



Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#19

AVRIL 2021

Zoonoses

Réconcilier
l'humain et
l'animal

Enquête nationale périnatale
La santé des mères et de leurs
nouveau-nés à l'étude

Protéomique
Chez les collectionneurs de
protéines

Enseignement
Les enfants apprennent-ils
moins bien à distance ?





Le magazine de l'Inserm se modernise : une **plateforme en ligne** vous permet désormais de **gérer vous-même votre abonnement**, dans le respect du Règlement général sur la protection des données (RGPD).

Afin que vous puissiez modifier en toute liberté vos informations de contact et vos préférences d'abonnement, **nous vous enverrons bientôt par courriel un lien pour valider votre compte.**

Pour ceux qui n'auraient pas encore indiqué une adresse mail de contact, il est encore temps de le faire. Vous resterez ainsi informés de l'actualité biomédicale quatre fois par an.

Pour se réabonner :
abonnement-mag@inserm.fr

Pour gérer son abonnement :
magazine.inserm.fr



ÉDITO



Les entretiens et les reportages photos qui ont permis la conception de ce magazine ont été menés dans le strict respect des mesures barrières.

Maladies infectieuses : nous sommes entrés dans une nouvelle ère

Les zoonoses, ces maladies transmissibles de l'animal à l'Homme, seraient responsables de plus de 2 milliards de contaminations chaque année. On estime ainsi que pas moins des trois quarts des nouveaux agents pathogènes détectés au cours des dernières décennies sont d'origine animale. L'émergence brutale du SARS-CoV-2 nous rappelle violemment le risque que représentent ces maladies zoonotiques pour les humains. Si la priorité actuelle est de contrôler la propagation de ce virus, de soigner et de vacciner la population, il sera primordial de tirer très rapidement les enseignements de cette pandémie selon le vieil adage « prévenir plutôt que guérir ». Le passage d'une maladie de l'animal à l'humain est certes loin d'être un phénomène nou-

veau, et les maladies zoonotiques ont jalonné l'histoire de l'humanité, comme l'a montré le triste épisode de la grippe espagnole de 1918, par exemple. Cependant, si le phénomène est ancien, la portée, l'échelle et les répercussions mondiales des zoonoses auxquelles nous sommes confrontés aujourd'hui n'ont aucun précédent historique : nous entrons probablement dans une nouvelle ère de l'apparition de maladies émergentes et ré-émergentes. Ce risque est notamment amplifié par l'impact croissant de la mondialisation et de l'industrialisation. Afin de mieux anticiper et prévenir le risque d'émergence, il est fondamental de combiner santé humaine, santé animale et études environnementales dans le cadre de ce qu'on appelle l'approche *One Health* (« Une seule santé »). C'est par l'application de mesures de surveillance, de prévention et de contrôle sanitaires qu'une riposte précoce et adaptée sera, espérons-le, envisageable à l'avenir.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Enquête nationale périnatale
La santé des mères et de leurs nouveau-nés à l'étude

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Hyponatrémie Les voies de l'apéline sont pénétrables

Addiction Alcool, œstrogènes et mémoire : un mariage à trois risqué

Maladie de Huntington Quand la résilience neuronale s'effondre

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Santé publique Prendre en compte toute la sphère du patient

16 C'EST POUR DEMAIN

Nanomédicaments Les acides nucléiques thérapeutiques : du cancer à la Covid-19

19 C'EST AILLEURS

États-Unis/VIH Vers une PrEP efficace 2 mois ?

20 TÊTES CHERCHEUSES À L'HONNEUR

Jacky Goetz Cancer et métastases : en quête des forces en présence

22 L'INSTANT OÙ

Cécile Charrier « J'ai découvert l'une des origines des caractéristiques qui distinguent les neurones humains »

23 PREMIER SUCCÈS

Antoine Forget Prédire l'efficacité d'anticancéreux selon le profil des cellules malades

36 REPORTAGE

Protéomique Chez les collectionneurs de protéines

40 ENTREPRENDRE

Hemerion Therapeutics Des cellules tumorales détruites au laser

42 OPINIONS

Enseignement Les enfants apprennent-ils moins bien à distance ?

44 VIE DE L'INSERM

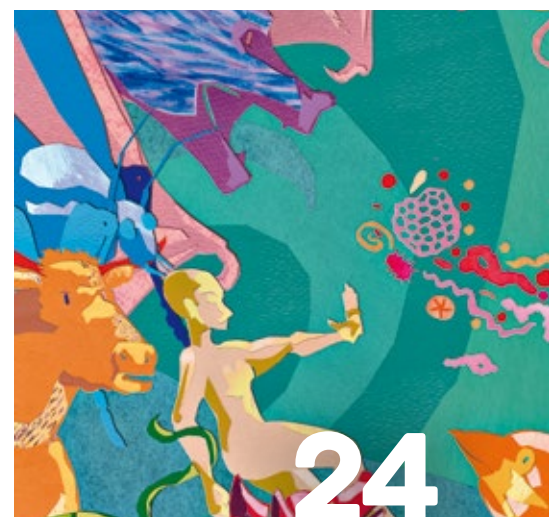
Recherche animale L'Inserm signe une charte de transparence

46 BLOC-NOTES

Culture scientifique InScience : l'Inserm fait son festival

Livre Pandémopolitique. Réinventer la santé en commun

GRAND ANGLE



24 ZONNOSES

Réconcilier
l'humain
et l'animal

ENQUÊTE NATIONALE PÉRINATALE

La santé des mères et de leurs nouveau-nés à l'étude

© Burger/Phanie

En mars 2021 aura lieu la 6^e édition de l'Enquête nationale périnatale (ENP). L'occasion de faire un état des lieux sur les pratiques médicales pendant la grossesse et l'accouchement, sur la santé des mères et de leurs nouveau-nés, et d'obtenir des informations sur les établissements d'accueil.

Surveiller, étudier, adapter et améliorer les pratiques médicales en France... c'est l'objectif des enquêtes nationales périnatales qui sont menées tous les 5-6 ans en France depuis 1995. Pendant une semaine, entre 14 000 et 15 000 nouvelles mères sont interrogées par des sages-femmes enquêtrices au sujet de leur état de santé, de celui de leur enfant, du déroulement de leur grossesse ou encore des soins périnataux. Épisiotomie, césarienne, péridurale, allaitement, préparation à l'accouchement, mais aussi tabagisme, vaccination... Une multitude de questions est abordée. « *Le suivi des principaux indicateurs périnataux relatifs à la santé, aux pratiques médicales et aux facteurs de risque permet d'alimenter des connaissances objectives qui informeront les décisions et l'évaluation des actions de santé* », explique **Hélène Cinelli**, coordinatrice de l'étude au niveau national au sein du Centre de recherche en épidémiologie et statistiques de Paris (Cress).

Cinq enquêtes de ce type ont déjà été réalisées en 1995, 1998, 2003, 2010 et 2016. Un socle de questions fondamentales permet un suivi dans le temps, mais le domaine est en constante évolution. Les pratiques

changent, les connaissances s'approfondissent, l'organisation des soins s'adapte, les politiques de santé évoluent, et l'ENP se doit de faire de même. Lors de la dernière enquête, une attention particulière s'est portée sur la médicalisation lors du travail obstétrical et de l'accouchement.

En 2016 on apprenait que ...

L'enquête de mars 2016 avait ainsi permis un recueil sur 14 142 naissances auprès de 13 894 femmes. D'après les données, ces dernières sont de plus en plus âgées (21 % ont plus de 35 ans) et en surpoids (20 %) ou obèses (12 %). Ces facteurs de risque vont de pair avec un taux de prématurité qui augmente de manière régulière depuis 1995 en France. Le niveau d'études des femmes enceintes est aussi en hausse malgré une situation professionnelle qui, comme celle de leur partenaire, semble se dégrader (28 % des ménages ont reçu des aides publiques). Cela n'empêche pas la plupart des grossesses d'être planifiées grâce notamment à la diversification de la contraception. Par ailleurs, seulement la moitié (52 %) de ces mères décideront d'allaiter exclusivement. Un chiffre en nette diminution, sans explication particulière, qui interroge les scientifiques.

Suite à la restructuration de l'offre, les lieux des accouchements ont fortement évolué en 2016 en faveur du secteur public. En majorité, les femmes choisissent des services spécialisés de type III (avec réanimation néonatale) de grande taille réalisant plus de 3 000 accouchements par an. Le gynécologue-obstétricien demeure leur professionnel de prédilection pour la surveillance prénatale, mais les sages-femmes prennent une place de plus en plus impor-

**Hélène Cinelli,
Camille Le Ray,
Nathalie Lelong :**
unité 1153 Inserm/Université de
Paris/INRAE

tante (25 %) comme professionnelles de premier recours. Elles réalisent aujourd'hui 87,4 % des accouchements par voie basse non instrumentale.

Cette multitude de données brutes permet d'établir des tendances. « Les ENP fournissent des indicateurs qui peuvent appuyer des recommandations nationales et orienter les politiques publiques afin d'améliorer la santé des mères et des enfants », souligne **Camille Le Ray**, épidémiologiste au Cress et professeure en gynécologie-obstétrique à la maternité Port Royal de l'AP-HP, responsable scientifique de l'enquête.

Une évolution dans les pratiques

Les ENP sont en outre un outil précieux pour évaluer les répercussions des recommandations sur les pratiques médicales et la santé. Prenons l'ocytocine par exemple. En 2010, plus de la moitié des femmes recevait cette hormone pour intensifier et accélérer les contractions, malgré les risques de césarienne. La sensibilisation des professionnels à son utilisation anormalement élevée et à ses dangers a conduit à une baisse de son utilisation en 2016.

De manière générale, au moment de l'accouchement ou juste avant, les recommandations semblent avoir un impact fort. En cohérence avec celles émises en 2012, le taux de césarienne (20,4 %) reste stable depuis 2010, alors qu'il était très haut au début des années 1990. Le taux d'épisiotomie, pratiquée chez 57 % des femmes en 1995, continue également de diminuer (20 %), après les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français en 2005 contre son utilisation systématique. « Ce sont des indicateurs de bonne pratique qui permettent d'évaluer si les cliniciens suivent les recommandations », ajoute Camille Le Ray.

En revanche, pendant la grossesse, leur application est mitigée. Certains ajustements faits aux actes de dépistage sont plutôt respectés, comme pour la trisomie 21. Mais ce n'est pas toujours le cas, par exemple avec la vaccination. « L'ENP a révélé le faible taux de couverture vaccinale chez les femmes enceintes », précise l'épidémiologiste. *Seulement 7 % sont vaccinées contre la grippe, alors qu'elles sont à haut risque de complications. Depuis 2016, des actions de sensibilisation ont été mises en place*



➡ Face à la faiblesse de la couverture vaccinale des femmes enceintes, l'ENP suggère qu'un travail de sensibilisation soit mené à la fois auprès des femmes et des soignants.

© Africa studio/Aléthe Stock

pour informer de l'intérêt de la vaccination, avec l'espoir d'un changement en 2021. »

Des progrès restent donc à faire concernant les mesures de prévention, à l'image de la consommation de tabac pendant la grossesse, qui ne diminue pas en France, malgré une sensibilisation des femmes à ce sujet. Encore 17 % d'entre elles fument au moins une cigarette par jour au 3^e trimestre. Les soignants n'abordent toujours pas systématiquement la question du tabac pendant la grossesse, et plus de la moitié des fumeuses disent n'avoir reçu aucun conseil durant ces neuf mois pour diminuer leur consommation. Une solution peut être l'entretien prénatal précoce, qui ne concerne encore que trop peu de femmes (28,5 %) avec des disparités géographiques très fortes.

Quoi de neuf pour 2021 ?

Les ENP sont des piliers du suivi épidémiologique de la périnatalité en France. Beaucoup est attendu de la nouvelle enquête 2021 avec des nouveautés en prévision. Pour la première fois, les mères qui ont accepté de participer à la première partie de l'enquête pourront, si elles le souhaitent, répondre à un second questionnaire deux mois après l'accouchement. Ce suivi postpartum non obligatoire et, pour la première fois, l'intégration des données de l'Assurance maladie permettront de recueillir de nouveaux éléments propres au retour à la maison et au suivi médical et d'aborder ainsi de nouvelles thématiques. Un accent particulier sera mis sur la santé mentale des femmes et sur les douleurs ressenties au cours de l'accouchement, mais également sur la littératie en santé, c'est-à-dire la capacité des femmes à s'interroger sur leur santé par elles-mêmes.

De plus, 3 500 mères seront tirées au sort pour participer à l'enquête Epifane pilotée par Santé publique France. Si elles l'acceptent, elles seront recontactées à 6 et 12 mois après l'accouchement pour répondre à une série de questions, notamment sur l'alimentation de l'enfant et l'allaitement. « Toutes ces données supplémentaires nous aideront à répondre aux interrogations qui restent en suspens depuis l'ENP 2016. Nous les attendons avec impatience », s'enthousiasme **Nathalie Lelong**, coresponsable scientifique de l'enquête. Les premiers résultats seront rendus à l'automne 2022 mais ces données précieuses alimenteront la science pour plusieurs années.

Mia Rozenbaum



➡ En France, le taux de césarienne reste stable depuis 2010, en cohérence avec les recommandations de la dernière ENP.

© Santim/Aléthe Stock

HYPONATRÉMIE

Les voies de l'apéline
sont pénétrables

Une nouvelle approche thérapeutique se dessine en cas d'hyponatrémie, une baisse anormale de la concentration de sodium dans le sang. Un composé analogue de l'apéline dont la preuve de concept vient d'être faite chez l'animal pourrait à terme se révéler efficace chez les malades.

Sous ce terme énigmatique d'hyponatrémie se cache un phénomène qui peut paraître anodin pour les novices, une chute de la concentration de sodium dans le sang en dessous d'un certain seuil (135 mmol/l), mais qui peut en réalité avoir des conséquences très sévères telles que des troubles neurologiques comme des convulsions ou un coma. Cette anomalie est souvent liée à l'augmentation du taux de vasopressine, une hormone antidiurétique qui provoque une réabsorption d'eau au niveau des reins et augmente le volume sanguin, diluant ainsi le sodium présent.

Elle peut être due à une maladie qui porte le nom de syndrome d'antidiurèse inappropriée ou consécutive à une insuffisance cardiaque, une cirrhose ou encore une maladie rénale. Ce qui en fait un phénomène assez fréquent : entre 20 et 35 % des patients hospitalisés sont concernés, en particulier des personnes âgées. Seul moyen de la contrer : accroître l'excrétion d'eau via les urines. Pour cela, un traitement existe, le tolvaptan, qui bloque des récepteurs de la vasopressine au niveau des reins. Mais, malheureusement, il entraîne aussi des effets secondaires parfois importants : toxicité hépatique, augmentation du taux de glucose, soit intense qui oblige à boire jusqu'à huit litres d'eau par jour et conduit le plus souvent à l'arrêt du médicament. C'est pourquoi découvrir un nouveau traitement reste un défi important.



↳ Coupe de rein complet de rat

Catherine Llorens-Cortes du Centre de recherche interdisciplinaire en biologie à Paris a une piste : la voie de l'apéline. Cette hormone est sécrétée comme la vasopressine par le cerveau et libérée dans le sang mais a un effet opposé : elle augmente l'excrétion d'eau au niveau des reins. On parle d'« aquarétique ». Cependant, l'apéline étant dégradée en quelques secondes dans la circulation, il est difficile de l'utiliser à des fins thérapeutiques pour rétablir un meilleur équilibre avec la vasopressine. Cela n'a pas découragé la chercheuse et son équipe qui se sont associées à l'équipe de Dominique Bonnet du Laboratoire d'innovation thérapeutique à Illkirch pour développer en 2017 un analogue de l'apéline beaucoup plus stable. « Les chimistes ont fixé une chaîne fluorocarbonée à l'une des extrémités de l'apéline-17 qui lui permet de se lier aux protéines plasmatiques et de voyager dans le sang sans être dégradée », explique Catherine Llorens-Cortes. Un brevet a en outre été déposé pour cette molécule appelée LIT01-196.

Dans une nouvelle étude, son équipe vient de montrer que dans un modèle expérimental d'hyponatrémie induite par une perfusion de vasopressine chez le rongeur, le LIT01-196 injecté par voie sous-cutanée persiste plusieurs heures dans la circulation sanguine. En activant les récepteurs de l'apéline au niveau des reins, la molécule mime parfaitement l'action de l'hormone endogène et rétablit l'équilibre apéline/vasopressine. Le volume d'eau éliminé augmente et une amélioration progressive de l'hyponatrémie est observée. « Ce composé est aussi efficace que le tolvaptan, il s'agit donc d'une piste très intéressante sous réserve de vérifier l'innocuité de cette molécule chez l'humain », rappelle Catherine Llorens-Cortes.

Pour passer à cette étape, la chercheuse souhaite désormais s'associer avec un industriel dans le but de porter cette nouvelle approche jusqu'au stade clinique. Un partenariat qui pourrait être d'autant plus intéressant que le LIT01-196 a de fortes chances d'être également efficace contre l'insuffisance cardiaque. Mais à ce stade, la chercheuse n'en dit pas plus !

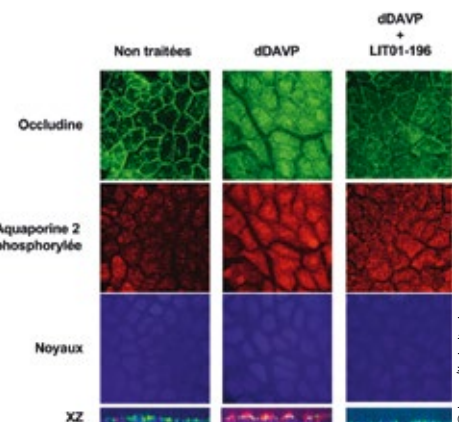
Aude Rambaud

Catherine Llorens-Cortes : unité 1050 Inserm/CNRS/Collège de France

Dominique Bonnet : UMR 7200 CNRS/Université de Strasbourg

↳ A. Flahault *et al.* *Nat Commun.*, 12 janvier 2021 ; doi : 10.1038/s41467-020-20560-y

↳ Au centre, la dDAVP, un agoniste des récepteurs de la vasopressine, augmente la mobilisation des canaux à eau (aquaporine 2) à la membrane apicale, provoque une réabsorption massive d'eau au niveau des reins et diminue le volume d'urine. À droite, le LIT01-196 permet de bloquer l'effet de la dDAVP et d'augmenter l'excrétion d'eau.



Cellule

La valse des organites

Les organites, ces structures que l'on trouve au cœur des cellules et qui sont chacune spécialisées dans une fonction, peuvent entrer en contact physique les uns avec les autres. Ils se déplacent, se touchent, se séparent, et se recontactent pour permettre l'échange d'informations et de matériel – dont les lipides qui, hydrophobes, ne peuvent pas se mouvoir librement dans la cellule. L'équipe strasbourgeoise de **Catherine Tomasetto** et de **Fabien Alpy** a su démystifier un phénomène peu ou pas compris jusque-là : la régulation de l'association et de la dissociation de ces organites sur des sites de contact. Les protéines de type VAP, postées à la surface du réticulum endoplasmique¹, interagissent avec des protéines partenaires situées sur d'autres organites, et établissent le contact. Mais cette simple présence ne suffit pas : pour être reconnus, certains partenaires doivent être phosphorylés, c'est-à-dire recevoir un groupe phosphate. « *La phosphorylation joue le rôle d'un interrupteur moléculaire pour contrôler les interactions entre organites, et veiller au bon fonctionnement de la cellule* », précise Fabien Alpy. Par exemple, elle conditionne l'association avec le transporteur de cholestérol STARD3, et donc le flux de cholestérol intracellulaire. Comme la protéine STARD3 est dérégulée dans les cancers, interrompre sa phosphorylation pourrait constituer une nouvelle piste thérapeutique. **M. R.**

1 Réticulum endoplasmique. Organite qui synthétise les protéines et produit des macromolécules

Catherine Tomasetto, Fabien Alpy : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

¹ T. Di Mattia *et al. EMBO J.*, 30 octobre 2020 ; doi : 10.15252/emboj.2019104369



Grâce à la phosphorylation de la protéine STARD3, les tubes du réticulum endoplasmique (vert) enserrant des organites appelés « endosomes » (magenta).

© Thomas Di Mattia

MALADIES DU SANG

Quand la réponse humorale extra-folliculaire s'emballe

Parmi les différentes réponses immunitaires utilisées par le corps, l'une reste très mystérieuse : la réponse humorale extrafolliculaire, qui consiste en la production rapide et transitoire d'anticorps peu spécifiques en réaction à une infection. Or, un suspect pourrait permettre d'en savoir plus : le récepteur CXCR4 est requis pour équilibrer les différentes populations de cellules qui interviennent dans la réponse immunitaire. Il contribue aussi à la migration des cellules hématopoïétiques¹ hors de la moelle osseuse. On sait aussi que son gène est muté dans deux maladies du sang, le syndrome WHIM et la macroglobulinémie de Waldenström. Dans un modèle animal de ces maladies, l'équipe parisienne de **Marion Espéli** et de **Karl Balabanian** a démontré qu'une mutation de CXCR4 entraîne une différenciation accrue

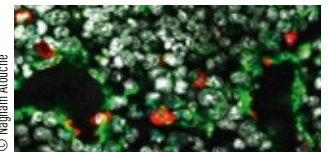
des lymphocytes B en cellules sécrétrices d'anticorps. De là, vient une réponse immunitaire extrafolliculaire incontrôlée. Cette découverte devrait aider à mieux comprendre le développement de ces maladies et la réaction des patients aux traitements. **A. F.**

1 Cellule hématopoïétique. Cellule fabriquée dans la moelle osseuse, à l'origine des différentes cellules du sang

Marion Espéli, Karl

Balabanian : unité 1160 Inserm/Université Paris Diderot-Paris 7, Écotaxie, microenvironnement et développement lymphocytaire

¹ N. Alouche *et al. Blood*, 21 janvier 2021 ; doi : 10.1182/blood.2020007450



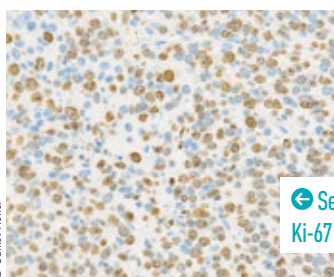
© Nigham Alouche

Moelle osseuse de souris portant une mutation de CXCR4, montrant l'accumulation de lymphocytes B (rouge), le réseau vasculaire (vert) et les noyaux cellulaires (blanc)

Cancer

Ki-67, le trublion de la prolifération cellulaire ?

Les cellules cancéreuses se multiplient rapidement et abondamment. Pour les surveiller, les chercheurs utilisent



Section de tumeur, montrant la protéine Ki-67 (marron) et l'ADN (bleu)

couramment l'antigène Ki-67, présent dans les cellules en prolifération. Il s'agit d'un marqueur cellulaire de choix, largement utilisé lors de biopsies de tumeurs. Cependant, on en sait encore très peu sur son rôle. Afin de déterminer s'il est directement impliqué dans la

cancérogénèse, **Daniel Fisher** et son équipe de l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier ont mené une série d'expériences sur des souris et des lignées cellulaires modèles de cancers. Grâce à un arsenal de techniques d'ingénierie génétique (*knock-out*¹, CRISPR-Cas9², analyse de transcriptome³), ils ont démontré que Ki-67 n'est pas indispensable à la prolifération cellulaire, mais qu'il facilite l'adaptation des cellules cancéreuses à leur environnement. Indirectement, il stimule donc le développement tumoral et la résistance aux traitements.

Une bonne nouvelle cependant : Ki-67 rend les cellules cancéreuses plus sensibles à la réponse immunitaire antitumorale. De futures études devront déterminer si l'on peut l'utiliser pour découpler l'effet des immunothérapies. **A. F.**

1 Knock-out. Inactivation d'un gène

2 CRISPR-Cas9. Outil de génie génétique, qui couple l'ADN double brin à un ARN guide complémentaire d'un ADN cible dans le génome

3 Transcriptome. Ensemble des ARN issus de la transcription de l'ADN d'un tissu ou d'un type cellulaire

Daniel Fisher : UMR 5535 CNRS/Université de Montpellier

¹ K. Mrouji *et al. PNAS*, 9 mars 2021 ; doi : 10.1073/pnas.2026507118

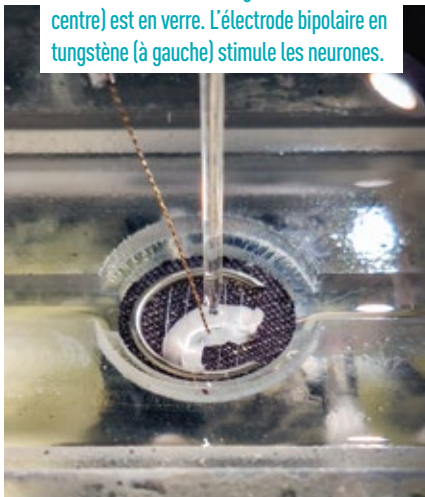
ADDICTION

Alcool, œstrogènes et mémoire : un mariage à trois risqué

De récents travaux étudiant chez le rat l'effet de l'alcool sur la mémoire et les apprentissages ont révélé le rôle clé des œstrogènes. Face à la progression des comportements d'alcoolisation massive chez les jeunes, ces résultats pointent un enjeu majeur : celui de la prévention ciblée à mener notamment chez les jeunes filles.

Quels sont les facteurs génétiques, biologiques et environnementaux impliqués dans la vulnérabilité à l'alcoolodépendance ? Comment le cerveau est-il impacté par la consommation d'alcool, notamment excessive, pratiquée par les jeunes ? Telles sont les interrogations d'**Olivier Pierrefiche** au sein du Groupe de recherche

Chambre d'enregistrement contenant une tranche d'hippocampe de cerveau de souris. L'électrode d'enregistrement (au centre) est en verre. L'électrode bipolaire en tungstène (à gauche) stimule les neurones.



© Margot Débris



Hippocampe de souris marqué par la technique du Brainbow

© Inserm/Stephane Fouquet

sur l'alcool et les pharmacodépendances d'Amiens dirigé par Mickaël Naassila. En s'appuyant sur le constat que les femmes semblent souffrir plus de neurotoxicité et de troubles cognitifs liés à l'alcool que les hommes, les chercheurs amiénois étudient depuis quelques années l'effet de l'alcool sur les mécanismes cellulaires de la mémoire sous le prisme de la différence entre les sexes.

Dans des travaux publiés en 2015 et 2020, Olivier Pierrefiche a montré que, chez les rats mâles, une alcoolisation massive de type *binge drinking* entraînait, 48 heures après – alors que la drogue n'est plus présente dans le corps de l'animal –, l'abolition d'un des deux signaux liés à la mémorisation. Ce signal, appelé « dépression synaptique à long terme », a été mesuré *ex vivo* en enregistrant la plasticité synaptique des neurones de l'hippocampe inclus dans une tranche de cerveau. Différent du « trou noir », ce blocage empêche les apprentissages chez le rat. De nouveaux travaux signés Kévin Rabiant, doctorant au sein du groupe de recherche, indiquent en outre que, chez la femelle jeune adulte, ce signal disparaît dès 24 heures après l'épisode de *binge drinking*, mais seulement si la rate est dans la phase de cycle ovarien appelé « proestrus », caractérisée par une forte concentration en œstrogènes dans le sang. Afin de vérifier s'il existe une interaction entre les deux substances, les chercheurs les ont alors administrées chez des rates prépubères ou adultes et des mâles, tout en bloquant les récepteurs aux œstrogènes. Leurs résultats

laissent supposer que le taux d'œstrogènes circulant est un facteur de vulnérabilité chez la femelle, induisant des effets délétères de l'éthanol sur les fonctions cognitives plus précoces et donc plus longs que chez le mâle. Le mécanisme pourrait impliquer une synergie d'action des deux substances sur l'expression ou le fonctionnement d'un récepteur au glutamate contenant la sous-unité GluN2B, cible commune à l'alcool et aux œstrogènes bien connue.

Déroutantes, ces découvertes sont-elles transposables à l'humain ? Alors que le phénomène d'alcoolisation massive chez les jeunes inquiète, ces résultats pourraient motiver des messages de prévention ciblés, avertissant les jeunes filles que la surconsommation d'alcool est d'autant plus nuisible à certaines phases de leur cycle. Avec, à la clé, des difficultés d'apprentissage et de mémorisation plus longtemps que chez leurs homologues masculins. Cette approche démontre de plus, si besoin était, que la recherche doit s'intéresser spécifiquement aux femmes.

Alexandra Foissac

Binge drinking. Mode de consommation massive d'alcool sur une courte période de temps afin d'obtenir une ivresse rapide

Hippocampe. Structure du cerveau impliquée dans les processus de mémorisation et de navigation spatiale

Œstrogène. Hormone responsable du développement et du maintien des caractères sexuels féminins

Olivier Pierrefiche : unité 1247 Inserm/Université de Picardie Jules-Verne, Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances

K. Rabiant *et al.* *Addict Biol.*, 28 janvier 2021 ; doi : 10.1111/adb.13002

Néoplasies myéloprolifératives

Et si on associait interféron et arsenic ?

Les néoplasies myéloprolifératives sont des cancers du sang caractérisés par une multiplication anormale des cellules myéloïdes de la moelle osseuse et du sang. C'est le cas de la leucémie myéloïde chronique, par exemple. Les traitements actuels à base d'interféron (IFN α) n'ont qu'un effet limité sur la progression de la mala-

die. Cependant, l'IFN α active la transcription de la protéine PML, qui intervient dans le déclenchement de la sénescence. Or, l'inactivation de cette protéine est associée à l'apparition de leucémies promyélocyaires aiguës, un type de leucémie myéloïde extrêmement agressive. Inspirées par le rôle clé de PML dans les thérapies ciblées

de ces leucémies, les équipes d'Hugues de Thé, de Jean-Luc Villeval et de Jean-Jacques Kiladjian à l'hôpital Saint-Louis à Paris ont démontré que le trioxide d'arsenic (ATO), qui se lie à PML et amplifie ses fonctions, augmente également l'action thérapeutique d'IFN α , *ex vivo* et dans un modèle de souris. Ces résultats suggèrent que la combinaison IFN+ATO pourrait améliorer l'efficacité des traitements. **A. F.**

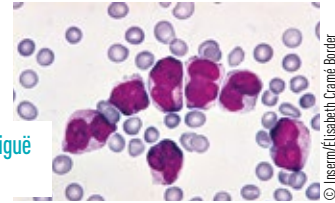
❖ **Interféron.** Protéine impliquée dans la réponse immunitaire

❖ **Sénescence.** Vieillesse naturelle des cellules et des organismes

Hugues de Thé, Jean-Luc Villeval, Jean-Jacques Kiladjian : unité 944 Inserm/CNRS/Université

Paris Diderot-Paris 7, Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique

🔗 T. Dagher *et al. J. Exp. Med.*, 1^{er} février 2021 ; doi : 10.1084/jem.20201268



➔ Leucémie promyélocytaire aiguë aux noyaux binucléés

© Inserm/Élisabeth Cramé-Borier

CERVEAU

L'autophagie au cœur de la croissance neuronale

Lors de la croissance des neurones, les cellules connaissent une phase intense de synthèse de protéines et de production de membrane, notamment au niveau du réticulum endoplasmique. Pour éviter que la machinerie cellulaire soit débordée, un système de régulation limite l'excès de molécules produites par restriction de l'apport nutritif de la cellule ou par autophagie. La croissance du neurone est alors mieux contrôlée. **Thierry Galli** et son équipe de l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris ont montré que si on empêche la dégradation autophagique, la polarité neuronale s'en trouve bouleversée : les neurones, qui possèdent normalement un seul axone, en développent alors plusieurs.

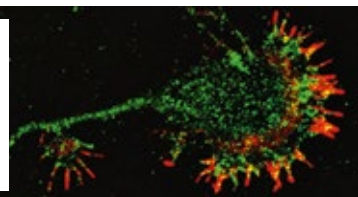
La cellule ne se dégrade plus, et rejette des éléments du réticulum endoplasmique sans les faire transiter par l'appareil de Golgi, un carrefour cellulaire important. Les conséquences peuvent être lourdes sur le plan pathologique... Cette voie de sécrétion dépendante de la protéine VAMP7, lorsqu'elle est modifiée par des défauts d'autophagie, jouera un rôle clé dans les maladies dégénératives et le cancer. Des médicaments ciblant l'autophagie sont actuellement en essai clinique. **M. R.**

❖ **Autophagie.** Mécanisme cellulaire qui consiste en la dégradation partielle du contenu de la cellule

Thierry Galli : unité 1266 Inserm/Université Paris Descartes

🔗 J. Wojnacki *et al. Cell Rep.*, 22 décembre 2020 ; doi : 10.1016/j.celrep.2020.108536

➔ Cône de croissance neuronal. Les vésicules portant la protéine VAMP7 (vert) sont présentes dans les régions riches en actine (rouge), aux extrémités du cône.



© Jose Wojnacki/Inserm U1266

Infertilité

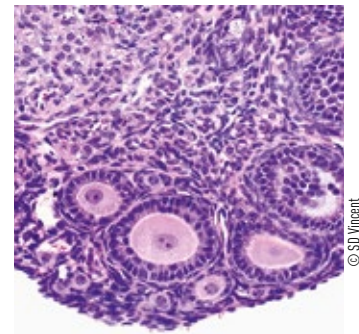
Quand la croissance de l'ovocyte tient à un fil

Chaque femme naît avec un stock d'ovocytes – ou gamètes femelles – immatures qui terminent individuellement leur croissance après maturité sexuelle, à chaque cycle menstruel. Ces ovocytes sont les plus grandes cellules du corps humain. Pour soutenir l'accumulation de protéines et d'ARN maternels nécessaires à la fécondation et à l'initiation du développement de l'embryon, la machinerie transcriptionnelle doit effectuer quelques petits changements au cours de cette différenciation. Notamment au niveau du complexe TFIID, en partie responsable de l'expression des gènes. Dans l'ovocyte en croissance, un de ses composés, TBP, disparaît et est remplacé par une protéine similaire mais spécifique des ovocytes, TBPL2, qui prend le relais. L'étude codirigée par **Stéphane Vincent** et **László Tora** à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg montre que sans TBPL2, des souris femelles deviennent stériles. TBPL2 forme en effet un complexe distinct de TFIID... Or, TBPL2 est important pour le stockage des ARN maternels au cours de l'ovogenèse, y compris ceux pour TBP qui seront traduits après la fécondation en amont de la réactivation du génome zygotique. « *L'intérêt de cette étude est avant tout fondamental mais elle permettra de mieux comprendre les problèmes associés à l'insuffisance ovarienne, une cause fréquente d'infertilité* », explique Stéphane Vincent. **M. R.**

❖ **Ovogenèse.** Formation et développement des cellules sexuelles femelles dans l'ovaire en trois phases : formation des ovogonies, des ovocytes et de l'ovule

Stéphane Vincent, László Tora : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

🔗 C. Yu *et al. Nat Commun.*, 22 décembre 2020 ; doi : 10.1038/s41467-020-20239-4



➔ Ovocytes en croissance sur une coupe histologique d'ovaire d'une souris âgée de 6 semaines

© SD Vincent

MALADIE DE HUNTINGTON

Quand la résilience neuronale s'effondre

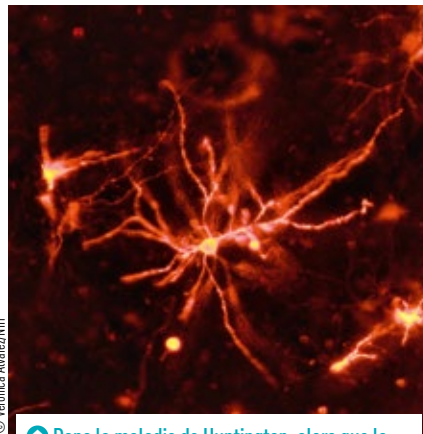
En associant intelligence artificielle et génomique, des chercheurs ont découvert les lois qui gouvernent l'évolution de la maladie de Huntington aux niveaux moléculaire et cellulaire. Cette approche inédite et cette découverte ouvrent la voie à une meilleure compréhension de la maladie et à de nouvelles pistes thérapeutiques.

Héréditaire, rare et à ce jour incurable, la maladie de Huntington est due à une mutation du gène codant pour la huntingtine, une protéine essentielle au fonctionnement normal du corps humain. C'est une maladie évolutive qui se caractérise par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques qui s'aggravent avec le temps. Comme dans la plupart des maladies neurodégénératives, cette aggravation est sous double régulation : la réponse pathogénique, qui tend à causer la maladie, et la réponse dite de « compensation », qui regroupe l'ensemble des mécanismes qui tentent de réparer et de faire survivre les cellules atteintes. Cette capacité des neurones à s'adapter au stress cellulaire causé par la maladie s'appelle la résilience neuronale et s'intègre dans le processus d'homéostasie cellulaire qui permet de maintenir l'équilibre nécessaire à un fonctionnement normal de nos cellules. L'équipe de **Christian Néri** à Paris, spécialisée dans les mécanismes de compensation dans les maladies neurodégénératives et le vieillissement, a souhaité mesurer la part respective de ces réponses antagonistes, pathogénique et de compensation, dans le développement de la maladie de Huntington.

Pour comprendre comment la maladie évolue aux niveaux moléculaire et cellulaire, les chercheurs ont adopté des méthodes mathématiques d'analyse de formes, usuel-

Striatum de souris

lement utilisée pour faire du *morphing*, en les appliquant pour la première fois à l'analyse de données génomiques. Grâce au logiciel, baptisé Geomic, qu'ils ont développé, ils ont comparé le comportement des courbes et de leurs surfaces défini par les profils d'expression des gènes. Ils ont ensuite calculé le coût mathématique de cette déformation qui permet de passer d'une forme de courbe à une autre, et ont mis ces informations en rapport avec l'effet de ces gènes sur la survie neuronale. Ils ont ainsi pu identifier et classer les gènes utilisés, au fil du temps et dans plusieurs types de neurones, notamment striataux[❦], pour contrer les effets de la huntingtine mutante sur la survie neuronale. Pour mettre en œuvre ses travaux fondés sur l'intelli-



© Verónica Alvarez/NIH

❦ Dans la maladie de Huntington, alors que la mutation du gène de la huntingtine est exprimée par toutes les cellules du cerveau, elle est spécifiquement toxique pour les cellules du striatum (ici, de souris).

gence artificielle, l'équipe de Christian Néri s'est en outre appuyée sur un très important échantillon de données collectées dans un modèle murin de la maladie de Huntington par l'équipe de Myriam Heiman du Massachusetts Institute of Technology (MIT), partenaire de l'étude. Inédite et novatrice, cette approche a permis de révéler les lois qui gouvernent l'évolution de la maladie : la conclusion de l'étude est que le mécanisme central n'est pas l'accentuation des réponses pathogéniques, qui tendent d'ailleurs à s'amenuiser dans le temps, mais bien l'effondrement des réponses de compensation.

Cette découverte majeure ouvre des perspectives pour mieux comprendre la maladie mais surtout pour prioriser de nouvelles cibles thérapeutiques et définir des biomarqueurs de compensation cellulaire. On pourrait ainsi imaginer des traitements qui permettent de restaurer ou de stimuler les mécanismes de compensation, dans la maladie de Huntington mais aussi dans d'autres maladies neurodégénératives. Cette approche met en exergue, en complément de la notion de facteur de risque pour une pathologie, celle de facteur de résistance, et s'inscrit dans une démarche de médecine personnalisée et de précision, la capacité de résilience à une maladie étant propre à chaque individu.

Alexandra Foissac

❦ **Neurones striataux.** Zone cérébrale impliquée dans la mobilité volontaire et dont les lésions jouent un rôle dans la maladie de Huntington

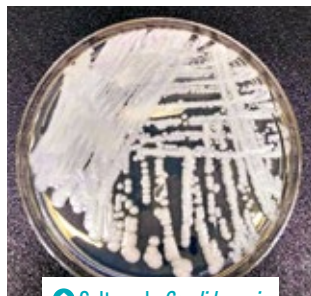
Christian Néri : unité 1164 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Adaptation biologique et vieillissement

📄 L. Megret *et al.* *eLife*, 22 février 2021 ; doi : 10.7554/eLife.64984

INFECTIOLOGIE

Un super-germe pourrait être transmis par l'eau

Dans la famille *Candida*, prenez *Candida auris* ! Identifiée récemment, cette levure est une nouvelle menace microbienne qui inquiète la sphère médicale : ce « super-germe » invasif létal est multirésistant aux traitements. Une des nombreuses questions qui subsistent sur cet agent infectieux méconnu concerne son réservoir microbien. Or, on sait que les amibes libres, présentes dans les environnements hydriques, hébergent, via leur biofilm, de nombreux microorganismes et notamment les levures du genre *Candida*. L'équipe Pharmacologie des anti-infectieux de **Kevin Brunet** à Poitiers a donc comparé les interactions de *C. albicans* et de *C. auris* avec différentes espèces d'amibes. Ils ont confirmé que *C. auris* pouvait survivre et proliférer dans l'eau par l'intermédiaire des molécules secrétées par les amibes libres. Ces résultats, qui s'intègrent dans la compréhension et la



↑ Culture de *Candida auris*

© S. Luckhart/ODC

lutte contre le problème majeur que constitue désormais la résistance microbienne aux traitements, montrent que l'eau courante pourrait représenter une source de contamination à *C. auris* par l'intermédiaire des amibes libres. **A. F.**

❗ **Amibe.** Microorganisme unicellulaire vivant en milieu hydrique et parasite de l'Homme

❗ **Biofilm.** Communauté de microorganismes qui se fixe sur un support inerte ou vivant et sécrète une matrice de protection vis-à-vis du système immunitaire et des traitements

Kevin Brunet : unité 1070 Inserm/Université de Poitiers

📄 F. Hubert et al. *Lett Appl Microbiol.*, 14 octobre 2020 ; doi : 10.1111/lam.13395

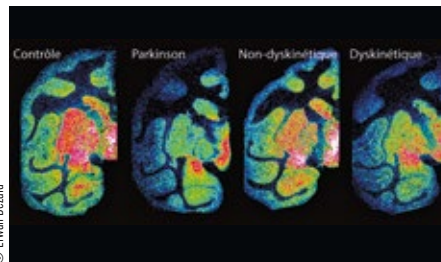
Parkinson

Mieux comprendre le traitement de référence

La maladie de Parkinson est caractérisée par la destruction des neurones à dopamine impliqués dans le contrôle des mouvements. Par chance, le traitement de référence, la lévodopa ou L-DOPA, restaure efficacement la mobilité des patients. Son mode d'action ? Jusque-là, on soupçonnait que la molécule était convertie en dopamine et réapprovisionnait les zones appauvries du cerveau. Or, il arrive qu'après des années d'utilisation, le médicament soit à l'origine de mouvements involontaires, appelés « dyskinésies ». En d'autres termes, le métabolisme de la lévodopa se dérégulerait avec le temps. Dans une nouvelle étude, **Erwan Bezdard** et ses collègues bordelais montrent dans un modèle de Parkinson chez le singe que la lévodopa n'est pas transformée en dopamine dans le striatum, le siège du contrôle de la motricité. En réalité quand les dyskinésies apparaissent, la lévodopa s'accumule dans toutes les régions du cerveau, tandis que la dopamine est absente du striatum. « Cette étude ne remet pas en question l'utilité fondamentale de la lévodopa, qui reste le meilleur traitement sur le marché, mais ouvre la voie vers de nouvelles stratégies thérapeutiques pour des patients parkinsoniens avancés », précise Erwan Bezdard. **M. R.**

Erwan Bezdard : UMR 5293 CNRS/Université de Bordeaux, Institut des maladies neurodégénératives

📄 E. Fridjonsdottir et al. *Sci Adv.*, 6 janvier 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abe5948



© Erwan Bezdard

📍 La lévodopa modifie la distribution des neurotransmetteurs (rouge-orange) dans le striatum, soit directement la dopamine, soit, ici, la sérotonine par effet de réseau.

QUESACO

Dysautonomie

Dyslexie, dysgraphie, dyscalculie... sont autant de troubles de l'apprentissage devenus familiers. Mais qu'en est-il de la dysautonomie ? Serait-ce encore une difficulté liée à l'autonomie des élèves ? Pas du tout ! Il s'agit en réalité d'un dysfonctionnement du système nerveux dit « autonome » (SNA), ou végétatif, c'est-à-dire la partie du système nerveux qui régule les fonctions automatiques de l'organisme, comme la respiration, la digestion ou encore le contrôle du système cardiovasculaire. Or ce système nerveux autonome semble mis à mal par le SARS-CoV-2, en particulier dans les cas de « Covid long », quand des symptômes multiples et divers subsistent plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après la contamination. Et ce, même dans les formes peu sévères de la maladie. Ces symptômes (vertiges, sueurs, incapacité à effectuer un exercice habituel, nausées, diarrhées, fuites urinaires, frissons...) sont très variés et peuvent fluctuer au cours du temps. Et comme aucun pris isolément n'est spécifiquement lié à une atteinte du SNA, il est très difficile

d'établir un diagnostic. Ces troubles dysautonomiques ne sont d'ailleurs pas les seuls symptômes du Covid long, parmi lesquels figurent, entre autres, fatigue, troubles neurologiques et cardio-thoraciques, troubles de l'odorat et du goût. Mais leur origine reste inconnue. C'est pourquoi **Olivier Robineau**, avec **Fabrice Carrat**, de l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique à Paris, participe à l'étude Coper en population générale pour identifier les symptômes ou les associations de symptômes spécifiques de la forme longue de la Covid-19 et leurs déterminants. De même, **Jade Ghosn**, chercheur au sein de l'unité Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution et infectiologie à l'hôpital Bichat AP-HP, a réorienté la cohorte French Covid pour se pencher sur les formes longues de la maladie, en suivant les patients jusqu'à 18 mois après leur inclusion. Tous deux ont un objectif commun : repérer les causes de ces symptômes afin de proposer une prise en charge adaptée à ces patients en errance médicale. **A. M.**

Olivier Robineau, Fabrice Carrat : unité 1136 Inserm/Sorbonne université

Jade Ghosn : unité 1137 Inserm/Université de Paris

SANTÉ PUBLIQUE

Prendre en compte
toute la sphère
du patient

La maladie éclipse parfois le malade. Pourtant l'environnement du patient, son état psychologique, son contexte social ou encore son expérience de la maladie doivent être considérés pour assurer une bonne prise en charge médicale. C'est avec cette ambition que l'équipe Inserm SPHERE développe une variété de méthodes appliquées à la recherche clinique et à l'épidémiologie.

Faire entendre la voix des patients, tel est l'objectif affiché par l'équipe SPHERE. « Un patient est une personne à part entière avec une histoire et des préférences, déclare **Véronique Sébille**, biostatisticienne et directrice de l'unité, il a donc son mot à dire sur les traitements le concernant. » Son environnement est tout aussi important et influencera sa prise en charge. « L'équipe soignante d'abord, précise **Bruno Giraudeau**, directeur adjoint de SPHERE et lui aussi biostatisticien, mais aussi sa famille et ses amis. » Pour prendre en compte le patient et son entourage, cette équipe réunit 65 personnes sur deux sites – l'un à Nantes et l'autre à Tours – autour de projets interdisciplinaires. Biostatisticiens, épidémiologistes, pharmacologues, cliniciens, psychologues, économistes de la santé ou encore sociologues travaillent ainsi main dans la main pour améliorer le quotidien des patients. Beaucoup de ces chercheurs ont à la fois un pied à l'université et l'autre à l'hôpital. « De la même façon que les bonnes questions cliniques viennent souvent de l'expérience avec les malades, les bonnes questions méthodologiques viennent des études

cliniques que l'on réalise », poursuit **Véronique Sébille**. « Ces études alimentent nos projets de recherche et nous permettent de développer des méthodologies qui sont ensuite appliquées sur le terrain », renchérit **Bruno Giraudeau**.

La santé dans la peau

Ainsi le projet MARKS (pour *Measure of acceptance of chronic visible skin conditions*) s'intéresse à certaines maladies de peau bénignes mais qui nuisent au bien-être des personnes affectées et à celui de leur entourage. « C'est le cas des angiomes plans, ces malformations de vaisseaux sanguins qui se traduisent par des marques rouges sur la peau, du vitiligo, qui se manifeste par des taches blanches notamment sur le visage et les membres, ou encore de la pelade décalvante, caractérisée par une perte importante de cheveux », précise la dermatologue **Annabel Maruani**, coordinatrice du projet. Or les traitements disponibles ne sont pas suffisamment satisfaisants dans de nombreux cas. « Nous souhaitons améliorer le bien-être des patients en complétant la prise en charge conventionnelle par des interventions qui vont renforcer leur acceptation et celle de leurs proches à vivre avec ces maladies dites "affichantes". » Pour cela, l'étape initiale consiste à mesurer cette acceptation à travers un questionnaire. Une première version est déjà en cours de validation à l'issue du travail de la sociologue

Hélène Lecompte avec des groupes de parole réunissant des malades et leurs proches. Mais attention, l'analyse des données issues de ce genre de questionnaires qui traitent de concepts subjectifs comme la qualité de vie, la fatigue ou l'anxiété doit se faire en utilisant des méthodes appropriées. L'évolution du ressenti des malades vis-à-vis de leur état de santé peut en effet biaiser leur interprétation. « Les réponses des patients peuvent varier dans le temps, pas seulement en raison d'une évolution de leur qualité de vie, mais aussi parce que leur perception de la question posée ou du concept mesuré a évolué », précise **Véronique Sébille**. Pour détecter et prendre en compte ces changements de perception dans le temps, l'équipe a développé un programme informatique appelé ROSALI. Celui-ci a permis de suivre pendant deux ans les émotions de patients atteints soit d'un cancer du sein, soit d'un mélanome, un cancer de la peau. Il en ressort que ces derniers présentent une plus grande irritabilité malgré une qualité de vie comparable dans les deux groupes. ROSALI est toutefois voué à évoluer. L'équipe est en effet en charge de l'évaluation de la pertinence et de l'acceptation de traitements innovants testés en France, en Espagne et en Grèce dans le cadre du projet HAP² : consacré au risque de pneumonie en réanimation. « Nous étendons les capacités de ROSALI afin qu'il puisse tenir compte de plusieurs



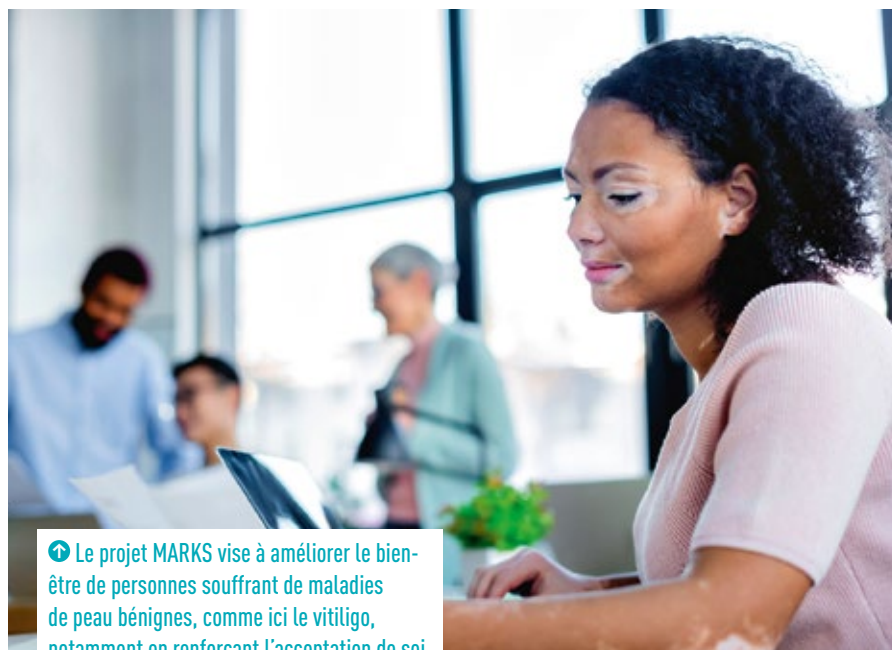
caractéristiques des patients : d'abord leur prise en charge médicale, leur pays et leur genre mais aussi leurs antécédents médicaux et leurs troubles anxio-dépressifs. » Et ainsi prendre en considération le vécu des patients et de leur entourage dans l'interprétation des essais cliniques de HAP².

Qui s'assemble se ressemble

Certains types d'études cliniques intéressent d'ailleurs particulièrement l'équipe SPHERE : les essais randomisés en cluster. « À la différence des études cliniques classiques, ici les prises en charge médicales évaluées ne s'appliquent pas au niveau individuel mais à l'échelle de clusters : des groupes de patients qui partagent le fait d'être suivis par un même médecin, au sein d'un même hôpital ou encore d'habiter une même région », explique la biostatisticienne **Agnès Caille**. Ce type d'essai est en pleine expansion, pour évaluer des organisations de soin ou des interventions de santé publique par exemple, mais il reste assez complexe à interpréter, notamment en raison du risque de biais. « Les patients d'un même cluster se ressemblent, ils sont corrélés entre eux. Or les méthodes pour prendre en compte cette corrélation font défaut. » C'est pour pallier ce manque que la chercheuse a monté le projet Quartet (pour *Quantification of clustering and analysis*



⬆ Les patients en attente de greffe de rein, comme cette personne en séance d'hémodialyse, sont particulièrement vulnérables face à la Covid-19.



⬆ Le projet MARKS vise à améliorer le bien-être de personnes souffrant de maladies de peau bénignes, comme ici le vitiligo, notamment en renforçant l'acceptation de soi.

© Lightfield studios/Adobe Stock

of cluster randomised trials with time-to-event outcomes). « Avec des statisticiens et des cliniciens, nous cherchons à définir les méthodes les plus adaptées pour prendre en compte la corrélation entre les patients d'un même cluster tout en produisant des résultats facilement compréhensibles par les cliniciens. À terme, nous les rendrons disponibles pour le monde de la recherche via un logiciel libre de statistiques. »

En ces temps de pandémie, les chercheurs de SPHERE se sont aussi mobilisés pour un projet qui implique des patients particulièrement vulnérables au contexte sanitaire actuel : les personnes en attente de greffe du rein pour cause d'insuffisance rénale terminale. La plupart, en plus de leur âge avancé, souffrent en effet de diabète et/ou de maladies cardiovasculaires. Comme une double peine, la pandémie a par ailleurs perturbé l'activité de transplantation rénale. « Pour anticiper les risques futurs de rebond épidémique, de saisonnalité de la Covid-19 ou encore de l'émergence d'une autre pandémie, nous voulons modéliser l'impact sur l'espérance de vie de ces patients en fonction de plusieurs scénarios de recommandations d'accès à la greffe et d'évolution du

contexte sanitaire », explique le biostatisticien **Yohann Foucher**, coordinateur de ce projet appelé Kit-Covid. À la clé, un outil d'aide à la décision destiné aux acteurs de la santé publique, comme l'Agence de la biomédecine, qui encadre les transplantations d'organes en France. Du point de vue du patient et de ses proches, ce travail de simulation pourra les aider à mieux comprendre l'évolution des recommandations concernant les greffes en fonction de la situation sanitaire et ainsi réduire leurs troubles anxio-dépressifs liés à l'attente. Là encore, l'équipe SPHERE s'attache donc à mettre le patient et son environnement au premier plan.

Simon Pierrefixe

⚡ **Projet HAP²** : *Host-targeted approaches for prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia*. Projet sur 5 ans impliquant 10 partenaires de 6 pays, qui vise à développer des médicaments et des biomarqueurs pour améliorer la prévention et le traitement de la pneumonie nosocomiale

hap2-project.com

Véronique Sébille, Bruno Giraudeau, Annabel Maruani, Hélène Lecompte, Agnès Caille, Yohann Foucher : unité 1246

Inserm/Université de Nantes/Université de Tours, SPHERE - Methods in patient-centered outcomes and health research

⚡ M. Blanchin *et al.* *Stat Methods Med Res.*, 30 octobre 2019 ; doi : 10.1177/0962280219884574

⚡ A. Caille *et al.* *J Clin Epidemiol.*, 10 février 2021 ; doi : 10.1016/j.jclinepi.2021.02.004

Rythmes circadiens

L'équilibre est meilleur le matin

Le système vestibulaire, dont la fonction est de nous maintenir en équilibre, est soumis à un rythme circadien. Cela signifie que son niveau d'activité varie selon les heures du jour et de la nuit, suivant un cycle d'environ 24 heures, comme c'est le cas pour le sommeil, l'humeur, le rythme cardiaque, le système hormonal ou encore la température corporelle. **Gaëlle Quarck** et ses collègues du laboratoire COMETE à Caen l'ont découvert en soumettant deux groupes d'adultes volontaires, jeunes (22 ans en moyenne) ou plus âgés (70 ans en moyenne), à des exercices permettant d'évaluer leur équilibre à six occasions, au cours d'une période de 24 heures. Les chercheurs ont observé qu'à deux heures du matin, le réflexe vestibulaire est médiocre. Il devient meilleur à six heures, en tout début de journée, puis son efficacité diminue lentement jusqu'au matin suivant. L'effet est plus marqué chez les seniors. Au-delà de son intérêt scientifique, ce travail a une utilité clinique : indiquer aux médecins que l'équilibre se dégrade au cours de la journée en cas d'évaluation ou de rééducation pour des problèmes de vertiges, par exemple. Ces connaissances pourront également contribuer à prévenir le risque de chute chez la personne âgée, qui est serait donc plus important en fin de journée. **A. R.**

Gaëlle Quarck : unité 1075 Inserm/Université de Caen Normandie, COMETE - Mobilités : vieillissement, pathologie, santé

T. Martin *et al.* *Chronobiol. Int.*, 14 décembre 2020 ; doi : 10.1080/07420528.2020.1835941

ALIMENTATION

Les végétariens ont recours aux aliments ultra-transformés

Le nombre de personnes végétariennes ne cesse d'augmenter. En étudiant leurs habitudes alimentaires grâce à l'étude NutriNet-Santé, l'équipe EREN de recherche en épidémiologie nutritionnelle à Paris a constaté que, paradoxalement, elles mangent en moyenne davantage de produits ultra-transformés par l'industrie que les consommateurs de viande. Il faut dire que l'offre s'est beaucoup diversifiée au cours des dernières années, au-delà des traditionnelles chips et barres aux céréales : tofous, légumes en barres, smoothies, galettes, saucisses végétariennes... En outre, plus l'adoption du végétarisme est récente chez les individus concernés, plus ils ont recours à ces produits, « *comme s'il leur fallait un peu de temps avant de réapprendre à cuisiner plus végétal* », suppute **Benjamin Allès**, responsable de l'étude. Si ces produits sont pratiques, beaucoup sont peu équilibrés sur le plan nutritionnel : en outre, ils sont souvent trop riches en sel ou en sucres. Leur consommation, lorsqu'elle est trop élevée, est

associée dans plusieurs études à un risque accru de cancer, de diabète, ou encore de maladies cardiovasculaires. Les végétariens sont prévenus ! **A. R.**

Benjamin Allès : unité 1153 Inserm/Université Paris Diderot/Université Paris 13/Université Paris Descartes/INRAE, Centre de recherche épidémiologie et statistiques Sorbonne Paris Cité (Cress)

J. Gehring *et al.* *J. Nutr.*, 4 janvier 2021 ; doi : 10.1093/jn/nxaa196



© Adèle Sunk

La consommation élevée d'aliments ultra-transformés associée au végétarisme peut avoir des conséquences adverses sur la qualité de ce régime.

Diabète

Une maladie peut en cacher une autre

Santé du foie et diabète de type 2 doivent maintenant être pensés ensemble ! L'équipe de **Fabienne Foufelle** au centre de recherche des Cordeliers à Paris vient de le prouver en étudiant trois

cohortes françaises de patients atteints de diabète de type 2. De précédents travaux avaient montré qu'une concentration sanguine élevée d'un lipide, appelé « dihydrocéramide », était prédicteur d'un

diabète plusieurs années avant la survenue de celui-ci. En corrélant l'excès de ce lipide à l'état de santé des patients, les chercheurs ont constaté une association avec la NASH, une maladie hépatique résultant de l'excès de gras (stéatose hépatique ou maladie du foie gras) et pouvant évoluer vers des pathologies plus graves, comme la cirrhose. En recherchant la cause de ce phénomène, l'équipe a découvert que le dihydrocéramide était libéré dans le sang au sein de particules VLDL, des transpor-

teurs d'acides gras synthétisés en excès dans le foie atteint de stéatose hépatique. « *Ces résultats prouvent qu'un foie malade est une cause importante de diabète de type 2. Cette conclusion incite à lancer un message fort à destination des praticiens et du grand public : en cas de NASH, gare aux complications métaboliques !* », alerte Fabienne Foufelle.

A. R.

Fabienne Foufelle : unité 1138 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie/Université Paris Diderot/Université Paris Descartes

A. Cartier *et al.* *Cell Rep Med.*, 22 décembre 2020 ; doi : 10.1016/j.xcrm.2020.100154



© Noémie Queffelec

Gouttelettes de lipides (en blanc) et présence de fibrose (en rouge) sur une coupe de foie de rongeur présentant une NASH

Hépatite auto-immune

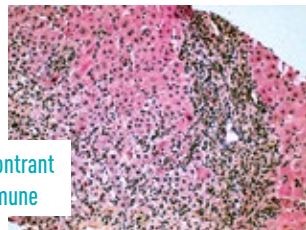
Les coupables identifiés

L'hépatite auto-immune est une maladie rare avec un à deux nouveaux cas pour 100 000 personnes par an. Elle se caractérise par la destruction du foie, attaqué par le système immunitaire. Actuellement, le traitement repose sur l'administration d'immunosuppresseurs, des médicaments qui inhibent la réponse immunitaire mais ne peuvent pas être utilisés sur des périodes prolongées. Or, l'interruption de la prise entraîne une rechute dans plus de 70 % des cas. Pour la première fois, le groupe de **Sophie Conchon** au CRTI de Nantes a isolé et caractérisé les lymphocytes T CD4 dits « auto-réactifs », qui entraînent la destruction progressive des cellules hépatiques. En utilisant comme appât la molécule « du soi » SLA, qui appartient à l'organisme mais que les lymphocytes perçoivent comme un corps étranger, les chercheurs ont piégé les LT CD4. Leur analyse a révélé des caractéristiques spécifiques, comme la production d'interféron- γ et d'interleukine 21. Il s'agit pour **Amédée Renand**, co-auteur de ces travaux, « d'un premier pas indispensable vers de nouvelles solutions thérapeutiques pour éliminer durablement ces cellules ». **A. R.**

Sophie Conchon, Amédée Renand : unité 1064 Inserm/Université de Nantes, Centre de recherche en transplantation et immunologie

🔗 A. Renand *et al.* *J Hepatol.*, 7 juillet 2020 ; doi : 10.1016/j.jhep.2020.05.053

➔ Coupe d'un foie montrant une hépatite auto-immune



© J.-F. Misner/CHU Nantes

CANCER

Affamer les cellules tumorales pulmonaires

Environ 40 % des cancers du poumon sont associés à des modifications métaboliques, ce qui signifie que les cellules tumorales s'alimentent différemment par rapport à des cellules saines. On les appelle des « adénocarcinomes ». L'équipe bordelaise de **Rodrigue Rossignol** entend faire de ces anomalies de nouvelles cibles thérapeutiques... dans le but d'affamer les cellules malignes. Pour cela, les chercheurs ont étudié le métabolisme énergétique des cellules tumorales à partir de tumeurs de patients obtenues après chirurgie. Dans environ la moitié des cas, les cellules utilisaient de grandes quantités d'oxygène afin de dégrader des acides gras (les cellules saines, elles, utilisent plus volontiers le glucose). Or,

la voie d'oxydation des acides gras fait appel à la protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP), qui est la cible d'un médicament déjà utilisé en cardiologie, la trimétazidine. En administrant ce traitement par voie orale à des modèles de souris présentant des adénocarcinomes pulmonaires humains, les chercheurs ont obtenu une réduction de la croissance tumorale et une augmentation de la survie des animaux d'environ un tiers. Après avoir déposé un brevet, ils réfléchissent à un protocole clinique pour lancer prochainement un essai chez l'humain. **A. R.**

Rodrigue Rossignol : unité 1211 Inserm/Université de Bordeaux, Maladies rares : génétique et métabolisme

🔗 N. D. Amoedo *et al.* *J Clin Invest.*, 4 janvier 2021 ; doi : 10.1172/JCI133081

MALADIE DE HIRSCHSPRUNG

Des complications post-chirurgicales mieux prévisibles

La maladie de Hirschsprung est une maladie digestive rare et sévère. Dès la naissance, les selles ou gaz ne peuvent être expulsés chez la personne affectée, en raison d'une absence de relâchement du muscle intestinal : en effet, les neurones normalement nécessaires à cet endroit s'avèrent absents. Le traitement chirurgical consiste à supprimer la partie malade et à relier les extrémités saines. Hélas, de nombreux enfants développent des complications post-opératoires : un tiers souffrent de constipation,

ballonnements ou occlusions, et 10 à 20 % présentent des infections intestinales sévères. Pour mieux comprendre ce phénomène, l'équipe de **Michel Neunlist** à la faculté de médecine de Nantes a étudié les zones saines accolées aux fragments malades excisés chez 18 nouveau-nés touchés par la maladie. Les chercheurs ont constaté un déficit en neurones inhibiteurs chez ceux qui ont présenté des occlusions après l'intervention chirurgicale, ce qui explique une contraction excessive des intestins. Chez les bébés victimes d'infec-

tions, la paroi intestinale s'est avérée excessivement perméable, ce qui a pu faciliter le passage de germes pathogènes. « Ces résultats devraient nous aider à prédire le risque de complications chez les enfants pour adapter le suivi et ouvrir de nouvelles perspectives de traitement. Ainsi, nous essaierons de corriger ces défauts au moment même de l'opération », explique **Anne Dariel**, membre de la même équipe et chirurgienne à l'hôpital de La Timone à Marseille. Elle teste déjà une nouvelle piste thérapeutique. **A. R.**



➔ Radio d'un enfant souffrant d'une inflammation des intestins

Michel Neunlist, Anne Dariel : unité 1235 Inserm/Université de Nantes, Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau

🔗 A. Dariel *et al.* *Sci Rep.*, 10 décembre 2020 ; doi : 10.1038/s41598-020-78340-z

© Stock-ident/Adobe Stock

NANOMÉDICAMENTS

Les acides nucléiques
thérapeutiques :
du cancer à la Covid-19

Les acides nucléiques thérapeutiques, et notamment les approches antisens, constituent une technologie récente, porteuse d'importants espoirs. Développées jusqu'à présent dans certains domaines comme les affections ophtalmologiques, métaboliques, neuromusculaires ou néoplasiques, ces approches pourraient rapidement aboutir à des nanomédicaments contre la pandémie de Covid-19.

Devant l'urgence sanitaire de la pandémie de Covid-19, la recherche s'est intensifiée de façon inédite afin de développer des traitements fondés sur le repositionnement de médicaments préexistants ou sur la mise au point de nouvelles molécules. En règle générale, ces dernières sont très longues à développer. Mais les thérapies à base d'acides nucléiques ont changé la donne : les premières stratégies vaccinales anti-Covid-19 qui utilisent l'ARN messager (ARNm) du virus ont été développées en moins d'un an. Dans leur sillage, d'autres traitements de nouvelle génération pourraient rapidement voir le jour.

À la base de ces approches donc, l'acide nucléique. D'abord celui de l'ARNm, qui est une copie d'un gène fabriquée par nos cellules pour synthétiser la protéine correspondante. Ensuite, celui des oligonucléotides thérapeutiques : des ARN ou des ADN complémentaires de l'ARNm et qui permettent d'en moduler la fonction. Hautement spécifiques et relativement rapides à développer, les oligonucléotides antisens (OAS) sont les acides nucléiques thérapeutiques les plus prometteurs

contre la Covid-19. **Palma Rocchi**, au Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM), est l'une des spécialistes internationales dans ce domaine. En 2020, son équipe s'est portée volontaire pour proposer et développer plusieurs OAS spécifiques du SARS-CoV-2.

« Les OAS constituaient une approche émergente au début des années 2000 lorsque je m'y suis formée au sein d'un laboratoire précurseur canadien », raconte la directrice de recherche Inserm. De retour en France, elle a d'abord exploré cette stratégie contre le cancer de la prostate hormonorésistant, difficile à traiter. Après avoir montré que le phénomène de résistance était sous l'influence de la protéine Hsp27 surexprimée par les cellules tumorales, elle a pu mettre au point avec son équipe un oligonucléotide qui cible l'ARNm correspondant. Une technologie qui a fait l'objet d'un dépôt de brevet avec licence internationale. L'OAS ainsi formulé a montré de premiers résultats cliniques encourageants. Depuis, la chercheuse a été sollicitée par plusieurs équipes au niveau national et international afin de développer des OAS pour d'autres indications, notamment contre les maladies rares, les maladies neurologiques ou d'autres pathologies tumorales.

« La synthèse chimique d'un oligonucléotide n'est que la première étape du travail, précise Palma Rocchi. Il faut ensuite délivrer les OAS pour qu'ils puissent parvenir facilement jusqu'aux cellules cibles et y pénétrer. »

L'étape cruciale
de la formulation

Dans le cas d'Hsp27, l'enjeu était aussi de délivrer l'oligonucléotide au niveau des cellules tumorales, et d'épargner au mieux les cellules saines dans lesquelles la protéine est indispensable en cas de stress. Une compétence physicochimique et médicale est donc nécessaire. « Je travaille de concert avec **Clément Paris**, spécialiste de la chimie des oligonucléotides, ainsi que **David Taïeb**, médecin nucléaire. Réunir nos trois expertises dans un même laboratoire est assez inédit dans notre domaine. Cela nous permet de gagner énormément de temps en confrontant continuellement les impératifs liés à ces différentes dimensions nécessaires au

Palma Rocchi, Clément Paris : unité 1068
Inserm/CNRS/Aix-Marseille université/Centre de lutte contre le cancer, groupe
Nanoparticules et ciblage thérapeutique

David Taïeb : CHU La Timone, Cerimed, Aix-Marseille université,
département de médecine nucléaire



transfert clinique », détaille la scientifique. Pour répondre à ces problématiques, des nanomicelles ont été développées par son équipe et celle de **Philippe Barthélémy** dans l'unité ARN : régulations naturelle et artificielle (Arna) à Bordeaux. Ces objets, qui ont été brevetés, sont capables d'être internalisés dans les cellules cancéreuses pour y délivrer l'OAS. Dans un second temps, ces nanomicelles ont été perfectionnées afin de délivrer sélectivement une combinaison de médicaments au niveau de la tumeur. Fortes de cette expertise internationale, Palma Rocchi et son équipe ont pour projet de créer une start-up afin de proposer un service de design, de synthèse et d'évaluation biologique de formulation d'OAS pour les chercheurs qui ne disposent pas de ces compétences.

Des perspectives contre la Covid-19

« La recherche sur les acides nucléiques thérapeutiques est particulièrement active depuis une dizaine d'années et la lutte contre la Covid-19 bénéficie des connaissances engrangées depuis, ce qui explique l'accélération des innovations thérapeutiques », reconnaît la chercheuse. Avec un consortium international et multidisciplinaire de chercheurs, elle évoque le potentiel de ces approches dans la lutte contre la pandémie à travers deux revues de la littérature dans des journaux

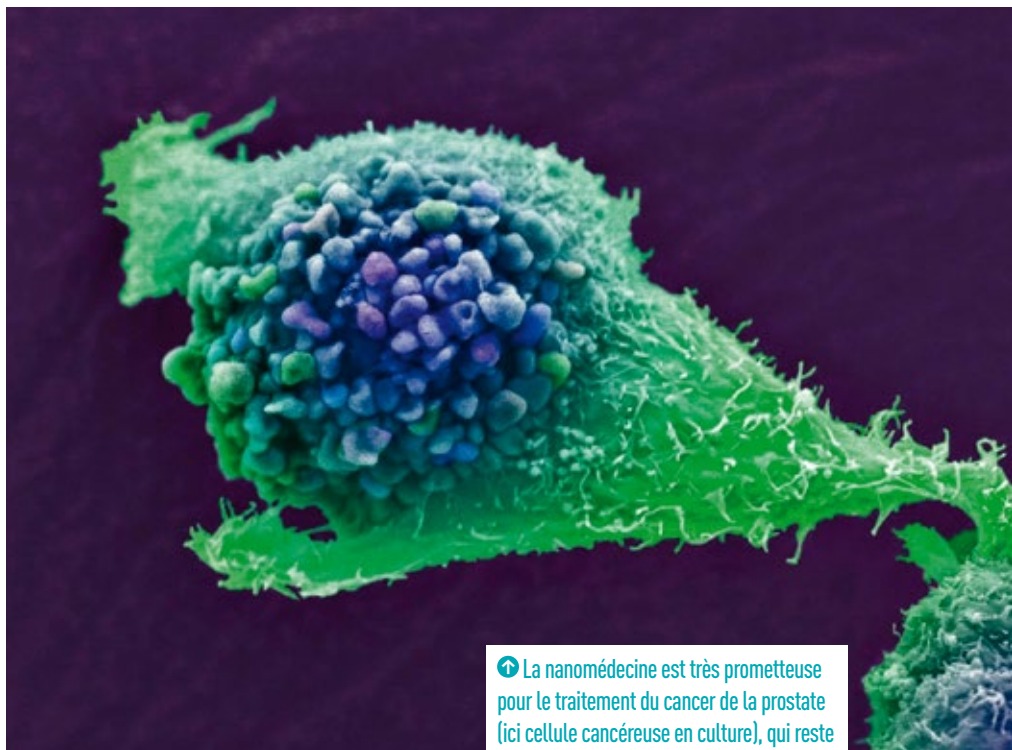
⬇️ Au côté des vaccins anti-SARS-CoV-2 à ARN, la technologie sur laquelle reposent les vaccins dits « à acides nucléides » offre elle aussi une piste encourageante pour développer de nouveaux traitements contre la Covid-19.



© Mike Marem/Adobe Stock

prestigieux : *Molecular Cell* et *Trends in Biochemical Sciences*. À commencer par les vaccins à ARNm qui utilisent un ARNm codant pour l'une des protéines structurales clés du virus qui induit une réaction immunitaire spécifique anti-SARS-CoV-2.

Du côté des OAS, les données sont plus expérimentales, mais l'existence d'OAS déjà commercialisés dans le traitement de certaines affections ophtalmologiques et génétiques métaboliques ou neuromusculaires, et les résultats préliminaires intéressants dans d'autres maladies infectieuses et virales rendent l'approche tangible. Les candidats mis au point par l'équipe de Palma Rocchi ont été confiés à des équipes partenaires pour des études précliniques. Ensuite, pourrait débuter l'étape de formulation, suivie de premiers essais cliniques. « On pourrait à terme développer des cocktails micellaires contenant des OAS contre plusieurs protéines virales afin de réduire le risque d'échappement du SARS-CoV-2 et choisir des cibles peu sensibles aux mutations, afin de conserver leur efficacité contre les nouveaux variants », suggère-t-elle. Deux autres approches sont également étudiées dans la lutte contre la pandémie : les siRNA, de petits ARN interférents double brin qui



© Anne Weston/Francis Crick Institute (CC BY-NC 4.0)

⬆️ La nanomédecine est très prometteuse pour le traitement du cancer de la prostate (ici cellule cancéreuse en culture), qui reste le cancer le plus fréquent chez les hommes.

modulent la synthèse de protéines, et les ciseaux à ADN CRISPR-Cas9 [prix Nobel de chimie en 2020, ndlr.]. Les premiers ont un mécanisme d'action comparable aux OAS : ils se fixent aussi sur l'ARNm et conduisent à son élimination. Ils ont donné des résultats encourageants dans des maladies hépatiques et génétiques. Les seconds ont un potentiel très élevé pour de nombreuses maladies génétiques. Dans le cadre de la pandémie, ils pourraient cibler directement le génome du coronavirus ou perturber l'expression des protéines de l'hôte qu'il utilise pour sa réplication. L'arsenal thérapeutique contre la pandémie pourrait donc rapidement s'étoffer, et le pronostic de la maladie s'améliorer en combinant par exemple des médicaments conventionnels et d'autres issus de ces nouvelles approches, telles des nanomicelles spécifiques, déjà développées et brevetées par les unités Inserm CRCM et Arna.

Caroline Guignot

Philippe Barthélémy : unité 1212 Inserm/CNRS/Université de Bordeaux

⌘ T. K. Le et al. *Trends Biochem Sci.*, 27 novembre 2020 ; doi : 10.1016/j.tibs.2020.11.010

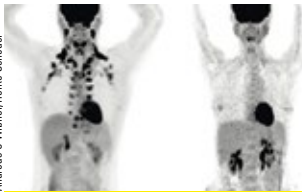
⌘ F. Robson et al. *Mol Cell.*, 4 août 2020 ; doi : 10.1016/j.molcel.2020.07.027



ÉTATS-UNIS

MÉTABOLISME

La graisse brune confirme son rôle bénéfique



© Andreas C. Wibmer/Heiko Schröder

↑ À gauche, présence de graisse brune autour du cou et de la colonne cervicale ; à droite, aucune graisse brune détectable (image en PET scan)

Depuis 2009, nous savons que le tissu adipeux brun n'est pas présent exclusivement chez les mammifères hibernant et les nouveau-nés. Cette graisse, dont la couleur est attribuable au fer présent dans ses mitochondries[❖], est aussi retrouvée chez l'Homme adulte, généralement autour du cou et des épaules. Récemment, l'équipe de Paul Cohen de l'hôpital universitaire de Rockefeller a découvert, en analysant les données médicales de 52 487 patients, que la présence de ce tissu spécifique, dont la particularité est de ne pas stocker l'excès d'énergie comme la graisse blanche mais de la dissiper sous forme de chaleur, est associée à un moindre risque de survenue de maladies cardiométaboliques (diabète de type 2, hypertension artérielle, maladie coronarienne). Pour les chercheurs, il faut désormais mieux comprendre le rôle de la graisse brune dans la signalisation hormonale.

❖ **Mitochondrie.** Centrale énergétique de la cellule

↳ T. Becher *et al. Nat Med.*, 4 janvier 2021 ; doi : 10.1038/s41591-020-1126-7



NORVÈGE

CANCER DE LA THYROÏDE

La part de l'influence maternelle

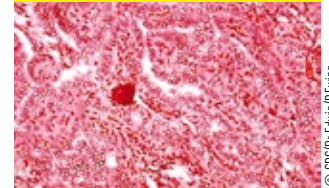
On sait déjà que l'obésité et l'exposition aux rayonnements ionisants constituent des facteurs de risque pour le cancer de la thyroïde. En analysant les données médicales de 2 437 patients

et en les comparant à une population témoin de 24 362 individus, l'équipe de Tone Bjørge, de l'université de Bergen, a identifié pour la première fois des facteurs de risques in utero et périnataux. Si la mère souffre d'une maladie thyroïdienne pendant la grossesse, le risque que l'enfant développe dans sa vie un cancer de la thyroïde est augmenté. Un poids élevé à la naissance, une hypothyroïdie congénitale ou des antécédents de diabète chez la mère sont aussi des causes aggravant le risque de survenue de ce cancer.

Pour aller plus loin, d'autres études sont nécessaires pour comprendre l'influence des traitements médicaux reçus pendant la grossesse, de la carence foetale en iode ou des prédispositions génétiques.

↳ C. M. Kitahara *et al. Lancet Diabetes Endocrinol.*, 18 décembre 2020 ; doi : 10.1016/S2213-8587(20)30399-5

↓ Tissus de la thyroïde révélant un carcinome papillaire (tache rouge)



© CDC/Dr. Edwin P. Ewing



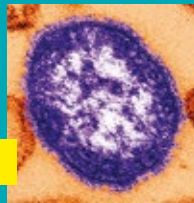
ROYAUME-UNI

VACCINATION

37 millions de vies sauvées en 20 ans dans 98 pays

Un consortium international s'est penché sur l'impact des campagnes de vaccination pour dix agents pathogènes dans 98 pays à revenus faibles et intermédiaires. Résultats ? Entre 2000 et 2030, 69 millions de vie auront été sauvées, dont 37 millions entre 2000 et 2019. Parmi celles-ci, 90 % sont épargnées grâce à la vaccination contre la rougeole des enfants de moins de 5 ans. On observe plus particulièrement que les vaccins contre la rougeole contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et contre les pneumocoques ont eu le plus grand impact sur la mortalité des enfants en bas âge. Pour accroître significativement le nombre de vies préservées dans les prochaines années, les chercheurs conseillent d'augmenter la couverture vaccinale contre le virus du papillome humain chez les filles et celle du vaccin anti-pneumococcique chez les enfants.

↳ X. Li *et al. Lancet*, 28 janvier 2021 ; doi : 10.1016/S0140-6736(20)32657-X



© CDC/C. Gaudin/W. Bellini

→ Virus de la rougeole



BELGIQUE

MICI

Réparer les tissus grâce aux liposomes

En France, 200 000 personnes souffrent d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) dans laquelle le système immunitaire attaque la muqueuse intestinale. Après avoir constaté que les patients en rémission d'une MICI possèdent plus de macrophages[❖] répondant à la prostaglandine[❖] E2 (PGE2) que ceux qui se trouvent dans la phase aiguë, les équipes de Gianluca Matteoli, de l'université catholique de Louvain, et de Seung Hyeok Seok, de l'université nationale de Séoul, ont voulu décrypter ce mécanisme chez la souris atteinte de colite ulcéreuse, une forme de MICI. Résultats ? La PGE2 déclenche au niveau des macrophages dotés de récepteurs à la PGE2, les PTGER4+, une cascade de réactions biochimiques qui cicatrisent la paroi interne du gros intestin. Les chercheurs ont ainsi identifié une molécule clé capable de régénérer l'épithélium intestinal de souris qui présentent une colite ulcéreuse et des macrophages dépourvus de PTGER4+. Ils ont alors mis au point un liposome[❖] chargé en MAPK, une protéine kinase activatrice de la mitose, qui, administrée chez la souris, in vivo, cicatrise la muqueuse intestinale. Cette découverte ouvre la voie au développement de médicaments ciblant ces macrophages.

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

❖ **Prostaglandine.** Molécule messagère du système immunitaire, associée à la régénération tissulaire

❖ **Liposome.** Vésicule lipidique artificielle servant à encapsuler des protéines ou du matériel génétique

↳ Y. R. Na, *et al. Gut*, 7 février 2021 ; doi : 10.1136/gutjnl-2020-322146



VIH

Vers une PrEP efficace 2 mois ?

La prophylaxie pré-exposition (PrEP) est un traitement préventif qui s'adresse aux personnes qui n'ont pas contracté le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), mais qui déclarent des comportements à haut risque de contamination. À ce jour, seule l'association de

deux antirétroviraux, tenofovir et emtricitabine (TDF/FTC), pris par voie orale, est recommandée dans cette indication. L'un des enjeux actuels est de développer des PrEP à action prolongée, afin de s'affranchir de la prise journalière d'un médicament qui s'avère contraignante. Au congrès mondial contre le sida AIDS 2020, Raphaël Landovitz, de l'université de Californie à Los Angeles, a partagé les résultats d'une étude inédite comparant l'efficacité du cabotégavir (CAB) à action prolongée, en injection intramusculaire, à celle du traitement de référence, le TDF/FTC. Au total, 4 570 hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et femmes transgenres ont été sélectionnés sur trois continents et répartis, au hasard, dans deux groupes.

Le premier a reçu une injection intramusculaire de CAB toutes les 8 semaines et des comprimés placebo chaque jour, tandis que le second a bénéficié d'une injection placebo toutes les 8 semaines et de comprimés TDF/FTC quotidiennement. Le bilan après plus de deux ans de suivi ? Treize infections au VIH ont été observées dans le groupe CAB, contre 39

dans le groupe TDF/FTC. Une autre étude clinique similaire, incluant 3 200 hommes cisgenres vivant en Afrique subsaharienne, a montré que les injections de CAB sont 89 % plus efficaces que des pilules PrEP journalières. **J. P.**

R. Landovitz et al. HPTN83 interim results : Pre-exposure prophylaxis (PrEP) containing long-acting injectable cabotegravir (CAB-LA) is safe and highly effective for cisgender men and transgender women who have sex with men (MSM, TGW), AIDS 2020



© Alenon/Aniba Stock



LE POINT AVEC



© Coll. prairie

Christine Katlama

spécialiste du VIH, médecin chercheuse à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris

En quoi ces travaux sont-ils intéressants ?

Christine Katlama : Cette étude sur le CAB injecté tous les deux mois en PrEP est importante à plusieurs titres : le cabotégavir, un puissant inhibiteur d'intégrase¹, est ici utilisé seul et il apparaît aussi efficace, sinon davantage, que la bithérapie en prise

quotidienne. Le confort de cette administration devrait permettre d'étendre cette stratégie à d'autres populations, comme les femmes ou les hommes hétérosexuels qui ne se reconnaissent pas forcément dans les groupes à haut risque de transmission, et seraient ainsi incités à se protéger malgré tout. D'autres stratégies de PrEP avec des médicaments antiviraux à longue durée d'action sont en développement. Ceci nous permet d'entrevoir des options plus larges de prévention pour les populations les plus à risque, comme les jeunes femmes ou les couples sérodiscordants dans lesquels un des partenaires est séropositif, et l'autre séronégatif.

Que reste-t-il à vérifier ?

C. K. : Dans le groupe CAB, treize personnes ont été infectées par le VIH. Il faudrait donc savoir à quel moment et dans quelles circonstances elles ont été contaminées. Étaient-elles déjà en incubation avant ou dès les premiers jours de l'essai thérapeutique ? Il faudrait aussi déterminer si certains participants ont manqué leurs injections. Les auteurs de l'étude ont mesuré les concentrations de CAB dans l'organisme des participants, et l'accès à ces données nous permettra de comprendre le contexte des quelques contaminations qui ont eu lieu.

Par ailleurs, il est également nécessaire de vérifier l'acceptabilité du CAB, autrement dit l'appropriation de cette innovation par les individus et les communautés.

Comment renforcer encore les moyens de prévention ?

C. K. : Quelques mots ne suffiront pas à faire le tour du sujet ! Aujourd'hui, nous avons tous les moyens médicaux pour contrôler l'épidémie de VIH : le traitement antirétroviral pour éviter qu'une personne séropositive transmette l'infection, les tests de dépistage, et la PrEP. Alors, pourquoi recensons-nous, chaque année, près de 2 millions de personnes nouvellement infectées dans le monde ? Je pense qu'il est fondamental que les individus ayant des comportements à risque parviennent à en être conscients, à se l'avouer et à agir en conséquence, même s'il est très difficile de reconnaître : « *Je me mets en danger par rapport au VIH.* » Continuons aussi à parler davantage du VIH et de tous les moyens de s'en prémunir. Paradoxalement, aujourd'hui, le public est de moins en moins informé.

Propos recueillis par Julie Paysant

¹**Intégrase.** Enzyme qui transporte le virus dans le noyau et intègre le génome viral dans celui de la cellule

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

L'agressivité d'une tumeur met en jeu diverses forces biomécaniques de ses propres cellules et de son environnement proche. Des phénomènes que Jacky Goetz, responsable de l'équipe Biomécanique des tumeurs de Strasbourg, observe puis décrypte. Ses travaux sont aujourd'hui salués par deux prix et une labélisation.

JACKY GOETZ

Cancer et métastases : en quête des forces en présence

La dangerosité des cancers tient notamment à leur capacité à produire des métastases, c'est-à-dire des cellules qui forment une nouvelle tumeur en passant par la circulation sanguine. « Avec mon équipe, nous étudions, dans le cancer du sein, les mécanismes qui permettent aux cellules cancéreuses circulantes de quitter le sang et de coloniser un nouveau tissu », explique Jacky Goetz, directeur de recherche Inserm au laboratoire d'immunologie et rhumatologie moléculaire de l'université de Strasbourg. Son approche originale, qui s'appuie sur l'étude des forces biomécaniques impliquées dans ces phénomènes, lui a permis de commencer à percer ce mystère. Elle lui a valu de recevoir en 2020 le grand prix de cancérologie de la fondation Simone et Cino Del Duca de l'Académie des sciences, le Ruban rose Avenir et, cette année, la labélisation de la Ligue contre le cancer.

Si Jacky Goetz s'intéresse aujourd'hui à la dernière étape de la progression du cancer, c'est tout d'abord la question plus globale de la manière dont une tumeur est capable d'envoyer des cellules envahir d'autres organes qui l'a intrigué. Et à l'image de ce phénomène, son parcours est jalonné d'étapes clés qui l'ont amené à ses

travaux actuels. « Le premier déclic pour la science date de la classe de première. J'ai découvert qu'on pouvait visualiser sous tous les angles les protéines en 3D, ce qui a parlé à mon penchant artistique, évoque le chercheur. Le second a eu lieu à l'issue de la maîtrise de biologie. Pour savoir si la recherche académique allait vraiment m'intéresser, j'ai effectué un stage volontaire d'un an avec Inna Gerasymova, étudiante en thèse à l'université de pharmacie de Strasbourg qui travaillait sur la migration des astrocytomes, un cancer du cerveau. » Bilan : il y attrape le virus de la recherche sur la progression des cancers, qui ne le quittera plus.

Son DEA en poche, comme un clin d'œil aux cellules cancéreuses qui voyagent dans l'organisme, il quitte son port d'attache « car avec ma compagne nous souhaitions voir d'autres horizons ». En octobre 2003, il part donc faire sa thèse au Canada, sous la direction de Robert Nabi de l'université de Colombie-Britannique. « J'y ai étudié la capacité des cellules tumorales à s'ancrer sur le microenvironnement qui les entoure sous l'influence des forces biomécaniques de ce dernier, explique-t-il. En outre, Robert Nabi, dont la curiosité scientifique est immense, a été très important dans la construction de ma personnalité de cher-

cheur. » Enfin, la vie au Canada avec l'omniprésence de la nature était idéale pour le scientifique, qui est aussi triathlète.

Toutefois, pour des raisons familiales, le couple décide par la suite de se rapprocher de Strasbourg. En janvier 2008, il fera donc son post-doctorat en Espagne, dans l'équipe de Miguel Angel del Pozo au Centre national de recherches cardiovasculaires Carlos III à Madrid. « J'ai alors étudié comment certaines cellules à l'origine saines sont capables de remodeler l'environnement tumoral », précise Jacky Goetz. En parallèle, s'intéressant à la microscopie, il imagine des approches pour visualiser des étapes clés de la progression métastatique dans des modèles animaux. Et Madrid étant trop « urbaine » pour le sportif, début 2010, il met le cap sur Strasbourg et le laboratoire de Julien Vermot à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire d'Illkirch. Lors de ce second post-doctorat, il apprend à maîtriser le modèle poisson-zèbre et étudie, grâce à la microscopie « intravitale » sur les embryons vivants, la capacité de la paroi des vaisseaux sanguins à répondre aux forces du flux. « Des travaux très utiles à nos études actuelles sur la formation des métastases », souligne le chercheur. De fait, depuis 2013 et la création de son groupe Inserm, il met en œuvre cette démarche *Seeing is believing* (« il faut le voir

pour le croire ») afin d'étudier la progression du cancer du sein et aboutit à quatre études majeures. L'équipe montre en effet que la paroi des vaisseaux sanguins se remodèle autour de la cellule tumorale circulante qui entrave le flux. Elle lui permet ainsi de sortir et de former un foyer métastatique. Au cours du même processus, l'équipe observe que les cellules cancéreuses ont un Velcro® pour s'attacher à la paroi vasculaire et résister aux forces du flux. Par ailleurs, elle se penche sur les vésicules extracellulaires. « Ces gouttelettes lipidiques d'une centaine de nanomètres transportent de nombreuses molécules actives. Sécrétées par les tumeurs avant le départ des cellules cancéreuses, elles colonisent les organes et préparent le terrain pour permettre à ces dernières de devenir métastatiques, explique Jacky Goetz. Or, grâce à la microscopie intravitale, nous avons réussi à les visualiser pour la première fois au monde. » L'équipe montre ensuite que si les cellules tumorales sont dépourvues des gènes RAL-A et RAL-B (pour RAS Like Proto-Oncogene A et B), les vésicules qu'elles sécrètent perdent en efficacité. « Les tumeurs du sein qui expriment faiblement ces deux gènes sont moins agressives, complète le chercheur. L'analyse moléculaire de ces vésicules prélevées par une simple prise de sang pourrait donc améliorer le diagnostic de ce cancer. » Des travaux fondamentaux porteurs d'espoirs comme en témoignent aujourd'hui les nombreux prix reçus.

Françoise Dupuy Maury

DATES CLÉS

2003. DEA en pharmacologie

2007. Doctorat en sciences de la vie effectué au Canada et soutenu à l'université de Strasbourg

2013. Création de l'équipe Inserm Biomécanique des tumeurs

2014. Habilitation à diriger des recherches

2020. Grand prix de cancérologie de la fondation Simone et Cino Del Duca et prix Ruban rose Avenir 2020 (dotation 110 000 €)

2021. Labélisation de la Ligue contre le cancer (dotation de 3 ans + 2 ans, avec une première année à 60 000 €)

Jacky Goetz : unité 1109 Inserm/Université de Strasbourg

Julien Vermot : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg ; Imperial College London (Royaume-Uni)

J. Goetz *et al.* *J. Cell Biol.*, 17 mars 2008 ; doi : 10.1083/jcb.200709019

J. Goetz *et al.* *Cell*, 8 juillet 2011 ; doi : 10.1016/j.cell.2011.05.040

G. Follain *et al.* *BioRxiv*, 28 juillet 2020 ; doi : 10.1101/2020.07.27.219568

G. Follain *et al.* *Dev Cell*, 9 avril 2018 ; doi : 10.1016/j.devcel.2018.02.015

N. Osmani *et al.* *Cell Rep.*, 3 septembre 2019 ; doi : 10.1016/j.celrep.2019.07.102

V. Hyenne *et al.* *Dev Cell*, 25 février 2019 ; doi : 10.1016/j.devcel.2019.01.014

S. Ghoroghi *et al.* *eLife*, 6 janvier 2021 ; doi : 10.7554/eLife.61539

www.goetzlab.com

Les neurones communiquent grâce aux synapses. Dans le cerveau humain, ces structures sont beaucoup plus nombreuses et plus lentes à se mettre en place que chez d'autres espèces. Cécile Charrier, de l'École normale supérieure à Paris, s'intéresse aux gènes à l'origine de ces spécificités acquises au cours de l'évolution humaine. Grâce au prix Bettencourt Coups d'élan pour la recherche française, la chercheuse va continuer à étudier le développement de ce câblage si particulier, propre à notre cerveau.

Pendant mes études à l'École normale supérieure à Paris, j'ai fait une rencontre décisive. J'ai intégré le laboratoire d'Antoine Triller, qui a ensuite été mon directeur de thèse. L'effervescence qui régnait autour de lui était très stimulante. Il développait dans son laboratoire, en collaboration avec le physicien Maxime Dahan, une méthode d'imagerie permettant de suivre ce qu'il se passe vraiment au cœur des synapses [les zones de communication entre deux neurones, ndlr.]. Puis j'ai effectué mon post-doctorat dans le laboratoire de Franck Polleux à l'Institut de recherche Scripps à La Jolla aux États-Unis. J'y ai étudié le rôle d'un gène dont un fragment s'est dupliqué au cours de l'évolution, ce qui a généré un nouveau gène qui n'existe que chez l'humain : *SRGAP2C* (pour *SLIT-ROBO Rho GTPase Activating Protein 2C*). Quand j'ai introduit ce gène dans des neurones de souris, cela a entraîné une augmentation du nombre de synapses et un retard de leur maturation. J'avais donc découvert une des origines des caractéristiques qui distinguent les neurones humains et font que notre cerveau est unique. Depuis mon retour en France en 2013, j'étudie avec mon équipe les mécanismes du développement synaptique, les voies de régulation propres à l'humain et leurs liens avec les troubles du neurodéveloppement. Jusqu'ici, nous n'avons utilisé que des modèles murins. Grâce au prix de

« J'ai découvert l'une des origines des caractéristiques qui distinguent les neurones humains »



© Martin Research/A. Darmon

Cécile Charrier

unité 1024 Inserm/ENS-PSL/CNRS,
Institut de biologie de l'École
normale supérieure (Ibems)



© Marine Dang/Lab Charrier

↑ Neurone cortical dont les synapses sont marquées par deux protéines fluorescentes différentes (l'une en vert, l'autre en rouge)

la fondation Bettencourt-Schueller, nous allons créer un laboratoire L2 destiné à la manipulation de progéniteurs neuronaux humains, ces cellules qui se divisent pour former les neurones. Nous pourrions y inactiver des gènes spécifiquement humains pour mieux comprendre leur rôle dans le développement et la physiologie des synapses.

Propos recueillis par Françoise Dupuy Maury

🔗 **Laboratoire L2.** Laboratoire habilité à la manipulation de prélèvements et de cellules d'origine humaine, ainsi que d'organismes génétiquement modifiés capables de provoquer des maladies chez l'humain, mais dont la dissémination dans l'environnement est peu probable

Antoine Triller : unité 1024 Inserm/ENS-PSL/CNRS

Maxime Dahan : UMR 168 Institut Curie/CNRS/Sorbonne Université, Laboratoire physico-chimie Curie

🔗 C. Charrier *et al.* *J Neurosci.*, août 2006 ; doi : 10.1523/JNEUROSCI.1758-06.2006

🔗 C. Charrier *et al.* *Nat. Neurosci.*, novembre 2010 ; doi : 10.1038/nn.2645

🔗 C. Charrier *et al.* *Cell*, 11 mai 2012 ; doi : 10.1016/j.cell.2012.03.034

🔗 M. Fossati *et al.* *Neuron*, 20 juillet 2016 ; doi : 10.1016/j.neuron.2016.06.013

🔗 M. Fossati *et al.* *Neuron*, 18 décembre 2019 ; doi : 10.1016/j.neuron.2019.09.027

PRÉDIRE L'EFFICACITÉ D'ANTICANCÉREUX SELON LE PROFIL DES CELLULES MALADES

« En 2002, j'ai intégré le magistère de génétique à l'université Paris Diderot car les cancers ont une composante génétique importante. Mais dès ma thèse aux États-Unis — au St Jude Children's Research Hospital à Memphis —, j'ai élargi mon approche de la cancérogenèse à l'étude de la régulation des protéines, explique Antoine Forget, qui vient de rejoindre l'université de Californie à San Francisco. Puis au fil de mes trois post-doctorats, j'ai proposé une approche globale qui intègre les big data -omiques, c'est-à-dire les données issues de l'étude du génome, des ARN messagers, des protéines et de leur phosphorylation par les kinases. » Ces enzymes très souvent impliquées dans la survenue des cancers sont les cibles de traitements notamment contre la leucémie aigüe myéloïde (LAM), un cancer du sang. Mais l'efficacité thérapeutique bien que prometteuse est relative. Chaque médicament inhibe une seule kinase et les cancers s'adaptent en mutant ou en activant d'autres kinases. Des freins qu'Antoine Forget va tenter de lever grâce aux 75 000 euros reçus du fonds Amgen France à l'issue de son troisième post-doctorat, dans l'équipe d'Alexandre Puissant de l'institut de recherche Saint-Louis à Paris.

« Nous allons tester les synergies de 14 inhibiteurs de kinases, déjà établies par Raphaël Itzykson de cette même équipe, sur des lignées de cellules de malades atteints de LAM, et suivre les changements de leur profil -omique, explique le chercheur. L'objectif est de prédire, en fonction de la "carte d'identité" globale de la cellule, quelle combinaison de médicaments est la plus efficace, et ainsi de mieux traiter les patients. » Un projet qu'il continuera à mener avec le laboratoire parisien, même si c'est maintenant à distance.

Antoine Forget
unité 944 Inserm/Université Paris Diderot/CNRS, Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique

« Nous allons tester les synergies de 14 inhibiteurs de kinases, déjà établies par Raphaël Itzykson de cette même équipe, sur des lignées de cellules de malades atteints de LAM, et suivre les changements de leur profil -omique, explique le chercheur. L'objectif est de prédire, en fonction de la "carte d'identité" globale de la cellule, quelle combinaison de médicaments est la plus efficace, et ainsi de mieux traiter les patients. » Un projet qu'il continuera à mener avec le laboratoire parisien, même si c'est maintenant à distance.

Françoise Dupuy Maury

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

Alexandre Puissant, Raphaël Itzykson : unité 944 Inserm/Université Paris Diderot/CNRS, Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique

A. Forget et al. *Cell Cycle*, 13 décembre 2008 ; doi : 10.4161/cc.7.23.7187

A. Forget et al. *Cancer Cell*, 10 septembre 2018 ; doi : 10.1016/j.ccell.2018.08.002

K.H. Lin et al. *Nat Genet.*, 16 mars 2020 ; doi : 10.1038/s41588-020-0590-9





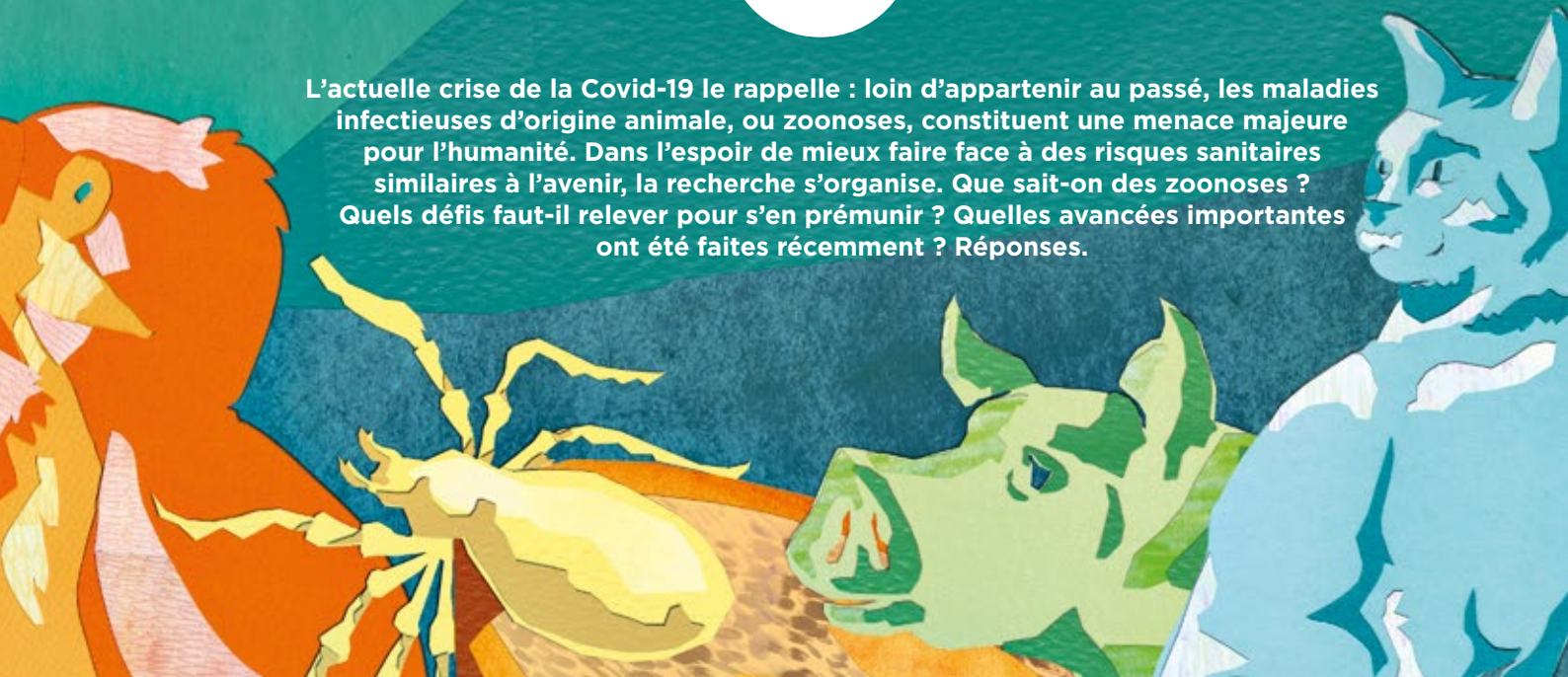
GRAND ANGLE

ZOONOSES

Réconcilier l'humain et l'animal

Dossier réalisé par
Kheira Bettayeb

L'actuelle crise de la Covid-19 le rappelle : loin d'appartenir au passé, les maladies infectieuses d'origine animale, ou zoonoses, constituent une menace majeure pour l'humanité. Dans l'espoir de mieux faire face à des risques sanitaires similaires à l'avenir, la recherche s'organise. Que sait-on des zoonoses ? Quels défis faut-il relever pour s'en prémunir ? Quelles avancées importantes ont été faites récemment ? Réponses.



Les animaux sont des pairs, des compagnons, des amis, des sujets d'émerveillement... mais aussi d'incroyables transmetteurs de maladies infectieuses, ou zoonoses, à l'impact parfois majeur sur nos sociétés. En témoigne la pandémie de Covid-19, qui n'en finit plus de mettre à l'épreuve les systèmes de santé du monde entier. L'origine du virus responsable de ce mal, le SARS-CoV-2, n'a pas encore été identifiée avec certitude. On le soupçonne cependant d'avoir été transmis à l'Homme par la chauve-souris, d'où les petits noms dont la Covid a été affublée : zoonose, maladie vectorielle, maladie émergente... Ces expressions ont fréquemment été employées par les experts qui ont commenté la crise sanitaire au cours des derniers mois. Pourtant, elles correspondent chacune à des concepts légèrement différents. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une zoonose (du grec *zoon*, « animal », et *nosos*, « maladie ») désigne une maladie ou une infection naturellement transmissible des animaux vertébrés à l'Homme. « Certaines infections peuvent avoir une origine zoonotique, puis devenir des maladies plus spécifiquement humaines. C'est potentiellement le cas de la forme de paludisme la plus courante, causée par le

parasite *Plasmodium falciparum* », précise Yannick Simonin, virologue spécialiste des virus émergents au sein de l'unité Inserm Pathogénèse et contrôle des infections chroniques et émergentes de Montpellier.

Les maladies vectorielles correspondent quant à elles à des infections liées à un agent parasite transmis par un vecteur, qui consiste souvent, selon l'OMS, en un « insecte hématophage, qui, lors d'un repas de sang, ingère des micro-organismes pathogènes présents dans un hôte infecté (Homme ou animal), pour les réinjecter dans un nouvel hôte ». Ainsi, le virus Zika est transmis par des moustiques du genre *Aedes*, et la bactérie de la peste, par des puces. « La plupart des maladies vectorielles ont probablement une origine zoonotique », relève Yannick Simonin.

60 % des pathogènes humains d'origine animale

Selon l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), une maladie est dite « émergente » si elle n'avait jamais été signalée par une autorité sanitaire par le passé, ou si elle est due à l'évolution d'un agent pathogène existant (changement d'hôte, de vecteur, de pouvoir pathogène...). De plus, elle est considérée comme « ré-émergente » s'il s'agit d'une maladie déjà connue qui fait irruption dans un nouveau contexte géographique ou enregistre une forte progression de sa préva-

lence. « La plupart des maladies émergentes et ré-émergentes sont d'origine zoonotique, mais pas toutes », souligne Yannick Simonin. La syphilis, une maladie sexuellement transmissible, dont le nombre de cas déclarés en France est passé de 597 en 2007 à 1 762 en 2018 selon l'Assurance maladie, fait partie de ces exceptions.

Virus, bactéries, parasites, champignons, prions : les animaux peuvent héberger des agents infectieux très divers, en nombre et en nature. En cause notamment, « l'absence de traitements et de vaccins chez les animaux sauvages, et la capacité de certaines espèces – en particulier les chauves-souris – à être infectées par un grand nombre de virus simultanément sans présenter de symptômes », explique le virologue. Selon un rapport récent de la plateforme intergouvernementale scientifique et politique sur la biodiversité et les écosystèmes (IPBES), « les principaux réservoirs d'agents pathogènes à potentiel pandémique sont les mammifères, en premier lieu les chauves-souris, les rongeurs, les primates, certains oiseaux – notamment les oiseaux aquatiques – et le bétail, comme les porcs, les chameaux et les volailles ». Le passage des pathogènes de l'animal à l'humain se fait soit par contact direct, soit indirectement par les aliments, l'eau ou l'environnement, soit grâce à un vecteur (moustiques, tiques, puces...). Au total, selon l'OIE, 60 % des 1 400 agents pathogènes humains sont d'origine animale et les trois quarts des maladies animales émergentes peuvent se transmettre aux humains. C'est dire la menace que représentent ces infections !

⬇ Le petit renard volant (*Pteropus scapulatus*) est une petite chauve-souris originaire d'Australie et de Nouvelle-Zélande. Comme les autres espèces du genre *Pteropus*, il est susceptible de transmettre des maladies infectieuses à l'Homme.



Une menace qui remonte à plusieurs milliers d'années...

Les épidémies d'origine animale à forts impacts sanitaires, sociétaux et économiques ne sont pas nouvelles. « Ce type d'évènement a régulièrement jalonné l'histoire de l'humanité », constate Sylvain Baize, responsable d'équipe au Centre international de recherche en infectiologie de Lyon. La première pandémie zoonotique suffisamment documentée est celle de peste noire, due à

Yannick Simonin : unité 1058 Inserm/Université de Montpellier/EFS

Sylvain Baize : unité 1111 Inserm/Université Claude-Bernard Lyon 1/ENS/CNRS

📖 P. Daszak et al. Workshop Report on Biodiversity and Pandemics of the Intergovernmental Platform on Biodiversity and Ecosystem Services (IPBES), 29 octobre 2020 ; doi : 10.5281/zenodo.4147317



Autopsie d'une victime de la dernière épidémie de peste connue à ce jour en Mandchourie (Chine) en 1911

© Institut Pasteur/Archives Henri Mollaret

chercheuse en droit de l'environnement au laboratoire Population, environnement, développement, à Marseille.

Mais d'autres facteurs sont impliqués, comme « l'intensification et la mondialisation des échanges de biens, des animaux et des personnes, qui facilitent l'introduction et la diffusion de pathogènes. L'urbanisation intensive, qui s'accompagne de la prolifération d'animaux susceptibles de favoriser les zoonoses dans les villes. Enfin, les conflits, responsables de mouvements de populations et de la fragilisation des systèmes sanitaires des pays concernés, ne sont pas à négliger », détaille **Éric D'Ortenzio**, médecin épidémiologiste à l'ANRS-MIE, l'agence de l'Inserm chargée de coordonner la recherche sur les maladies infectieuses, et au sein de l'unité Inserm Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution, à Paris. « Au total, le risque d'émergence de nouvelles maladies devrait être particulièrement élevé dans les années à venir, notamment dans l'hémisphère Sud », concluait en 2014 une analyse du Centre d'étude et de prospective stratégique du ministère de l'Agriculture. Or, l'actuelle pandémie de Covid-19 a démontré que l'hémisphère Nord n'est guère épargné.

Des émergences inévitables

À l'avenir, si rien n'est fait, « les pandémies émergeront plus souvent, se propageront plus rapidement, tueront un plus grand nombre de personnes et affecteront l'économie mondiale avec un impact plus dévastateur que jamais », alerte la plateforme intergouvernementale IPBES, dans son dernier rapport. En théorie, « plusieurs agents d'origine animale pourraient induire des épidémies avec des conséquences aussi importantes que la Covid-19, voire davantage », confirme **Bernadette Murgue**, directrice de recherche à l'unité Virus émergents à Marseille, et cheffe du programme R&D Blueprint de l'OMS¹.

¹ **Programme R&D Blueprint de l'OMS**. Plan de recherche et développement activé pour accélérer les diagnostics, les vaccins et les thérapies pour le nouveau coronavirus et améliorer ainsi la réponse mondiale à la pandémie de Covid-19

Claire Lajaunie : unité 151 IRD/Aix-Marseille Université, laboratoire Population, environnement, développement

Éric D'Ortenzio : unité 1137 Inserm/Université de Paris/Université Sorbonne Paris Nord ; ANRS-MIE

Bernadette Murgue : unité 1207 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université

² Centre d'études et de prospective. Les publications du service de la statistique et de la prospective. Analyse n° 66, janvier 2014

la bactérie *Yersinia pestis*, qui, entre 1347 et 1352, aurait tué un tiers de la population européenne, soit 44 millions de personnes. Cependant, « les zoonoses ont sans doute commencé à devenir une menace à partir du moment où notre espèce a modifié considérablement ses interactions avec les autres animaux, via la domestication de ces derniers. Soit il y a plusieurs milliers d'années déjà. Par exemple, les chiens – sans doute les premiers animaux domestiqués – vivent aux côtés des Hommes depuis plus de 15 000 ans », précise Yannick Simonin.

Les progrès réalisés dans le combat contre les maladies infectieuses après la révolution pastoriennne de la deuxième moitié du XIX^e siècle (hygiène médicale, généralisation de la vaccination) ont suggéré que l'humanité en avait terminé avec ces maladies. Puis le VIH, le virus du sida – dont l'émergence est vraisemblablement due à la consommation de viande de chimpanzé au Congo dans les années 1920-1950 –, est apparu au milieu des années 1980. La réémergence d'autres zoonoses, comme Ebola, qui atteignait fin 2013 l'Afrique de l'Ouest – une région jusque-là épargnée par cette maladie qui sévissait surtout en Afrique centrale –, a rappelé à quel point nous étions vulnérables face à ces infections. Le constat est implacable : les zoonoses n'ont jamais autant inquiété qu'aujourd'hui.

« Depuis 50 ans, la fréquence des épidémies liées à ces maladies s'est emballée », constate Sylvain Baize. Au cours des dix dernières années, nous avons assisté à pas moins de six émergences successives : Ebola en Afrique de l'Ouest en 2013-2016, Zika en Amérique latine à partir de 2015, Chikungunya en Amérique du Sud en 2013-2014, Ebola en République démocratique du Congo en 2018-2020, peste à Madagascar en 2017, et aujourd'hui, la Covid-19.

... accentuée par nos activités modernes

En cause, l'accentuation de diverses pressions exercées sur l'environnement. « L'extension des terres agricoles associée à la déforestation augmente le risque de contact entre faune sauvage, animaux domestiques et humains. L'intensification des élevages industriels accroît le risque de propagation d'un pathogène entre animaux. Le trafic et la vente d'animaux sauvages pourraient augmenter l'exposition des humains aux pathogènes portés par ces bêtes. Enfin, le réchauffement climatique lié aux émissions de gaz à effet de serre pourrait modifier l'aire de présence des espèces sauvages et insectes vecteurs, comme les moustiques », développe **Claire Lajaunie**,



© NIAD

📍 Prélèvement d'échantillons biologiques en Jordanie, pour l'étude du coronavirus MERS-CoV. Le dromadaire constitue l'hôte intermédiaire de ce virus.

Ce projet a établi le top 10 des maladies qui menacent le plus la santé publique d'aujourd'hui et de demain. Parmi eux : la Covid-19 bien-sûr, mais aussi six autres qui appartiennent au club restreint des maladies les plus mortelles de la planète, fatales dans 90 % des cas pour certaines : les infections à Ebola, Marburg et Nipah, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), dus à deux coronavirus, respectivement le MERS-CoV et le SARS-CoV-1. Les trois dernières maladies du top peuvent quant à elles induire des complications extrêmement graves : la fièvre de Lassa (grave dans 20 % des cas, selon l'OMS), la fièvre de la vallée du Rift (sévère dans 8 à 10 % des cas, d'après les centres pour le contrôle et la prévention des maladies américains), et enfin Zika, qui provoque une microcéphalie (tête anormalement petite) chez 6 % des bébés nés de mères infectées ; il est également la cause d'un syndrome de Guillain-Barré (trouble neurologique) chez 0,024 % des adultes.

📄 J. Kay Richmond *et al.* *BMJ*, 27 novembre 2003 ; doi : 10.1136/bmj.327.7426.1271

📄 S. Konongoi *et al.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2 février 2007 ; www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5604a3.htm

📄 V. M. Cao-Lormeau *et al.* *The Lancet*, 29 février 2016 ; doi : 10.1016/S0140-6736(16)00562-6

📄 Johns Hopkins University. *The Characteristics of Pandemic Pathogens*, 2018

Pour l'instant, ces zoonoses ne concernent pas l'Europe : par exemple, jusqu'ici Nipah a sévi exclusivement en Asie du Sud et du Sud-Est, et Ebola et Marburg, en Afrique centrale et de l'Ouest. « *Du fait du réchauffement climatique et des autres facteurs cités plus haut, le risque de voir ces infections s'implanter sous nos latitudes n'est pas nul* », souligne Yannick Simonin. D'autant que certaines maladies de la liste de l'OMS ont déjà vu leur aire de diffusion s'étendre au cours des dernières années. Comme Zika, qui est longtemps resté cantonné à l'Asie et à l'Afrique et a émergé en Amérique latine en 2015.

Un danger nommé « X »

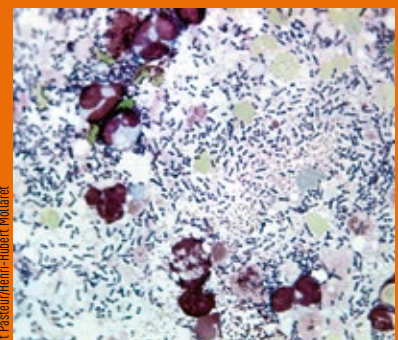
Mais inquiète aussi – et surtout ! – le risque d'émergence d'une nouvelle zoonose complètement inconnue à ce jour... qui s'avèrerait aussi destructrice que la Covid-19. L'OMS l'appelle « la maladie X ». À quoi pourrait ressembler l'agent X ? Dans un rapport de 2018, le Centre américain Johns Hopkins pour la sécurité estime que ce microbe a plus de probabilité d'être un virus. En effet, il n'existe aucun antiviral efficace contre une vaste gamme de pathogènes viraux, alors que d'autres types d'agents zoonotiques (bactéries, parasites...) peuvent être contrôlés par des médicaments à large spectre. Ensuite, l'agent X le plus probable présenterait « *la capacité de se transmettre pendant la période d'incubation ou quand les personnes infectées n'ont que des symptômes bénins (...), un taux de létalité faible mais significatif* » et « *un mode de transmis-*

La peste, loin d'être éradiquée

Considérée comme une zoonose du passé en Europe, « *la peste reste une préoccupation internationale majeure* », souligne **Florent Sebbane**, directeur de recherche Inserm à l'institut Pasteur de Lille. Transmise des rongeurs à l'humain via les puces, et mortelle dans 40 à 100 % des cas sans traitement précoce, cette infection a concerné, entre 1990 et 2020, près de 50 000 personnes en Afrique, en Asie et en Amérique, selon l'OMS. Concernant l'Europe, il existe toujours un risque de réintroduction via des voyageurs ou des échanges commerciaux. Pour l'éradiquer, une solution serait de contrôler la bactérie responsable, *Yersinia pestis*, directement chez les puces, ce qui nécessite de décrypter les mécanismes via lesquels ce bacille facilite sa transmission de l'insecte à l'humain. Un domaine dans lequel l'équipe de Florent Sebbane a fait plusieurs avancées intéressantes. Notamment, lors de travaux publiés en janvier 2021, les chercheurs ont développé et mis en œuvre une méthodologie moléculaire qui permet de recenser rapidement des gènes requis par le bacille pour produire une infection transmissible par la puce.

Florent Sebbane : unité 1019 Inserm/ Université de Lille/CHU Lille/CNRS/Institut Pasteur de Lille, Centre d'infection et d'immunité de Lille

📄 T. Bouvenot *et al.* *ISME J.*, 21 janvier 2021 ; doi : 10.1038/s41396-020-00839-0



© Institut Pasteur/Henri-Hubert Molaret

📍 *Yersinia pestis* est la bactérie gram-négative responsable de la peste.

sion respiratoire ». Autrement dit, toutes les caractéristiques de la Covid-19 ! Laquelle est d'ailleurs considérée comme une « maladie X » à part entière. Mais, prévient Bernadette Murgue, « il pourrait y avoir pire : une infection avec toutes les caractéristiques de la Covid-19, qui, en sus, provoquerait plus de formes graves chez les personnes jeunes, et muterait à une fréquence plus élevée ». Selon la plateforme intergouvernementale IPBES, « 1,7 million de virus actuellement non découverts existent chez les hôtes mammifères et aviaires. Parmi eux, 631 000 à 827 000 pourraient avoir la capacité d'infecter les humains ».

Traquer les émergences chez les animaux...

Afin de mieux nous prémunir contre les zoonoses actuelles et futures, « il faut accélérer la recherche anti-zoonoses sur plusieurs fronts », observe Sylvain Baize. Un premier défi majeur consiste à identifier précocement les agents zoonotiques susceptibles de provoquer de nouvelles maladies encore inconnues chez l'humain. Cela, afin de bloquer leur diffusion avant même qu'elle n'ait commencé. « Le contrôle de tous les pathogènes zoonotiques à partir de leur source animale est la solution la plus efficace et la plus économique pour protéger l'Homme », assure l'OIE. Pour aller dans ce sens, explique Sylvain Baize, « il faut intensifier une recherche qui a lieu en amont des crises sanitaires et qui a fait défaut pour la Covid-19 : la surveillance des agents infectieux qui circulent chez les animaux sauvages, afin de repérer ceux susceptibles de passer chez l'humain. Cette recherche est indispensable, notamment pour développer des outils diagnostiques avant que ces agents deviennent un problème. Elle permettrait également d'anticiper le développement de traitements et de vaccins adaptés. »

À l'Inserm, cette mission mobilise notamment une grande structure localisée à La Réunion : l'unité mixte de recherche Processus infectieux en milieu insulaire tropical. « Créé en 2015, notre laboratoire étudie les agents infectieux zoonotiques endémiques et émergents à La Réunion et dans les îles du sud-

ouest de l'océan Indien (Mayotte, Comores, Madagascar, Maurice, Seychelles), chez les animaux sauvages et les vecteurs invertébrés, notamment des moustiques et tiques qui transmettent différentes infections virales comme les arbovirus (Dengue, Chikungunya, Zika). Cela, dans le but de donner l'alerte en cas de détection de possibles nouvelles menaces », détaille **Patrick Mavingui**, directeur de recherche CNRS et directeur de l'unité.

Au sein de ce laboratoire, l'équipe Dynamique des systèmes infectieux insulaires (Dysiis), dirigée par **Camille Lebarbenchon**, maître de conférence à l'université de La Réunion, étudie, chez les chauves-souris, la famille de virus à laquelle appartient le SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19 : les coronavirus. « Toutes les deux semaines nous capturons des animaux pour faire des prélèvements biologiques. De retour au laboratoire, nous séquençons l'ARN des coronavirus qu'ils hébergent, afin d'étudier la dynamique de transmission de ces virus », détaille l'écologie de la santé. Lors de travaux récents, l'équipe a analysé l'ARN de 1 013 chauves-souris appartenant à des espèces du Mozambique, de Madagascar, de

Maurice, de Mayotte, de La Réunion et des Seychelles. Il est apparu que chaque espèce abrite un coronavirus légèrement différent génétiquement des coronavirus présents chez les autres. Au total, lors des dix dernières années, l'équipe a identifié huit coronavirus de chauve-souris appartenant à plusieurs genres et sous-genres. Aucun n'est connu pour induire une maladie à coronavirus chez l'Homme. Cependant, « il n'est pas impossible qu'un jour un virus de ce type émerge. En particulier dans cette région tropicale particulièrement sensible aux changements environnementaux », souligne Camille Lebarbenchon. Les chercheurs gardent l'œil grand ouvert.

... sans oublier les zoos

La surveillance des agents pathogènes qui circulent chez les animaux sauvages est également indispensable pour mieux lutter contre les agents zoonotiques émergents déjà connus. « C'est le cas par exemple de deux virus hébergés par des oiseaux sauvages (canards) et transmis à l'Homme via des moustiques, qui menacent de s'enraciner

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

Patrick Mavingui, Camille Lebarbenchon : unité 1187 Inserm/Université de La Réunion/ CNRS/RD, Processus infectieux en milieu insulaire tropical

📄 L. Joffrin *et al. Sci Rep.*, 23 avril 2020 ; doi : 10.1038/s41598-020-63799-7



©Camille Lebarbenchon

👉 Collecte de guano pour recherche de coronavirus dans une colonie de petits molosses, des chauves-souris de La Réunion.

à l'avenir dans le sud de la France : le virus West Nile (virus du Nil occidental), qui a provoqué une forte épidémie en Europe en 2018, avec 27 cas humains rien qu'en métropole, et le virus Usutu, dont l'aire de répartition s'est élargie en France en 2016 », explique Yannick Simonin.

Depuis 2018, le chercheur et ses collègues analysent une fois par semaine des échantillons de sang prélevés chez des animaux et le personnel du zoo de Montpellier, pour y rechercher les anticorps dirigés contre ces deux virus, révélateurs de leur présence. Le but ? « Identifier des espèces sentinelles, à savoir les plus contaminées, afin de pouvoir repérer les pics de transmission et redoubler de vigilance pour anticiper tout risque de passage de ces virus chez l'humain », explique le virologue. Leurs premiers résultats, publiés en juillet 2020, ont montré que les deux virus circulent bien plus qu'on ne le pensait au sein des populations animales. Or, suivre la circulation d'agents zoonotiques émergents déjà connus chez les animaux sauvages permet également d'identifier rapidement les nouvelles souches à l'origine des ré-émergences et leurs réservoirs principaux, et ainsi de contribuer à leur diagnostic précoce et à la limitation de leur circulation.

Le groupe de **Pablo Tortosa**, professeur à l'université de La Réunion et chercheur au sein de l'équipe Dysiis, se concentre sur une zoonose tropicale peu connue en métropole. Pourtant, elle est devenue un problème de santé publique majeur à La Réunion et à Mayotte : la leptospirose. « Due à des bactéries dites "leptospires", qui se transmettent par contact direct ou

➔ Le tangué, introduit à La Réunion depuis Madagascar pour nourrir les travailleurs des plantations de canne à sucre, est un réservoir potentiel de la leptospirose.



© Vnashangy Suanmalala

indirect via l'urine d'animaux sauvages et domestiques infectés (rongeurs, chiens, bovins), cette maladie tueait près de 60 000 personnes dans le monde chaque année », précise Pablo Tortosa.

L'importation d'un animal sauvage en cause

Ces dernières années, le chercheur et ses collègues ont fait plusieurs découvertes intéressantes. Au cours d'une étude concernant Mayotte, l'équipe a montré qu'un leptospire récemment élevé au rang d'espèce, *Leptospira mayottensis*, est maintenu sur cette île par un animal réservoir aux allures de hérisson, originaire de Madagascar et introduit comme gibier : le tangué ou *Tenrec ecaudatus*. Aux Seychelles cette fois, les travaux de l'équipe ont révélé que la maladie est causée par un leptospire dont le réservoir principal n'est pas – comme le pensaient les chercheurs – le rat. En effet, celui-ci n'est impliqué que dans un tiers des infections humaines. « Ces derniers résultats incitent à identifier le ou les réservoirs principaux. Cela est indispensable pour mettre en place des programmes adaptés afin de contrôler ce ou ces réservoirs, et avoir ainsi un réel impact sur la transmission du pathogène », commente Pablo Tortosa.

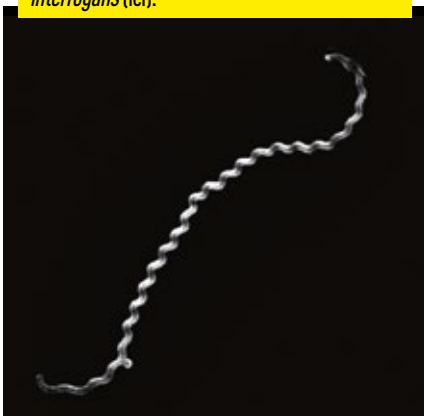
Outre la surveillance des émergences chez les animaux, reprend Sylvain Baize, « la recherche devra relever un second grand défi : accélérer le développement de traitements spécifiques contre les agents zoonotiques qui n'en bénéficient pas encore ». À commencer par les virus de la famille des coronavirus. À Lyon, au Centre internatio-

nal de recherche en infectiologie, le groupe de **Branka Horvat**, directrice de recherche Inserm, tente de développer une nouvelle classe d'antiviraux contre les coronavirus connus et potentiellement à venir : des « inhibiteurs peptidiques de fusion ». « Il s'agit là de petites molécules, des peptides, destinées à bloquer la fusion entre le virus et les cellules. Cela, en se fixant sur une protéine essentielle à ce processus : la glycoprotéine d'enveloppe virale », explique la microbiologiste.

Lors de travaux qui seront présentés en avril lors des Journées francophones de virologie, l'équipe a obtenu, chez la souris, des résultats prometteurs pour deux premières molécules de ce type. « Ceux-ci suggèrent la faisabilité de cette approche antivirale contre l'infection par SARS-CoV-2 », commente la chercheuse, qui précise avoir testé – avec succès – cette approche contre un autre virus zoonotique : Nipah.

À l'université de La Réunion, **Chaker El-Kalamouni** et l'équipe Mécanismes moléculaires et cellulaires des agents

⬇ La leptospirose est causée par des bactéries pathogènes telles que l'espèce *Leptospira interrogans* (ici).



© Roman Thibault/Institut Pasteur/CRESTICA

Pablo Tortosa, Chaker El-Kalamouni :

unité 1187 Inserm/Université de La Réunion/CNRS/IRD, Processus infectieux en milieu insulaire tropical

Branka Horvat : unité 1111 Inserm/Université Claude-Bernard Lyon 1/ENS/CNRS

🔗 O. Constant *et al.* *Pathogens*, 30 novembre 2020 ; doi : 10.3390/pathogens9121005

🔗 E. Lagadec *et al.* *PLoS Negl Trop Dis.*, 30 août 2016 ; doi : 10.1371/journal.pntd.0004933

🔗 L. Biscornet *et al.* *PLoS Negl Trop Dis.*, 28 août 2017 ; doi : 10.1371/journal.pntd.0005831

🔗 C. Mathieu. *J Infect Dis.*, 20 juin 2018 ; doi : 10.1093/infdis/jiy152

biologiques infectieux, tentent eux aussi d'identifier des substances antivirales pour contrer le SARS-CoV-2. Mais cette fois, en explorant la biodiversité tropicale et les savoir-faire médicinaux ancestraux des îles du sud-ouest de l'océan Indien, comme La Réunion et Madagascar. Après avoir étudié 22 plantes endémiques autorisées à entrer dans la composition de médicaments, comme *Aphloia theiformis* et *Ayapana triplinervis*, l'équipe a déjà isolé deux molécules potentiellement « efficaces contre le SARS-CoV-2 », révèle Chaker El-Kalamouni. Nous n'en saurons pas plus pour le moment « car ces recherches n'ont pas été brevetées ». Mais le SARS-CoV-2 n'est pas le seul objet de toutes les attentions... Le manque de traitements est également criant pour plusieurs autres agents zoonotiques : Nipah, Marburg, West Nile, Zika, Dengue, entre autres. D'ailleurs, l'équipe de Chaker El-Kalamouni tente aussi de trouver contre eux de nouvelles molécules antivirales issues de plantes tropicales connues. Dernièrement, ils



© Didier Diermo

🔍 Analyse des effets antiviraux des peptides inhibiteurs de fusion virale sur l'infection des cellules par SARS-CoV-2 dans le laboratoire P3 de l'École normale supérieure de Lyon

Fièvre de la vallée du Rift, les moustiques dans le coup

Alors que jusque-là les chercheurs pensaient que la transmission de la fièvre de la vallée du Rift (FVR) se faisait essentiellement par contact direct avec du bétail infecté, lors de l'épidémie qui a touché Mayotte en 2018-2019, jusqu'à 55 % des infections humaines auraient été causées par des moustiques contaminés après avoir piqué du bétail. C'est ce qu'a permis de conclure une étude publiée fin 2020 par **Raphaëlle Métras**, chercheuse Inserm à l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique à Paris. Laquelle a développé un modèle mathématique qui intègre des données collectées par deux dispositifs de surveillance sur cette île, centrés respectivement sur les animaux et l'humain. Une avancée qui pourrait aider à mieux contrôler les épidémies de FVR.

Raphaëlle Métras : unité 1136 Inserm/Sorbonne Université

R. Métras *et al.* *PNAS*, 29 septembre 2020 ; doi : 10.1073/pnas.2004468117

ont montré qu'un composé de l'herbacée *Ayapana triplinervis* inhibe la multiplication du virus Zika, à des doses non toxiques, chez le poisson-zèbre.

Les agents infectieux « dormants » ne sont pas en reste

À l'avenir, « il faudra aussi trouver de nouveaux traitements contre les pathogènes qui ont commencé à développer des résistances aux thérapies existantes, comme le parasite *Plasmodium du paludisme* », souligne **Jamal Khalife**, directeur de recherche au Centre d'infection et d'immunité de Lille, sous tutelle Inserm. Pour contribuer à la tâche, son équipe tente de mieux comprendre la biologie du *Plasmodium*, afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Récemment, elle a montré qu'inactiver une protéine spécifique du parasite (GEXP15) diminue sa virulence.

Comme si cela ne suffisait pas, « dans le cas du paludisme, mais aussi d'autres maladies d'origine animale potentiellement mortelles, telle la maladie de Chagas (provoquée par le parasite *Trypanosoma cruzi*, qui peut induire des troubles cardiaques, digestifs et neurologiques, potentiellement mortels), il existe un autre grand défi médical : développer des traitements efficaces

contre leurs formes "dormantes", le plus souvent indétectables, qui peuvent persister longtemps dans le corps et provoquer des rechutes. Sans quoi, impossible d'éradiquer ces infections », alerte **Dominique Mazier**, professeure émérite à Sorbonne Université. Dans le cas du paludisme, ces formes dormantes existent pour 2 des 5 espèces du parasite à l'origine de cette infection chez l'humain : *Plasmodium vivax*, qui circule beaucoup en Amérique du Sud et en Asie, et constitue l'une des 2 espèces de *Plasmodium* les plus dangereuses – l'autre étant *P. falciparum*, responsable de 99,7 % des cas en Afrique, selon l'OMS –, et *P. ovale*, qui sévit surtout en Afrique intertropicale du centre et de l'Ouest, et dans certaines régions du Pacifique. Appelées « hypnozoïtes », les formes parasitaires dormantes persistent des mois voire des années dans le foie à un

Jamal Khalife : unité 1019 Inserm/Université de Lille/CHU Lille/ CNRS/Institut Pasteur de Lille

Dominique Mazier : unité 1135 Inserm/Sorbonne Université, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses

J. G. Haddad *et al.* *Molécules*, 23 septembre 2019 ; doi : 10.3390/molécules24193447

T. Hotlin *et al.* *PLoS Pathog.*, 26 juillet 2019 ; doi : 10.1371/journal.ppat.1007973

D. Mazier, L. Paris. *Med Sci. (Paris)*, 18 octobre 2019 ; doi : 10.1051/medsci/2019171

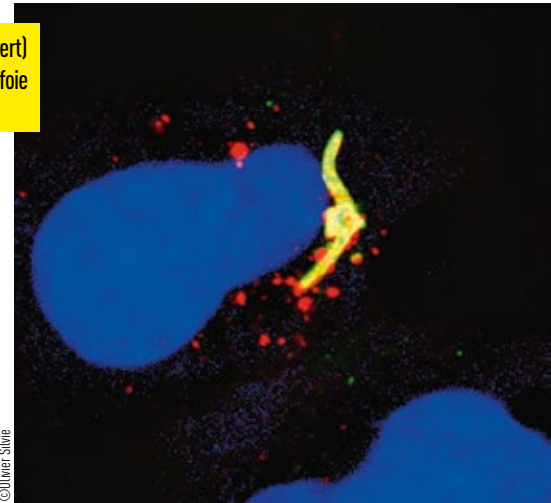
stade arrêté de développement. Quand elles se réactivent, elles contribuent à déclencher un nouveau cycle d'infection, responsable de la rechute. Leur élimination constitue donc un enjeu de santé publique important.

Aucun vaccin contre des zoonoses majeures...

« Pour mieux nous prémunir contre les zoonoses, affirme Sylvain Baize, il faudra aussi booster la recherche de vaccins. » Fièvre hémorragique de Crimée-Congo, Nipah, Zika, fièvre de Lassa... : si plusieurs vaccins anti-Covid-19 ont été mis au point en moins d'un an, ces précieuses substances se font toujours désirer dans la lutte contre plusieurs zoonoses pourtant classées prioritaires par l'OMS. L'équipe lyonnaise de Sylvain Baize se concentre sur la fièvre de Lassa, qui tue jusqu'à 6 000 personnes tous les ans, principalement en Afrique de l'Ouest. « Un frein majeur est la grande diversité génétique des souches du virus Lassa, qui rend difficile l'obtention d'un vaccin efficace en une seule injection », explique le chercheur. Après des résultats encourageants chez le singe, son équipe a testé chez 60 personnes un vaccin prometteur, MeV-NP, qui comprend le gène d'une protéine clé du virus de Lassa, la protéine NP, intégrée dans un vecteur viral, le vaccin de la rougeole (MeV). Les résultats de cet essai clinique de phase I¹ sont en cours d'analyse.

À La Réunion, l'équipe de **Philippe Desprès** est quant à elle sur la piste d'un candidat vaccin prometteur contre le virus Zika : Zikalivax, basé sur un virus vivant atténué hybride conçu à partir de deux souches de

➔ Sporozoïte de *Plasmodium* (en vert) dans un hépatocyte, une cellule du foie (dont le noyau est visible en bleu)



© Olivier Silvie

Zika. Les chercheurs ont testé ce produit chez la souris... avec succès ! Mais depuis, regrette le chercheur, « nous n'avons pas eu l'occasion d'avancer car Zika est désormais moins prioritaire que la Covid-19 ». Des vaccins efficaces seraient également les bienvenus pour plusieurs autres maladies d'origine animale qui, elles, ne figurent pas dans la liste R&D Blueprint de l'OMS, mais sont très meurtrières. Parmi elles : le paludisme, qui a encore fait 409 000 morts dans le monde en 2019. « Un vaccin contre ce fléau est d'autant plus nécessaire qu'une première infection ne permet pas d'être immunisé », éclaire **Olivier Silvie**, directeur de recherche Inserm au Centre d'immunologie et des maladies infectieuses, à Paris.

... mais un vaccin anti-palu pour les femmes enceintes et leur bébé

Afin d'identifier des cibles moléculaires pour un potentiel vaccin efficace, le biologiste et son équipe étudient les mécanismes grâce auxquels la forme du parasite transmise par le moustique, le sporozoïte, entre dans les cellules du foie. À l'occasion de plusieurs études, synthétisées dans un article de 2020, l'équipe a identifié des cibles vaccinales potentielles, comme la protéine parasitaire P36. Depuis janvier 2021, les chercheurs testent ces cibles dans le cadre d'un grand projet ANR : Malprop.

Dans l'unité parisienne Biologie intégrée du globule rouge, sous cotutelle Inserm, l'équipe de **Benoît Gamain** – qui participe aussi au projet Malprop – planche sur un vaccin anti-paludisme destiné à protéger les femmes enceintes, et à éviter ainsi les 10 000 et 200 000 décès maternels et infantiles, respectivement, dus chaque année à ce paludisme gestationnel. « Lors de la grossesse, les globules rouges parasités par *Plasmodium falciparum* expriment à leur surface une protéine spécifique, VAR2CSA. Or, celle-ci contribue à l'accumulation des globules rouges infectés au niveau du placenta, ce qui perturbe les échanges nutritionnels entre la mère et le fœtus », explique Benoît Gamain. Lors d'une récente étude qui a porté sur 68 femmes, il est apparu que le vaccin Primvac développé par son groupe induit des anticorps capables de bloquer VAR2CSA chez 100 % des femmes vaccinées ! Reste maintenant à confirmer ces résultats chez un plus grand nombre de

1 Essai clinique de phase I. Étude réalisée sur un nombre restreint de volontaires, avec pour objectif d'observer l'évolution du médicament dans l'organisme et d'évaluer sa toxicité

Philippe Desprès : unité 1187 Inserm/Université de La Réunion/CNRS/IRD, Processus infectieux en milieu insulaire tropical

Olivier Silvie : unité 1135 Inserm/Sorbonne Université

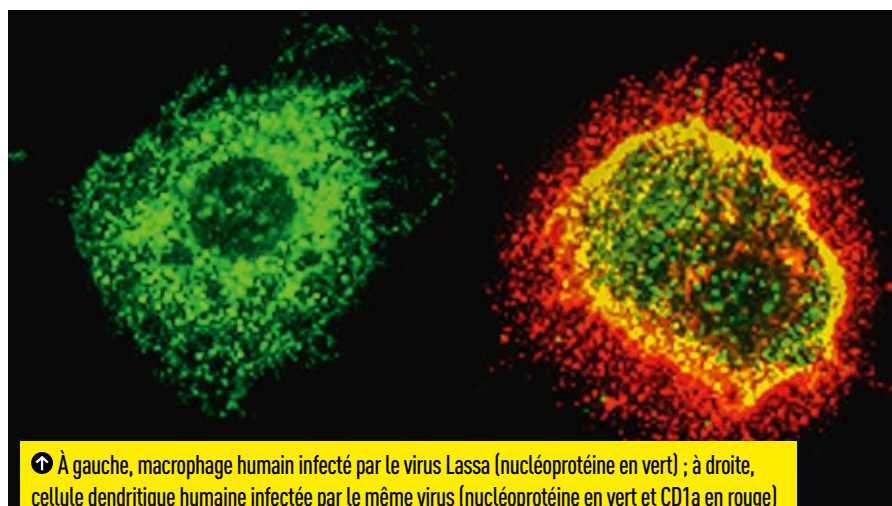
Benoît Gamain : unité 1134 Inserm/Université Paris/Université Antilles-Guyane

1 S. Baize. *Med Sci. (Paris)*, 7 octobre 2020 ; doi : 10.1051/medsci/2020151

2 É. Frumence *et al. Vaccines*, 24 juin 2019 ; doi : 10.3390/vaccines7020055

3 M. Loubens *et al. Mol Microbiol.*, 15 novembre 2020 ; doi : 10.1111/mmi.14445

4 S. B. Sirima *et al. Lancet Infect Dis.*, 4 février 2020 ; doi : 10.1016/S1473-3099(19)30739-X



➔ À gauche, macrophage humain infecté par le virus Lassa (nucléoprotéine en vert) ; à droite, cellule dendritique humaine infectée par le même virus (nucléoprotéine en vert et CD1a en rouge)

© Institut Pasteur/Unité UBIWE, Laboratoire P4, Jean-Ménièreux Inserm US003

femmes. Cela pourra être très long, car « *il est difficile de trouver des financements pour lutter contre une maladie qui n'affecte pas les pays du Nord* », déplore Benoît Gamain.

Un foyer d'émergence majeur : l'Asie du Sud-Est

Pour mieux faire face aux épidémies zoonotiques, les défis ne sont pas uniquement d'ordre biomédical. « *Il est indispensable de mieux comprendre les facteurs environnementaux et sociétaux qui favorisent les émergences. Cela, afin d'identifier des leviers d'action qui permettent d'intervenir en amont pour arrêter de courir après les épidémies* », fait remarquer la spécialiste en droit de l'environnement Claire Lajaunie. Depuis 2017, la chercheuse participe à un projet qui cible la Thaïlande et l'Asie du Sud-Est, un foyer majeur d'émergences zoonotiques, car soumis à de forts changements climatiques et d'occupation des sols : le projet FutureHealthSEA¹. Mené en collaboration avec des universités thaïlandaises

« Il est indispensable de mieux comprendre les facteurs environnementaux et sociétaux qui favorisent les émergences »

et des instituts de recherche français, ce programme vise à proposer des scénarios prospectifs en intégrant les politiques publiques. Plus précisément, il s'agit de déterminer comment les tendances actuelles du changement climatique, de l'usage des terres (urbanisation, déforestation) ou encore des variations dans la biodiversité pourraient avoir un effet sur le risque d'émergences zoonotiques dans cette région. Ceci, dans le but d'identifier des solutions socio-écologiques pour prévenir de nouvelles émergences. À l'institut Pasteur de Paris, l'équipe de **Tamara Giles-Vernick**, anthropologue et historienne de la médecine, tente quant à elle d'identifier les facteurs relatifs aux interactions Homme-animal et Homme-environnement susceptibles de favoriser les émergences dans un autre foyer majeur de zoonoses : l'Afrique centrale. Lors de récents travaux, la

chercheuse et ses collègues ont travaillé auprès de plusieurs centaines d'habitants du sud-est du Cameroun, afin de réaliser des observations des activités quotidiennes ou encore des interviews ciblées. Leur but : évaluer les interactions de la population avec les singes pour mettre

en évidence les comportements les plus à risque d'exposition à de nouvelles zoonoses. Les chercheurs ont découvert que la population avait des contacts physiques fréquents avec les primates, notamment à l'occasion de la chasse, du dépeçage, de la préparation et de la consommation de la viande de singes. Ainsi, près de 85 % des

FutureHealthSEA. Ce projet ANR (Santé future de l'Asie du Sud-Est) a pour objectif de développer des scénarios de santé du futur mettant en œuvre l'approche *One Health* à l'interface Homme-animal-environnement. Il est coordonné par Serge Morand, directeur de recherche CNRS au laboratoire Animal, santé, territoires, risques et écosystèmes (UMR Cirad/INRAE).

Tamara Giles-Vernick : Institut Pasteur de Paris, Anthropologie et écologie de l'émergence des maladies

¹ V. Narat et al. *PLoS Negl Trop Dis.*, 27 décembre 2018 ; doi : 10.1371/journal.pntd.0006976

L'ulcère de Buruli, une zoonose émergente

En pleine émergence en Afrique de l'Ouest, l'ulcère de Buruli est la maladie tropicale liée à une mycobactérie (une famille de bactéries) la plus courante au monde après la tuberculose et la lèpre. Responsable de la destruction des tissus cutanés et de larges ulcérations, cette infection n'est pas classée parmi les zoonoses. Cependant, les choses pourraient changer : « *la bactérie a été détectée chez le koala, qui pourrait constituer un réservoir animal* », explique **Laurent Marsollier**, directeur de recherche Inserm à Angers. Une chose est sûre : l'arsenal thérapeutique contre cette pathologie reste très restreint. Récemment, le chercheur et son équipe ont découvert que les lésions de la maladie sont liées à une réaction inflammatoire due à la toxine bactérienne « mycolactone ». À l'institut Pasteur de Paris, l'équipe de **Caroline Demangel** étudie comment la mycolactone désactive nos réponses immunitaires. De nouveaux traitements à l'horizon ?

Laurent Marsollier : unité 1232 Inserm/CNRS/ Université de Nantes/Université d'Angers, Centre de recherche en cancérologie et immunologie Nantes-Angers

Caroline Demangel : unité 1224 Inserm/ Institut Pasteur, Immunomodulation et infection

¹ M. Foulon et al. *PLoS Pathog.*, 18 décembre 2020 ; doi : 10.1371/journal.ppat.1009107

² C. Demangel. *Immunol Rev.*, 19 février 2021 ; doi : 10.1111/imr.12956

⬇ L'étude pluridisciplinaire Shapes (ici au Cameroun en 2016, au départ pour une collecte de selles de grands singes) analyse les évolutions des contacts entre les humains et les primates non humains en Afrique équatoriale, ainsi que leurs conséquences pour la santé humaine.





Les organisations humanitaires déploient d'importants programmes de prévention contre le VIH/sida auprès des réfugiés. Ici, un Karen consulte une affiche de prévention dans un camp temporaire de la province de Mae Hong Sorn, dans le nord de la Thaïlande.

© Pornchai Kitwongsakul/AFP

personnes interrogées ont indiqué avoir déjà mangé de la viande de primates. « À terme, ce type de recherche pourrait contribuer à identifier des solutions plus ciblées que l'arrêt pur et simple de la consommation de singes – des techniques de dépeçage plus sûres, par exemple. Cela permettrait une gestion du risque plus acceptable par des populations pauvres, pour qui ces animaux représentent une source importante de protéines », explique Tamara Giles-Vernick.

Déployer l'approche « Une seule santé »

Pour amplifier la recherche sur les facteurs environnementaux et sociaux qui favorisent les émergences, relève Claire Lajaunie, « il sera indispensable d'adopter plus largement l'approche transdisciplinaire de type "Une seule santé" (One Health) ». Introduit dans les années 2000, devenu central dans la communication des grandes organisations sanitaires comme l'OMS et l'OIE, mais pas encore largement adopté par les décideurs politiques, ce concept est fondé sur l'idée que santé humaine, santé animale et santé des écosystèmes sont interdépendantes. Partant de ce constat, l'approche défend une collaboration étroite entre vétérinaires, médecins et biologistes, mais aussi spécialistes de l'environnement et des sciences sociales pour contrôler la circulation des agents infectieux. Intensifier l'étude des facteurs environnementaux et sociaux propices aux émergences et la recherche biomédicale suffira-t-il à mieux faire face à une prochaine pandémie de l'envergure de celle que nous vivons aujourd'hui ? « Assurément, non », répond Jean-Paul Gaudillière, directeur de recherche

rattaché au Centre de recherche Médecine, sciences, santé mentale et société (Cermes 3), à Villejuif. Selon l'historien des sciences et de la santé, « il faudra aussi remédier aux carences organisationnelles révélées par la crise de la Covid-19 dans de nombreux pays occidentaux. Lesquelles ont conduit aux difficultés à répétition rencontrées dans la mise en œuvre des réponses à la pandémie (pénurie de matériels de protection, approche dépister/tracer/isoler difficile à appliquer, mesures sanitaires mises en œuvre en l'absence d'une connaissance fine des besoins de la population...) qui ont fait que la plupart des pays d'Europe et d'Amérique du Nord paient un coût bien plus élevé en nombre de morts que ceux d'Asie. »

Pour l'historien, nombre de ces carences sont liées à une faiblesse ancienne et structurelle de la santé publique devant les menaces épidémiques de ce type, notamment « l'absence de structures sanitaires rôdées à la logistique, à l'épidémiologie d'intervention et à l'application des stratégies non biomédicales de lutte contre les pandémies ». Enfin, on peut aussi évoquer « le manque de santé communautaire », c'est-à-dire d'implication des citoyens appartenant à une collectivité, géographique ou sociale, qui réfléchissent ensemble aux problèmes de leur santé et aux mesures sanitaires adaptées à leurs besoins prioritaires et à leurs conditions de vie, et participent à la mise en place de

ces mesures, comme cela a pu être le cas pour la politique de réduction des risques de transmission du VIH.

D'où le constat de Jean-Paul Gaudillière : pour mieux faire face à de nouvelles crises de l'ampleur de la Covid-19, il sera indispensable d'opérer plusieurs changements majeurs : « Renforcer les structures sanitaires dédiées aux crises ; s'appuyer sur les dispositifs et les expériences des structures de santé locales et communautaires, comme les dispensaires et les centres de santé de territoire, les associations de patients, voire les maisons de santé pluri-professionnelles ; et associer la population aux réflexions sur les mesures sanitaires à privilégier, via par exemple des élus locaux et des représentants de certaines professions les plus à risque (soignants, enseignants). Nous ne pouvons pas nous contenter des seules négociations entre élus, responsables des administrations sanitaires et médecins. »

Les sciences sociales à la rescousse

Pour éclairer la réflexion des uns et des autres sur les mesures sanitaires à adopter en cas de pandémie, « il est essentiel d'en savoir plus sur les répercussions sanitaires et sociétales des diverses solutions possibles », souligne pour sa part Xavier Briffault, chercheur en sociologie et épidémiologie de la santé mentale au Cermes 3. D'où l'importance de mener des études sur les impacts sociaux et psychologiques liés à telle ou telle mesure. C'est tout le propos du projet Covadapt, dont les premiers

résultats ont montré que le confinement généralisé du début de la pandémie a induit des troubles de l'humeur et du sommeil et une fatigue mentale chez 38 % des sondés. Selon Xavier Briffault, il est capital de « définir plus finement les comportements réducteurs de risques ; par exemple identifier

« Il faudra aussi remédier aux carences organisationnelles révélées par la crise de la Covid-19 dans de nombreux pays occidentaux »

Jean-Paul Gaudillière, Xavier Briffault : unité 988 Inserm/CNRS/EHESS

J.-P. Gaudillière, C. Izambert, P.-A. Juven. *Pandémopolitique. Réinventer la santé en commun*, La Découverte, 7 janvier 2021 (voir également p. 46 de ce magazine)

D. Traber et al. *L'information psychiatrique*, octobre-novembre 2020 ; doi : 10.1684/ipe.2020.2164

L'accès au diagnostic, un défi non biomédical

Certaines maladies d'origine animale seraient mieux combattues si elles étaient mieux diagnostiquées. C'est le cas des infections à hantavirus détectés chez une centaine de patients par an en France, et potentiellement mortels. « Selon nos travaux, plus de 85 % des diagnostics pour ces virus concernent le quart nord-est de la métropole, zone traditionnelle d'endémie, alors qu'ils se déclarent aussi ailleurs », illustre **Jean-Marc Reynes**, responsable du Centre national de référence des hantavirus. Le diagnostic de l'histoplasmose, une infection du poumon due au champignon *Histoplasma capsulatum* transmis via de la terre exposée à des fientes d'oiseaux ou de chauves-souris, pose lui aussi problème. « Il s'agit de la première cause de décès des personnes infectées par le VIH en Guyane et dans une grande partie de l'Amérique latine », alerte **Mathieu Nacher**, directeur du Centre d'investigation clinique Antilles-Guyane, et co-auteur d'un récent article sur ce sujet négligé. En 2019, des experts sous l'égide de l'OMS ont fixé un objectif majeur : arriver à 100 % des hôpitaux d'Amérique latine dotés en tests de diagnostic pour cette maladie d'ici 2025.

Jean-Marc Reynes : Institut Pasteur, Centre national de référence des hantavirus

Mathieu Nacher : CIC 1424 Inserm/Université des Antilles

J.-M. Reynes et al. *Bull. Epidemiol. Hebd.*, 24 octobre 2017 ; (23) : 492-9

M. Nacher et al. *PLoS Pathog.*, 14 mai 2020 ; doi : 10.1371/journal.ppat.1008449



↑ *Histoplasma capsulatum*, espèce responsable de l'histoplasmose

les situations où porter un masque en tissu suffit, et celles où il est préférable d'avoir un masque sanitaire hautement filtrant FFP2 » et de « développer des formations à ces comportements, à destination de toute la population, puisque tout savoir-faire nouveau implique un entraînement ». D'où la nécessité de booster la recherche sur les zoonoses, également dans le champ des sciences sociales.

Quand la recherche anti-zoonoses se réorganise

Au niveau national, l'évolution de la recherche dédiée au combat contre les zoonoses se concrétise notamment par la naissance, en janvier 2021, d'une nouvelle agence au sein de l'Inserm : l'ANRS-MIE. Cette dernière est issue du rapprochement de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et du consortium d'équipes et de laboratoires multidisciplinaires REACTing, chargé jusque-là de coordonner la recherche lors des crises sanitaires liées aux maladies infectieuses émergentes. « Contrairement à REACTing, la nouvelle agence pourra financer des projets de recherche d'envergure sur les zoonoses », souligne **Éric D'Ortenzio**, responsable du département Stratégie et partenariats de l'agence. « Cette évolution va peut-être contribuer à nous rendre moins tributaires du "zapping" incessant qui complique l'obtention de moyens pour une recherche sur une maladie donnée, dès que celle-ci cesse de faire l'actualité », espère **Xavier de Lamballerie**, directeur de l'équipe Émergence des pathologies virales à Marseille. Outre l'ANRS-MIE, d'autres nouvelles structures visant à booster la recherche sur les zoonoses ont vu le jour ces dernières années. Parmi elles : Arbo-France, un réseau français de réflexion et d'étude des arboviroses (Dengue, Chikungunya, Zika, West Nile, encéphalite à tiques, Toscane...), né en 2019 pour faciliter la préparation et la réponse aux épidémies d'arbovirus en métropole et dans les territoires ultra-marins. Ou encore le programme sur les maladies infectieuses émergentes de l'institut Pasteur, créé aussi en 2019 et coordonné par Caroline Demangel.

Au niveau international, également, les choses bougent ! En janvier 2021 a été lancé, sous l'égide de la France, un programme international inédit qui vise à mieux prévenir les émergences zoonotiques : Prezode (Prévenir les risques d'émergences zoonotiques et de pandémies). Initié par trois instituts de recherche français (INRAE,



↑ Afin de développer une stratégie de vaccination sûre et efficace contre le virus Ebola, l'Inserm a contribué à différents essais cliniques. Ici, M. Lansana Keita (à droite), premier volontaire de l'essai vaccinal en Guinée, échange avec Éric D'Ortenzio, alors coordonnateur scientifique de l'essai.

Cirad et IRD) en concertation avec une dizaine d'autres organismes de recherche européens dont l'Inserm, et regroupant déjà plus d'un millier de chercheurs sur les cinq continents, « Prezode vise à créer une coalition internationale pour renforcer la recherche sur la prévention des émergences zoonotiques, soutenir et consolider des actions qui œuvrent à améliorer cette prévention en concertation avec tous les acteurs concernés (partage de données...), et renforcer la collaboration entre les acteurs des systèmes de surveillance de santé humaine, animale et environnementale, locaux et internationaux », développe **Marisa Peyre**, responsable scientifique de Prezode pour le Cirad.

Ainsi, consciente des multiples défis qu'il lui reste à relever, et aiguillonnée par la crise de la Covid-19 et ses conséquences sans précédents depuis un siècle, la recherche anti-zoonose se trouve à un tournant majeur. En ligne de mire, une mission impérieuse : éloigner autant que possible l'épée de Damoclès que représentent les épidémies zoonotiques. Loin d'être terminée, la recherche contre les zoonoses prend un nouvel envol. ■

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

Marisa Peyre : UMR Cirad/INRAE, Animal, santé, territoires, risques et écosystèmes

PROTÉOMIQUE

CHEZ LES
COLLECTIONNEURS
DE PROTÉINES

Connaissez-vous la protéomique, cette science qui s'intéresse au protéome, l'ensemble des protéines de l'organisme humain ? À Rennes, l'équipe de la **plateforme Protim** travaille activement à faire progresser les connaissances dans ce domaine. « *Il y a 20 ans, lorsque le grand programme de séquençage du génome humain a été annoncé, on imaginait qu'une fois celui-ci réalisé, nous connaîtrions tout des pathologies humaines. C'était surtout une façon de parler, car en réalité ce n'est pas le gène qui porte la fonction, mais la protéine !* », explique Charles Pineau, directeur de la plateforme. Pour preuve, nous possédons à peu près le même nombre de gènes que la souris ou que le ver *Caenorhabditis elegans*, mais les protéines codées par ces gènes sont très hétérogènes d'une espèce à l'autre. Cela explique les immenses différences de phénotypes qui nous séparent de notre cousin rongeur, ou du plus célèbre des vers de laboratoire. Qui plus est, chez l'Homme, un gène ne code pas pour une protéine unique, mais pour sept protéines en moyenne. D'où l'intérêt d'identifier l'ensemble des protéines que l'organisme humain est capable de produire, si l'on veut comprendre leurs interactions, leur implication dans telle ou telle voie métabolique ou encore dans le développement de certaines maladies. C'est précisément la mission du consortium international Human Proteome Project (HPP). Lancé il y a 10 ans, il a permis de publier, en novembre dernier, la première carte du protéome humain, complétée à plus de 90 %. « *Chaque pays participant a synthétisé les informations disponibles au niveau international sur un chromosome spécifique. La France, par exemple, s'est chargée du chromosome 14*, détaille le chercheur. *Avec cette équipe, qui réunit des scientifiques de quatre plateformes françaises, nous sommes parvenus à caractériser plus de 300 protéines manquantes, c'est-à-dire des protéines dont on soupçonnait l'existence, sans pouvoir la démontrer.* » Comment les chercheurs s'y sont-ils pris ? Pour comprendre, visite guidée de la plateforme rennais.

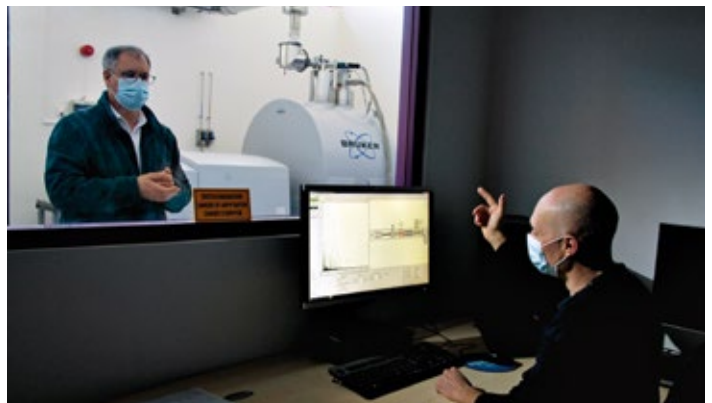




Plateforme Protim :
 unité 1085 Inserm/Université de Rennes 1/
 École des hautes études en santé
 publique, Institut de recherche en santé,
 environnement et travail



Charles Pineau, directeur de recherche à l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset), est responsable de la plateforme Protim, qui a participé à la réalisation de la première carte du protéome humain, affichée à l'écran. Chaque portion du cercle représente un chromosome. Pour chacun, la part des protéines déjà identifiées (18 357 au total) est indiquée en vert et celle dont on suspecte seulement l'existence (1 421) apparaît sous d'autres couleurs en fonction du niveau de preuve avancé.



Grâce aux équipements dont elle dispose – ici, un appareil d'imagerie par spectrométrie de masse MALDI –, la plateforme Protim permet aux chercheurs de l'Irset de mener leurs propres recherches, de collaborer avec d'autres équipes ou de proposer des prestations de services. Elle s'intègre ainsi dans le réseau de plateformes technologiques du Grand Ouest en sciences du vivant et de l'environnement : Biogenouest.



L'approche *bottom-up*, qui part de l'élément le plus fondamental puis élargit l'échelle d'observation, est la plus courante pour identifier des protéines. Première étape : le

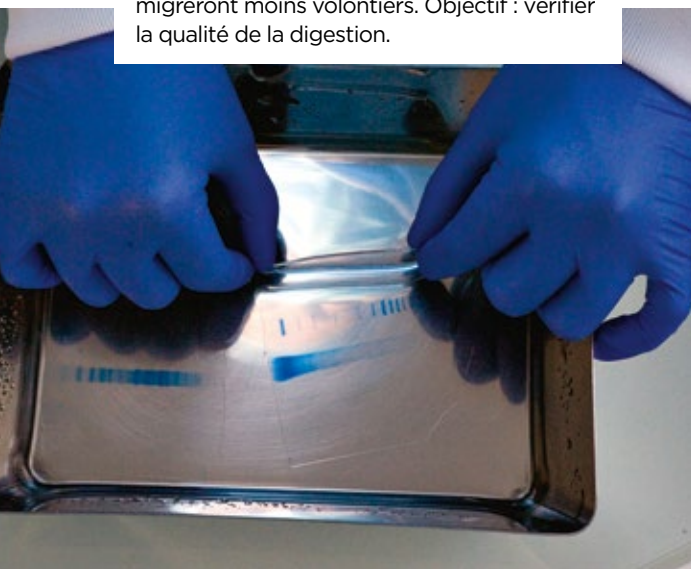
dosage protéique, ici réalisé par Blandine Guével, ingénieure d'études, permet de déterminer la quantité totale de protéines dans un échantillon. La méthode utilisée, dite « Micro BCA », aboutit à la formation d'un complexe coloré : plus les puits de la microplaque sont foncés, plus ils contiennent de protéines. Un comptage essentiel pour préparer la quantité de matériel biologique nécessaire à l'étape suivante.



Deuxième étape : la digestion des protéines. Celles-ci ne sont en effet pas analysées entières, mais digérées grâce à un cocktail d'enzymes, en vue d'obtenir des fragments de protéines, appelés « peptides ». Ces derniers sont solubles dans la solution qui sera injectée dans le spectromètre de masse. La digestion est cruciale dans la préparation des échantillons : si elle est incomplète, l'identification des protéines sera difficile.

Troisième étape : le fractionnement des peptides obtenus après digestion,

réalisé par électrophorèse. Cette technique permet de faire migrer, sous l'effet d'un champ électrique, les différents peptides en fonction de leur masse – les plus lourds migreront moins volontiers. Objectif : vérifier la qualité de la digestion.



Ultime étape : l'analyse dans le spectromètre de masse, ici réalisée dans

le milieu sans poussière d'une salle blanche par Régis Lavigne, ingénieur d'études. Cet équipement permet de mesurer la masse de chacun des peptides issus de la digestion des protéines. Si certaines masses correspondent aux informations présentes dans les bases de données existantes, les chercheurs peuvent reconstituer, comme un puzzle, la protéine entière, déterminer sa séquence en acides aminés et ainsi l'identifier.





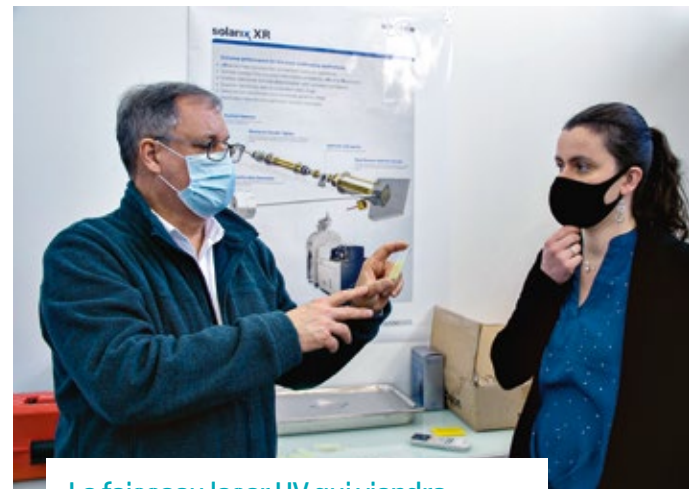
Fleuron de l'équipement disponible au sein de Protim, l'appareil d'imagerie par spectrométrie de masse Maldi est capable d'identifier des protéines contenues dans un tissu, sans les digérer au préalable. Cette nouvelle approche permet d'étudier des protéines entières, de les localiser dans les tissus ou encore de suivre leur expression au cours du temps.

Les lames pour le spectromètre de masse sont préparées à partir de tissus congelés, ici de l'épididyme, un canal reliant le testicule à la prostate. Les tissus sont préalablement découpés en très fines tranches de 10 à 20 µm d'épaisseur par un appareil appelé « microtome ». L'échantillon est ensuite recouvert de matrice (en jaune), une petite molécule organique qui, sous l'effet du laser, va transférer des électrons sur les protéines qu'il contient et permettre leur détection.



Cette plaque contient les échantillons à irradier dans le spectromètre. Une fois les échantillons irradiés, et les différents spectres de masse générés, un logiciel permet de reconstituer une « carte »

qui localise plusieurs composés biologiques déjà identifiés – protéines, peptides, sucres, lipides, métabolites... – et présents simultanément dans un tissu. Une fenêtre ouverte, au temps T, sur leurs possibles interactions !



Le faisceau laser UV qui viendra irradier l'échantillon de tissu dans le spectromètre de masse est au cœur des discussions entre Charles Pineau et Sarah Lennon, chimiste analytique et chercheuse à l'institut Pasteur à Paris. Pour chaque zone ciblée, dite « spot », un spectre de masse est généré, avant de passer à un nouveau spot.

HEMERION THERAPEUTICS

Des cellules tumorales détruites au laser

La jeune *spin-off* de l'Inserm, Hemerion Therapeutics, développe une thérapie innovante à base de laser qui vient renforcer l'arsenal déployé contre le glioblastome, tumeur cérébrale très agressive. Une idée lumineuse.

Le glioblastome toucherait entre 3 000 à 4 000 personnes chaque année en France, dont 50 % décèdent au bout de 16 mois. La maladie, dont les causes sont peu connues, frappe plus souvent des hommes que des femmes, entre 50 et 70 ans. Le traitement standard s'appuie sur la chirurgie, puis des séances de radiothérapie et de chimiothérapie. Malheureusement, l'ablation de la tumeur (qui n'est possible que dans 75 % des cas) laisse des cellules tumorales éparses, qui peuvent être le siège de récurrences du cancer. Ce sont ces cellules résiduelles que vise la thérapie innovante portée par Hemerion Therapeutics, une *spin-off* de l'Inserm créée en septembre 2020. Ce traitement, conçu pour s'intégrer dans la démarche de soins standards, interviendrait après l'ablation chirurgicale de la tumeur. Il est fondé sur la thérapie photodynamique (PDT pour *photodynamic therapy*). Cette technique développée au sein de l'OncoThAI, unité dirigée par **Nadira Delhem** qui travaille notamment à des thérapies anticancéreuses assistées par lasers, s'appuie sur la photosensibilisation de cellules cancéreuses. La solution proposée par



Le dispositif comporte un ballonnet qui, une fois dans la cavité crânienne, est gonflé pour diffuser la lumière uniformément.

Hemerion Therapeutics combine ainsi la prise d'un médicament à l'utilisation d'un laser au niveau de la cavité laissée par l'exérèse. « Le médicament se "fixe" sur les cellules tumorales – et seulement elles. Lorsqu'elles sont exposées à un rayon laser dans le spectre lumineux rouge, elles meurent », explique Maximilien Vermandel, président de Hemerion Therapeutics. L'entrepreneur est très au fait de cette technologie, et pour cause : il a contribué à sa mise au point au sein de l'OncoThAI, comme trois autres des cinq fondateurs de la *spin-off* : **Serge Mordon**, ex-directeur de l'unité, Clément Dupont, physicien, et **Nicolas Reyns**, neurochirurgien. Maximilien Vermandel a d'ailleurs participé à la création de l'unité.

La lumière contre le cancer

Physicien de formation, Maximilien Vermandel se lance, en 1999, dans une thèse portant sur une combinaison originale d'images IRM et radiographiques du système vasculaire cérébral. Déjà, la neurochirurgie l'attire au plus haut point. Devenu assistant hospitalo-universitaire en 2002, il ajoute un an plus tard un DEA Rayonnement et imagerie en médecine à son CV. C'est en 2005 qu'il obtient son diplôme de physicien médical à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires. Il exerce

alors au sein du service de médecine nucléaire au CHU de Lille. Passé maître de conférences-praticien hospitalier en 2006, il cocrée l'unité Inserm 703 Thérapies interventionnelles assistées par l'image et la simulation. Serge Mordon, directeur de recherche Inserm, le rejoint en 2007. « Il a apporté la composante thérapie via les lasers, raconte Maximilien Vermandel. Nous avons finalement façonné une structure où nous utilisons le laser dans les thérapies, en oncologie principalement. » L'unité 703 devient alors l'unité 1189, OncoThAI, en 2010. À cette époque, les travaux sur l'utilisation de la lumière pour des traitements contre le cancer sont balbutiants. En mêlant leurs savoirs en matière de neurochirurgie, d'oncologie et de laser, les scientifiques travaillent à de nouvelles voies thérapeutiques. En 2014, Clément Dupont, en master 2 de physique à Toulouse, réalise un stage à l'OncoThAI. « L'objectif était de dévelop-

Exérèse. Opération qui consiste à enlever une anomalie, une tumeur, une partie d'organe ou un organe entier. Elle peut avoir pour objectif d'établir un diagnostic ou de traiter.

Nadira Delhem, Serge Mordon, Nicolas Reyns : unité 1189 Inserm/Université de Lille/CHU de Lille, Thérapies assistées par lasers et immunothérapies pour l'oncologie (OncoThAI)

per un logiciel pour optimiser le positionnement de fibres optiques [qui conduisent la lumière du laser, ndlr.] directement dans le cerveau », détaille-t-il. Finalement, c'est plutôt une diffusion au sein de la cavité laissée par l'exérèse qui est privilégiée. Les travaux de Clément Dupont ont toutefois permis de déterminer la meilleure diffusion de la lumière dans le cerveau. Suite à ce stage, Maximilien Vermandel propose à l'étudiant de faire sa thèse au sein de l'unité afin de participer au développement de la technologie. Un brevet Inserm/CHU Lille/Université de Lille est déposé en 2016. Et en 2017, l'étude clinique est lancée sur 10 patients. Le traitement testé se compose d'un médicament à boire et d'un dispositif laser dont le « diffuseur » est constitué d'un guide en plastique de grade médical, dans lequel se glisse une fibre optique, et d'un embout qui est un ballonnet en silicone. Le ballonnet dégonflé est introduit dans le crâne trépané puis gonflé par un fluide de façon à épouser

parfaitement les parois de la cavité. La diffusion de la lumière est alors optimale.

Qui vivra Héméra

L'idée de créer une entreprise naît en 2018 pour développer le projet jusqu'au bout, ce qui séduit l'incubateur Eurasanté à Lille. En 2019, Maximilien Vermandel postule au concours de l'innovation i-Lab^{††}. Il en est lauréat en 2020 dans la catégorie Technologies médicales. À la clé, une subvention de 175 000 euros. Tout s'accélère : la société est créée en septembre 2020 avec 50 000 euros de capital apportés par les fondateurs. Maximilien Vermandel quitte ses fonctions au sein de l'OncoThAI pour prendre la tête de l'entreprise. Clément Dupont est nommé directeur technique ; Serge Mordon et Nicolas Reyns, conseillers scientifiques. Le cinquième fondateur est Michel Andraud, un spécialiste de la gestion financière. L'entreprise bénéficie d'une subvention de 200 000 euros de la part de la Fondation de l'Université de Lille. « Cela nous a permis de faire décoller l'activité », indique le président. Nous entrons dans la phase industrielle,

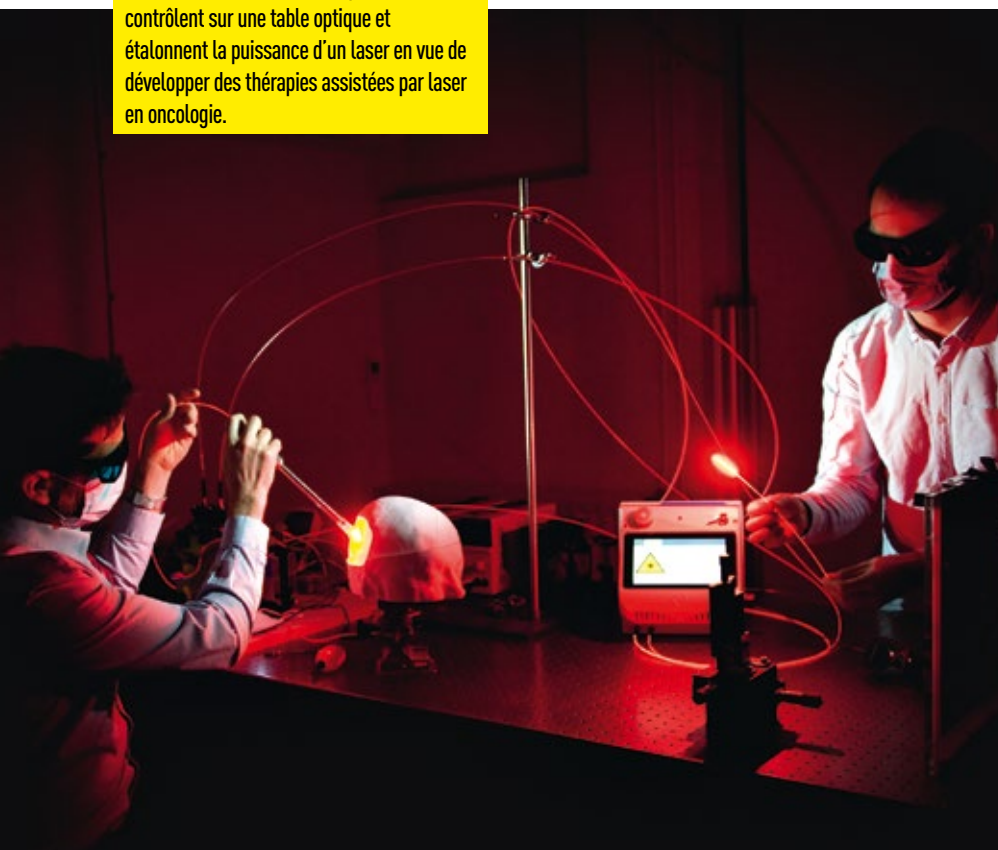
avec un long parcours réglementaire. Ce qui nécessite des investissements importants. Pour arriver sur le marché en 2026, comme nous le souhaitons, nous estimons qu'il faudra 12 millions d'euros. En 2021, nous espérons obtenir entre 1,5 et 2 millions d'euros. »

Les résultats prometteurs de l'étude clinique lancée en 2017, qui devraient être publiés sous peu dans le *Journal of Neuro Oncology*, faciliteront assurément cette levée de fonds, ce qui ne manquera pas de mettre de nouveau Hemerion Therapeutics dans la lumière des projecteurs médiatiques. Sans doute inévitable : le nom de l'entreprise vient de Héméra, la déesse grecque qui incarne la lumière terrestre.

Pascal Nguyen

^{††} **Concours de l'innovation i-Lab.** Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants

⬇ Maximilien Vermandel (à gauche) et Clément Dupont (à droite), deux des fondateurs d'Hemerion Therapeutics, contrôlent sur une table optique et étalonnent la puissance d'un laser en vue de développer des thérapies assistées par laser en oncologie.



ImCheck Therapeutics passe à l'humain

Lorsque nous avons rencontré Daniel Olive et Pierre d'Epenoux, les fondateurs d'ImCheck Therapeutics, en 2017*, la société venait de lever 20 millions d'euros. Les investisseurs ont eu raison de lui faire confiance puisqu'aujourd'hui, les anticorps monoclonaux anticancéreux issus de la recherche fondamentale à l'institut Paoli-Calmettes à Marseille et développés par la *spin-off* sont en cours de tests chez l'humain. Lancés en septembre 2020, les essais cliniques ont lieu dans plusieurs centres d'investigation en Europe. Et pour la seconde année, ImCheck Therapeutics bénéficie du label FT120, attribué par le gouvernement aux 120 start-up françaises les plus prometteuses.

* voir S&S n° 38, *Entreprendre* « ImCheck Therapeutics. Les anticorps qui valaient des millions », p. 40-41

Daniel Olive : unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Aix-Marseille Université, Centre de recherche en cancérologie de Marseille

Enseignement

Les enfants apprennent-ils moins bien à distance ?

C'est l'un des effets collatéraux de la crise sanitaire : pendant le confinement, les enfants ont dû poursuivre leur éducation scolaire depuis chez eux, avec une communication élève-enseignant, des routines de travail et des supports éducatifs qui se sont trouvés considérablement changés. Une situation qui suscite des interrogations concernant la faisabilité d'une véritable continuité pédagogique, la capacité des enfants à apprendre à distance et les possibilités matérielles pour y parvenir. Les parents ont aussi joué un rôle important dans ce nouveau contexte scolaire, ce qui implique des inégalités en fonction de leur disponibilité. La génération d'écoliers qui a vécu ce confinement va-t-elle présenter des lacunes ? Il est difficile de se positionner avec si peu de recul. Toutefois, plusieurs études ont été lancées pendant les périodes de confinement et des indices commencent à émerger. Une épidémiologiste, un sociologue et un professeur de psychologie du développement nous donnent leur point de vue sur la question.

Propos recueillis par Bruno Scala

Maria Melchior

épidémiologiste à l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique (unité 1136 Inserm) à Paris



© Inserm/Francois Fouquet

OUI

Si le confinement a eu un impact sur les apprentissages, il sera plus important pour les enfants de familles défavorisées. En effet, la France est un pays où

les inégalités d'apprentissage sont parmi les plus importantes, hors contexte sanitaire. Suite au confinement, elles se sont encore accentuées. Et pour cause, les enfants de familles modestes apprennent surtout à l'école car ils bénéficient de moins d'aide de la part de leurs proches, et leurs conditions de travail à la maison sont moins bonnes. Au Royaume-Uni, les recherches ont montré que ces enfants ont en moyenne passé une heure de moins par jour que ceux des familles aisées à étudier pendant la période où les écoles étaient fermées. À la fin du confinement, ils ont accumulé plusieurs mois de retard dans les apprentissages, ce qui ne semble pas être le cas des enfants venant d'un milieu davantage privilégié. En réalité c'est un phénomène bien connu, observé à toutes les rentrées scolaires de septembre. Suite aux deux mois de vacances, l'écart observé entre familles modestes et aisées se creuse. Par ailleurs, les données des évaluations annuelles des élèves de CP et de CE1 suggèrent l'existence d'un effet concret de la distance sur l'apprentissage. Cette année, par rapport à la rentrée 2019, les élèves de CE1 semblent avoir un niveau plus faible, qui se traduit notamment par des difficultés avec l'apprentissage de la lecture. Ceci s'observe davantage dans les écoles les plus défavorisées, dans la mesure où cette compétence requiert particulièrement le savoir-faire et l'implication de l'enseignant. Il est difficile de déterminer si ce phénomène sera durable, et quelles seront les conséquences sur la réussite scolaire des enfants. Pour amorcer des réponses, il serait intéressant de comparer les pays où l'école se fait à distance depuis le printemps dernier et ceux, comme la France, où il y a beaucoup plus d'apprentissages en présentiel.

Bertrand Geay

sociologue, directeur adjoint
de l'Étude longitudinale française
depuis l'enfance (Elfe)



© Coll. privée

Grégoire Borst

professeur de psychologie du
développement et de neurosciences
cognitives de l'éducation à
l'Université de Paris, directeur
du LaPysDÉ (CNRS) à Paris



© Coll. privée

**OUI
MAIS...**

Les données produites grâce aux cohortes Elfe (qui suit 18 000 enfants nés en 2011) et Epipage 2 (qui suit des enfants nés prématurés) nous fournissent quelques indices pour

répondre à cette question. Tout d'abord, nous avons pu constater que, malgré la fermeture des écoles, il n'y a pas eu de rupture pédagogique : presque tous les parents interrogés ont indiqué que l'enseignant avait envoyé du matériel pédagogique. Mais à la différence des collégiens ou des lycéens qui ont eu des cours en visioconférence, les familles que nous avons suivies ont très peu eu accès au dispositif du Cned « Ma classe à la maison », qui permet de voir l'enseignant par visioconférence. Il n'a été utilisé que dans 20 % des cas. Le fait que les parents fassent la classe à leurs enfants, aussi bons soient les supports que les enseignants ont pu envoyer, n'a bien sûr rien à voir avec le modèle classique, avec l'enseignant en présentiel : les parents ont dû transmettre aux enfants de nouvelles notions ou les accompagner dans cette découverte. Il y a fort à parier que cela a eu des effets inégalitaires, pas uniquement en matière de comportement et de suivi, mais aussi d'apprentissage. Nous pourrions le vérifier avec l'enquête que nous avons menée dans les écoles concernées à la rentrée 2020, avec des tests de connaissances en français et en mathématiques. Nous avons aussi observé une assez forte disparité dans suivi selon le milieu. **Chez les plus modestes, le temps passé par un membre de la famille à aider les enfants pour les devoirs augmente, ce qui témoigne d'une forte implication mais aussi probablement de difficultés à mettre les enfants au travail de manière autonome.** Enfin, le reste du temps est fortement occupé par l'usage des écrans alors que dans les familles des catégories supérieures, le temps de l'enfant se répartit davantage entre apprentissages scolaires, écrans, sorties et activités partagées avec les parents. Des activités qui participent également à l'apprentissage de ces enfants et leur apportent un avantage supplémentaire par rapport aux enfants de familles plus modestes.

**NON
MAIS...**

La question « peut-on apprendre à distance ? » revient à demander « peut-on apprendre avec le numérique ? ». Ce qui

est sûr, c'est que, **contrairement à certaines**

croyances, le numérique n'est pas mauvais en soi. Tout est une question de contenu. L'avantage du numérique et de certains logiciels existants, c'est que l'on peut, par exemple, utiliser l'intelligence artificielle pour apporter une démarche pédagogique différenciée. C'est-à-dire qu'on s'adapte à la courbe d'apprentissage de chaque élève. On travaille dans la zone proximale de développement de chacun, à la frontière entre les connaissances qu'il maîtrise et celles qu'il est sur le point d'acquérir. C'est évidemment une chose compliquée à réaliser par un enseignant avec un groupe de 30 élèves ! En outre, le numérique permet un retour sur les erreurs, ce qui est fondamental en apprentissage. Autre avantage, il rend l'apprentissage ludique, ce qui a pour conséquence de maintenir le niveau de motivation. Un aspect important, surtout quand l'élève est seul chez lui. Les évaluations de certains de ces outils ont montré des gains d'apprentissage, en particulier chez des élèves moyens. Des outils numériques utiles et efficaces existent donc. Mais il manque une réflexion pédagogique autour de leur usage. Pendant le premier confinement, le recours au numérique s'est essentiellement limité à l'envoi de fichiers PDF et à la visioconférence... Heureusement, nous avons observé un regain d'intérêt pour les dispositifs numériques dans les mois qui ont suivi, et il est certain que si nous devions vivre un second confinement strict, leur utilisation serait différente. L'un des grands objectifs des pouvoirs publics en ce qui concerne la transition numérique dans l'éducation est d'ailleurs de réussir à convaincre les enseignants, qui sont généralement plutôt réticents, de s'y impliquer. Néanmoins, le numérique reste un outil. Pour que les enseignants puissent y recourir davantage, il faut qu'ils disposent du matériel adapté, ainsi que de formations. Ils ont besoin d'un accompagnement.

RECHERCHE ANIMALE

L'Inserm signe une charte de transparence

Dans le cadre de sa politique de transparence sur le recours aux animaux à des fins de recherche, l'Inserm a signé une charte avec 30 établissements de recherche et laboratoires privés qui dévotent ainsi sa volonté de mettre à disposition du public une information exhaustive et claire sur l'utilisation des animaux dans les sciences biomédicales. Explications avec Brigitte Rault, responsable du Bureau de l'expérimentation animale (BEA).

Quelle est la genèse et la raison d'être de ce document ?

Brigitte Rault : L'élaboration de cette charte a été initiée et coordonnée par le Groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche (Gircor), association qui rassemble les établissements de recherche biomédicale publics et privés français et dont l'Inserm assure la vice-présidence. Elle répond à une demande croissante des publics qui se préoccupent des droits et du respect de l'animal : comprendre comment les animaux sont utilisés et traités dans des projets scientifiques, et pourquoi ils ne sont pas systématiquement remplacés par des méthodes *in vitro* ou *in silico* [❖]. Les acteurs de la recherche doivent pouvoir communiquer sans tabous sur ces sujets afin d'entretenir une relation de confiance avec la société, et d'expliquer comment l'évolution de la réglementation et des technologies s'intègre dans les pratiques. Cette démarche fait écho à des initiatives similaires en Europe, notamment au Royaume-Uni avec le Concordat on Openness on Animal Research, signé par 127 organisations britanniques. La France fait partie des pays européens qui utilisent un nombre

« L'Inserm s'engage à énoncer clairement la place qu'occupe le modèle animal dans ses recherches »

important d'animaux à des fins de recherche, ce qui peut être une source d'inquiétude et de tensions avec les militants pour la cause animale. Une telle initiative permettra au public de mieux connaître les modalités de la recherche pour mieux les comprendre, peut-être les accepter plus facilement, ou se faire à minima un avis éclairé sur le sujet.

Quels engagements l'Institut prend-il à travers cette charte ?

B. R. : Dans leurs activités, les personnels de l'Inserm se conforment déjà aux principes éthiques des 3R (« réduire, raffiner, remplacer »), qui consistent à garantir que le même niveau d'information ne pourrait pas être obtenu sans recourir à l'animal pour répondre à un objectif scientifique défini ; à réduire le plus possible le nombre d'animaux impliqués dans un projet de recherche sans sacrifier la puissance statistique des résultats ; et à assurer la bienveillance et le bien-être des animaux, notamment en limitant les contraintes qui peuvent leur être imposées (manipulations, contention, stress, douleur) dans le cadre de procédures expérimentales. À travers cette démarche de transparence,

l'Institut s'engage à énoncer clairement la place qu'occupe le modèle animal dans l'ensemble de ses recherches. Cette décision s'inscrit dans la continuité de ses actions pour dissiper les incompréhensions qui peuvent accompagner l'expérimentation animale et couper court aux infos concernant le traitement des animaux en laboratoire : les chercheurs, ingénieurs et techniciens sont aujourd'hui parfaitement conscients et formés sur la sensibilité des animaux et sur les exigences réglementaires qui en découlent. Ils doivent maintenant se mobiliser plus largement pour communiquer avec le grand public et les médias.



© Inserm/Françoise Gaudinot

Brigitte Rault
responsable du BEA
de l'Inserm, référente Éthique
et modèles animaux

Quels effets est-on en droit d'attendre de ce genre de démarche ?

B. R. : Dans le cadre de la charte, le Gircor a pour mission de recenser chaque année les actions de l'ensemble des signataires en matière de communication et d'information vers le public. Il s'agit donc de poursuivre nos efforts pour expliquer en quoi l'utilisation des animaux dans la recherche en santé, indissociable des progrès et des découvertes réalisées dans ce domaine, s'avère encore indispensable et complémentaire à d'autres méthodes. Enfin, nous souhaitons montrer que la question des animaux en recherche ne doit pas se limiter à une vision manichéenne de type « Pour ou contre l'expérimentation animale ? ». Le Royaume-Uni, initiateur de cet élan global vers une communication transparente, a d'ailleurs noté depuis sa mise en place une diminution des actions, parfois violentes, envers des chercheurs qui travaillent sur l'animal. L'installation d'un climat apaisé est propice au dialogue entre la communauté scientifique et la société, et à la mise en place d'un cercle vertueux, bénéficiant tout autant à la science qu'aux animaux qui y participent.

Propos recueillis par Marie Simon

❖ **In silico.** Recherche réalisée au moyen de modèles informatiques

Télécharger la Charte de transparence sur le recours aux animaux à des fins scientifiques et réglementaires en France :

recherche-animale.org

Égalité professionnelle

L'Inserm initie son plan d'action

Au travers d'un plan d'action ambitieux, partie intégrante du plan stratégique de l'Institut et de l'accord sur l'égalité professionnelle dans la fonction publique, l'Inserm prend des engagements forts pour l'égalité entre les femmes et les hommes. Son plan d'action s'articule autour de quatre axes : initier une action collective et engageante ; créer les conditions d'un égal accès aux responsabilités et aux promotions ; favoriser l'équilibre entre la vie professionnelle et la vie personnelle et mieux accompagner la parentalité ; et enfin lutter contre le sexisme

et les violences sexuelles. Par ce plan, l'Institut affirme sa volonté d'agir à travers des actions concrètes. Pour Marianne Desmedt, chargée de mission pour la parité et l'égalité professionnelle à l'Inserm, « l'attente est immense, l'adoption de ce premier plan est déjà une avancée. Nous sommes dorénavant tous engagés dans un processus opérationnel et durable. Ce plan va nous faire progresser collectivement et les premiers résultats sont attendus dès cet été. Nous communiquerons régulièrement sur la mise en œuvre des actions. »

SCIENCE OUVERTE

La version finale du Plan S publiée

Les partenaires de la cOAlition S, initiative européenne en faveur du libre accès aux publications scientifiques dont est membre l'Agence nationale de la recherche (ANR), ont publié une nouvelle version du Plan S et de son guide d'application. Des mises à jour qui font suite à l'analyse des réponses reçues à la consultation publique lancée fin novembre 2018 et qui visent à optimiser la mise en œuvre des principes du Plan S, pour accélérer la transition vers un accès complet et immédiat aux publications scientifiques. Celui-ci ne concerne que les publications issues des travaux financés sur contrats de recherche publics. Mais son évolution suggère que plus rien ne s'oppose vraiment à l'adoption progressive de ces principes notamment par les États dont les agences nationales de financement de la recherche sont membres de la cOAlition S. Leur généralisation pourrait même aboutir à l'éclosion d'un nouveau standard de publication scientifique. Une nouvelle dont se réjouit l'Inserm, engagé dans la science ouverte depuis 2003.

En savoir plus sur l'engagement de l'Inserm sur la science ouverte : inserm.fr/recherche-inserm/science-ouverte



© EBF

C'EST EN LIGNE

Interface nationale antibiorésistance

Lancée en mars dernier, alors que la planète faisait face à une pandémie sans précédent, l'interface nationale antibiorésistance a pu voir le jour grâce à l'engagement de l'Inserm dans la lutte contre un fléau plus que jamais d'actualité. Elle a pour ambition de rendre visible la recherche française autour de l'antibiorésistance. Destinée à la communauté scientifique, l'interface se veut une porte d'entrée commune, intersectorielle et interactive, identifiant acteurs publics et privés, plateformes et réseaux, activités de coordination et d'animation, avec pour objectif de proposer un état des lieux des projets de recherche. Ce nouvel outil de communication évoluera et continuera à se construire grâce à la diffusion du savoir et des connaissances acquises pour maîtriser l'antibiorésistance, une nouvelle discipline de recherche du monde moderne.



© Inserm (d'après Pâtrice Latoni)

ppr-antibioresistance.inserm.fr

Magazine

Lancement d'une plateforme d'abonnement

La gestion du magazine de l'Inserm se modernise : l'Institut vient d'ouvrir une plateforme en ligne qui vous permettra de gérer vous-même votre abonnement, dans le respect du Règlement général sur la protection des données (RGPD). Vous pourrez ainsi modifier vos informations de contact pour corriger une erreur ou signaler un changement d'adresse. De même, vous pourrez adapter vos préférences d'abonnement à votre situation : suspendre temporairement l'envoi du magazine papier, choisir de recevoir une notification par mail quand un nouveau numéro est mis en ligne, vous désabonner...

Les abonnés qui ont déjà indiqué une adresse mail de contact recevront prochainement un mail les invitant à finaliser la création de leur compte. Pour les autres, il est encore temps de fournir une adresse mail. Vous resterez ainsi informés de l'actualité biomédicale quatre fois par an.

Pour se réabonner :

abonnement-mag@inserm.fr

Pour gérer son abonnement :

magazine.inserm.fr



Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

CULTURE SCIENTIFIQUE

INSCIENCE : L'INSERM FAIT SON FESTIVAL

Placé au cœur des enjeux de santé pendant la pandémie, l'Inserm se réinvente pour continuer à partager ses savoirs et ses avancées. C'est ainsi que se déroulera en avant-première à Nice les 16 et 17 avril 2021, puis en juin sur l'ensemble du territoire, le tout premier festival InScience, organisé par l'Institut. Une occasion unique de sensibiliser le grand public à la démarche scientifique, d'explorer différentes thématiques de la recherche médicale et d'éclairer les sujets controversés. L'objectif ? Donner aux citoyennes et aux citoyens les clés pour agir sur leur propre santé et s'impliquer dans les débats.



Inspiré de l'Inserm Festival né en Provence-Alpes-Côte d'Azur et en Corse dès 2015, InScience est un événement de culture scientifique qui rayonnera sur l'ensemble du territoire. Après une inauguration avortée en 2020 pour cause de Covid-19, le réseau des responsables de communication en région de l'Institut a réinventé le festival InScience à l'aune de la distanciation, avec pour mot d'ordre : « Cultive ta santé avec l'Inserm ! »

« *Le programme 2021, numérique pour l'essentiel, explore donc de nouveaux formats*, précise Camille Sicot, chargée de communication Inserm dans le Grand Ouest. *À travers notamment des web- et radioconférences, le public découvrira les recherches fondamentales et appliquées que les laboratoires de l'Inserm mènent sur le diabète, la douleur, la génétique ou encore les virus. Des ciné-débats dématérialisés s'interrogeront quant à eux sur le microbiote et la prévention des maladies tandis que des podcasts exploreront les liens entre cerveau et intestin.* » D'autres animations particulièrement originales attendent aussi les participants, comme une course à pied connectée qui

se penchera sur les relations entre sport et plaisir et sur la mécanique du corps, des *speed-dating* où des chercheurs exposeront leurs travaux à partir d'une image ou d'un objet, ou encore des interviews décalées où les scientifiques présenteront leur *playlist* musicale : le titre idéal pour réaliser une expérience, le meilleur pour fêter l'obtention d'un financement...

« *Quelques événements en présentiel sont cependant prévus, dans le plus strict respect des règles sanitaires, au cas où la situation le permettrait, poursuit Camille Sicot. Classiques pour certains, comme les visites de laboratoire, les ateliers en classe et les expositions en bibliothèque. Plus actuels pour d'autres, tels que l'exposition virtuelle Cérébral*, les escape games Opération cortex** et MicrOb-ID. Ou encore les débats mouvants dans lesquels les participants seront invités à prendre physiquement position sur une polémique, telle la vaccination contre la Covid-19, en se déplaçant d'un côté à l'autre de la salle pour matérialiser l'évolution de leur point de vue au fil du débat.* » Autant d'occasions de toucher aussi bien le grand public et les familles que les associations. « *Des experts Inserm répondront, en vidéo, aux questions des patients inquiets des conséquences de la Covid-19*

sur leur maladie, l'obésité par exemple », précise Patricia Lefort, responsable communication Inserm en Auvergne-Rhône-Alpes. Mais le cœur de cible reste les scolaires et les jeunes : « *Les 15-35 ans sont en effet très sensibles aux canaux numériques et à leurs formats courts et dynamiques*, souligne Nicolas Emmanuelli, responsable communication Inserm en Provence-Alpes-Côte d'Azur et en Corse. *D'autant plus que le festival InScience vise à susciter des vocations, en particulier chez les jeunes filles, qui bien trop souvent encore n'osent pas se projeter dans un avenir scientifique. L'objectif est de donner des clés à la jeune génération pour qu'elle puisse participer aux débats politiques et de société.* » Avec InScience, l'Inserm affiche ainsi clairement son ambition : apparaître comme l'acteur majeur de la recherche biomédicale française qui accompagne les citoyennes et les citoyens dans leur démarche pour améliorer leur santé, aussi bien par leurs actions individuelles que collectives.

Annie Metais

* Voir Le magazine de l'Inserm n° 43, Bloc-notes « Exposition : le cerveau à portée de clic », p. 46
** Voir Le magazine de l'Inserm n° 45, Bloc-notes « Escape game : l'organoïde contre-attaque », p. 48

Programme détaillé : inserm.fr

En avant-première les 16-17 avril 2021 en Provence-Alpes-Côte d'Azur et en Corse
En juin 2021 sur l'ensemble du territoire
Tout public, entrée libre



© Inserm/Nicolas Emmanuelli

📍 Le festival InScience vise surtout les 15-35 ans, notamment les scolaires, qui découvrent ici l'exposition « Éthique et génétique : vers le meilleur des mondes ? » au côté de Marc Bartoli, du Centre de génétique médicale de Marseille (unité Inserm 1251).

LIVRE PANDÉMOPOLITIQUE. RÉINVENTER LA SANTÉ EN COMMUN



Jean-Paul Gaudillière

unité 988 Inserm/
Université Paris Descartes/CNRS,
Centre de recherche Médecine,
sciences, santé, santé
mentale et société
(Cermes 3)

Jean-Paul Gaudillière,
Caroline Izambert, Pierre-
André Juven, janvier 2021,
La Découverte, 305 p., 15 €

À travers le néologisme qui en est le titre, *Pandémopolitique* veut inscrire l'épidémie de Covid bien au-delà d'une crise sanitaire. Ces auteurs y voient l'ouverture d'une brèche politique pour réinventer notre santé selon d'autres priorités : sociales, écologiques et démocratiques. Rencontre avec Jean-Paul Gaudillière, historien des sciences, directeur de recherche à l'Inserm et directeur d'études à l'EHESS.

Alors que la crise sanitaire se poursuit, pourquoi avoir pris le parti d'écrire un ouvrage d'analyse « à chaud » ?

Jean-Paul Gaudillière :

Au printemps dernier, le monde s'est trouvé en état de sidération à l'annonce du confinement, une mesure sans précédent dans notre histoire. Avec mes coauteurs, une historienne qui travaille également dans une association de patients et un sociologue, nous avons souhaité nous interroger sur ce que cette crise nous enseigne sur l'état de notre système de santé. Loin de vouloir jouer les experts apportant des réponses clés en main, nous avons tiré parti des sciences sociales de la santé pour proposer des outils de réflexion autour de la santé en commun et de son inscription dans le débat démocratique. Pour ce faire, nous nous sommes appuyés sur la notion de triage, explorée en sciences sociales depuis une dizaine d'années environ.

Le triage est en effet au cœur du livre. Pouvez-vous nous en présenter les enjeux ?

J.-P. G. : Ce terme trouve son origine dans la médecine militaire et les interventions dites « humanitaires », des situations où existent des contraintes de ressources extrêmement visibles qui imposent de les allouer en fonction d'une évaluation clinique mais pas seulement. Depuis la Covid-19, on a ainsi beaucoup parlé du triage en lien avec le manque de place en réanimation ou l'absence de transfert de certains Ehpad vers les hôpitaux... Le triage ne se réduit cependant pas à ce type de choix clinique individuel : il est intrinsèque à la pratique médicale puisque celle-ci est une allocation de soins en fonction de ressources plus ou moins rares. Ce « triage systémique » traduit des priorisations collectives. Il relève des politiques de santé et de la gestion des institutions. Il s'agit ainsi de prioriser des objectifs et de réfléchir à la manière dont sont mis en balance les besoins et les ressources tout en s'appuyant sur une expertise diverse : clinique, de santé publique, économique ou sociale. Dans le cas de la Covid-19, il n'est pas seulement question de prévenir l'encombrement des lits ou d'économiser les équipements mais aussi d'éviter le plus grand nombre de décès et de protéger des populations ou des personnes prioritaires car plus vulnérables. Ce triage systémique revêt dès lors des dimensions économiques et politiques qui devraient le placer au cœur du débat démocratique. Néanmoins, la polarisation de notre société sur le triage clinique rend le triage systémique difficile. Le

livre se veut donc un plaidoyer pour que ce dernier ne soit pas laissé aux seules mains des experts, des politiques et de l'administration d'État, mais l'occasion de se réapproprier la santé comme un bien commun.

Aujourd'hui, en pleine campagne mondiale de vaccination contre la Covid-19, cette notion des communs en santé, à laquelle un chapitre de l'ouvrage est consacré, semble plus que jamais d'actualité. De quoi s'agit-il ?

J.-P. G. : Dans un système économique où la santé est un bien marchand comme les autres, comment assurer un accès équitable aux vaccins et aux médicaments, considérés comme des biens publics ? Les communs constituent une réponse possible, qui propose une alternative au modèle de la propriété exclusive. Il s'agit de ressources partagées et gérées collectivement par une communauté qui établit des règles pour les préserver et les pérenniser tout en fournissant à tous la possibilité de les utiliser. Au-delà de la vaccination, les communs offrent ainsi un outil de réflexion globale particulièrement pertinent pour les questions de santé, dont les enjeux embrassent tous les domaines de la vie. Cette crise nous raconte quelque chose sur nos modes de production et de consommation ainsi que sur les violences de nos sociétés : à nous d'en tirer les leçons et de ne pas laisser le néolibéralisme sanitaire continuer à dicter ses priorités.

Propos recueillis par Marie-Charlotte Ferran

EXPOSITION

SCIENCES
POUR TOUS

Si elle trouve ses racines dans le courant des Lumières, la vulgarisation scientifique prend toute son ampleur environ un siècle plus tard, alors que se développe la croyance dans le progrès et l'instruction. Périodiques, livres illustrés, dictionnaires, romans, conférences, expositions universelles, spectacles scientifiques : la multiplicité des moyens de diffusion, l'essor considérable de la presse et la prolifération de l'image sont mis au service de l'initiation à la science des enfants comme des adultes. Forte de ses collections en sciences et techniques, la Bibliothèque nationale de France présente une exposition de reproductions de près de 180 documents issus de ses fonds. À la manière d'un cabinet de curiosités, le propos chemine à travers différentes disciplines et montre le foisonnement des acteurs et des moyens déployés pour mettre la science à la portée de tous.

Visiter l'exposition virtuelle :

> expositions.bnf.fr/sciencespourtous



↑ Affiche publicitaire pour des soins d'hydrothérapie réalisée par Lucien Métivet en 1891

© Bibliothèque nationale de France

Cerveau et addictions
La série vidéo

@InsermIDF



SÉRIE

CERVEAU ET
ADDICTIONS

Banalisées ou diabolisées, les addictions sont souvent l'objet de débats. Mais connaissons-nous vraiment leurs mécanismes et leurs impacts ? À travers 4 vidéos courtes, des scientifiques de l'Inserm reviennent sur les addictions et les idées reçues qui gravitent autour. Au programme : les mythes liés au cerveau, la fatalité de la dépendance, les molécules en jeu dans les actions et la consommation chez les ados. Avec la participation de Jérémie Naudé, chargé de recherche à l'Institut de biologie Paris Seine (unité Inserm 1130), Nicolas Ramoz, chargé de recherche à l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris (unité Inserm 1266), et Stanislas Spilka, ingénieur d'études au Centre de recherche en épidémiologie

et santé des populations à Villejuif (unité Inserm 1018) et responsable du pôle Enquêtes et analyses statistiques à l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies.

Voir la série :

> [profil twitter @InsermIDF](https://twitter.com/InsermIDF)

PODCAST

RADIO FUTURS

Ce podcast, proposé par le Quai des savoirs, a pour thème « Un monde sans virus est-il possible ? ». En moins d'une heure, le débat entre Francis Duranthon, directeur du Muséum de Toulouse, Tania Louis, docteure en virologie fondamentale, et Cyril Delpierre, épidémiologiste Inserm à Toulouse (unité 1027), s'avère passionnant !

Réécouter le podcast :

> youtube.com/watch?v=UTIDcfHGxN8



© Edwin Hopper/Unsplash

VISIOCONFÉRENCE

SCIENCE, ART
ET CULTURE

L'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM, unité Inserm 1127) à Paris relance son cycle « Science, art et culture » autour de l'acteur Bruno Abraham-Kremer. Ce dernier propose une lecture des textes de Romain Gary et dialogue avec Yves Agid, professeur de neurologie et de biologie cellulaire et membre fondateur de l'ICM, sur le thème « Talent, humour, cerveau ».



Revoir la visioconférence :

> institutducerveau-icm.org/fr/conference-science-art-culture

RESSOURCES EN LIGNE

COVID-19, RÉFLEXIONS
SUR UNE PANDÉMIE

Depuis novembre 2020, la Cité des sciences à Paris propose un cycle de conférences en ligne autour de questions éthiques et sociétales par temps de pandémie. En janvier 2021, Dominique Costagliola, épidémiologiste, directrice adjointe de l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique (unité 1136 Inserm) et Grand Prix Inserm 2020, était invitée à débattre avec Léo Couellec, maître de conférences en épistémologie et en éthique des sciences, et Izabela Jelovac, économiste et directrice de recherche au CNRS. Face à la pandémie, la recherche mondiale s'est mobilisée dans l'urgence avec la difficulté de se coordonner à l'échelle planétaire. Lutter contre le virus, dans un paysage inédit et complexe, pose la question sensible du partage des données liées à la Covid-19 et de la course au traitement. Quel prix faudra-t-il payer pour bénéficier de la thérapie attendue ? Cette crise a-t-elle changé notre regard sur la science et sa capacité à s'adapter au nouveau contexte ?

Revoir les conférences :

> cite-sciences.fr

VIENT DE PARAÎTRE

Essais nucléaires et santé Conséquences en Polynésie française

février 2021, EDP Sciences, coll. « Expertise collective », 616 p., 65 €

Cette expertise collective Inserm, sollicitée par le ministère de la Défense, a pour objectif d'évaluer les conséquences sanitaires des essais nucléaires atmosphériques menés par la France en Polynésie française entre 1966 et 1974. Afin d'explorer la relation éventuelle

entre certaines pathologies et une exposition aux rayonnements ionisants, le groupe pluridisciplinaire d'experts a analysé les connaissances scientifiques internationales disponibles. Il propose également des perspectives de recherche, de surveillance sanitaire et de veille scientifique pour améliorer l'évaluation et le suivi des conséquences des essais nucléaires sur la santé en Polynésie française.

Retrouvez la synthèse de l'expertise sur inserm.fr, rubrique Expertises collectives.



La vague L'épidémie vue du terrain

Renaud Piarroux

octobre 2020, CNRS éditions, 240 p., 17 €

Un épidémiologiste de terrain nous raconte sa lutte contre le coronavirus à l'AP-HP : le récit de trois mois déterminants. Renaud Piarroux est chercheur à l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique à Paris (unité Inserm 1136).



Cerveau et odorat Comment (ré)éduquer son nez

Moustafa Bensafi,
Catherine Rouby

septembre 2020, EDP Sciences, coll. « Mes cerveaux et moi », 136 p., 22 €

Co-écrit par des chercheurs du Centre de recherche en neurosciences de Lyon (unité Inserm 1028), ce livre s'adresse à ceux qui veulent mieux comprendre le fonctionnement de l'odorat, révélé récemment par la Covid-19 : on peut le perdre, le récupérer vite, ou pas. Sa capacité de régénération et de plasticité est une véritable aubaine pour l'éduquer ou le rééduquer, même à l'âge adulte !



Les vies minuscules d'Édouard Chatton

Catherine Jessus,
Vincent Laudet

novembre 2020, CNRS éditions, coll. « Étonnant vivant », 288 p., 29 €

La biologiste Catherine Jessus, ancienne directrice de l'Institut des sciences biologiques du CNRS, nous fait partager les incroyables dessins et le parcours d'Édouard Chatton, un chercheur hors normes du début du xx^e siècle, grand spécialiste de microbiologie. Vincent Laudet a dirigé, comme Édouard Chatton, la station marine de Banyuls-sur-Mer.



Le trauma Comment s'en sortir ?

Coraline Hingray,
Wissam El-Hage

octobre 2020, De Boeck Supérieur, 192 p., 19,95 €

Wissam El-Hage est médecin coordonnateur du CIC-IT Inserm de Tours, Coraline Hingray est médecin psychiatre et pratique les thérapies cognitivo-comportementales. Fondé sur leur double expérience, l'ouvrage répond aux besoins concrets des victimes de traumatismes (et de leur entourage). Riche-ment illustré, il propose un chemin en trois étapes : comprendre, agir et traiter.



Portraits de virus

Voyage au cœur
des cellules

Philippe Roingeard, Christian Bréchet
(préface)

octobre 2020, Presses universitaires François-Rabelais, 136 p., 19,90 €

Grâce à de belles images de microscopie électronique, légendées dans un langage clair, ce livre permet de mieux comprendre le monde des virus : leur morphologie, leur cheminement et les maladies qu'ils peuvent générer. Philippe Roingeard, professeur de biologie cellulaire et praticien hospitalier, dirige l'unité Inserm 1259 et la plateforme IBISA de microscopie électronique à Tours.



Les coulisses du cerveau L'inconscient aux commandes

Jean-Pol Tassin

février 2021, Dunod, coll. « Quai des sciences », 171 p., 18,90 €

Le neurobiologiste Jean-Pol Tassin, directeur de recherche émérite à l'Inserm, s'intéresse aux bases biologiques de l'inconscient. Après différents exemples de ses multiples manifestations, il analyse ses relations avec la conscience et son fonctionnement en lien avec les rôles des cellules du système nerveux central.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

#49

Avril 2021

Rédaction :

redaction-mag@inserm.fr

Abonnement gratuit :

abonnement-mag@inserm.fr

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

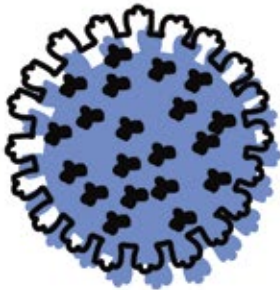


PEFC™
10-31-1601

Certifié PEFC
pefc-france.org

Directeur de la publication Gilles Bloch Directrice de la rédaction Carine Delrieu Directrice adjointe de la rédaction Priscille Rivière Rédacteur en chef Yann Cornillier Rédactrice en cheffe adjointe Marie Simon Première secrétaire de rédaction, cheffe de rubrique Bloc-notes Marie-Charlotte Ferran Secrétaire de rédaction, rédactrice Annie Metais Ont collaboré à ce numéro Kheira Bettayeb, Alice Bombay, Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Caroline Guignot, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Simon Pierrefixe, Aude Rambaud, Mia Rozenbaum, Bruno Scala Conception graphique Primo&Primo Direction artistique Myriem Belkacem, Primo&Primo Iconographie Cécile Depot Archives disponibles sur www.ipubli.inserm.fr Crédit de couverture Illustration : Guillaume Levasseur Impression Aubin Imprimeur N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) Dépôt légal Avril 2021

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.



Quelles sont les meilleures pistes pour lutter contre la **Covid-19** ?



Les **CAR-T**, une immunothérapie prometteuse ?



Quels médicaments soulagent les symptômes des **MICI** ?



Sait-on d'où viennent les **acouphènes** ?



À quel âge apparaissent les 1^{ers} signes d'un **TSA** ?



Où en est la recherche sur le **SOPK** ?



Comment prévenir l'**HTA** ?



La lumière bleue est-elle un facteur de risque de **DMLA** ?



Comment freiner l'évolution de la **BPCO** ?

1>30
JUIN
2021

cultive
ta
santé !



événement
en live
et numérique

inscience



www.inserm.fr

podcasts
rencontres

expos
débats

ateliers
vidéos



MAGAZINE GRATUIT
NE PEUT ÊTRE VENDU