



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#54

SEPTEMBRE 2022

Conscience

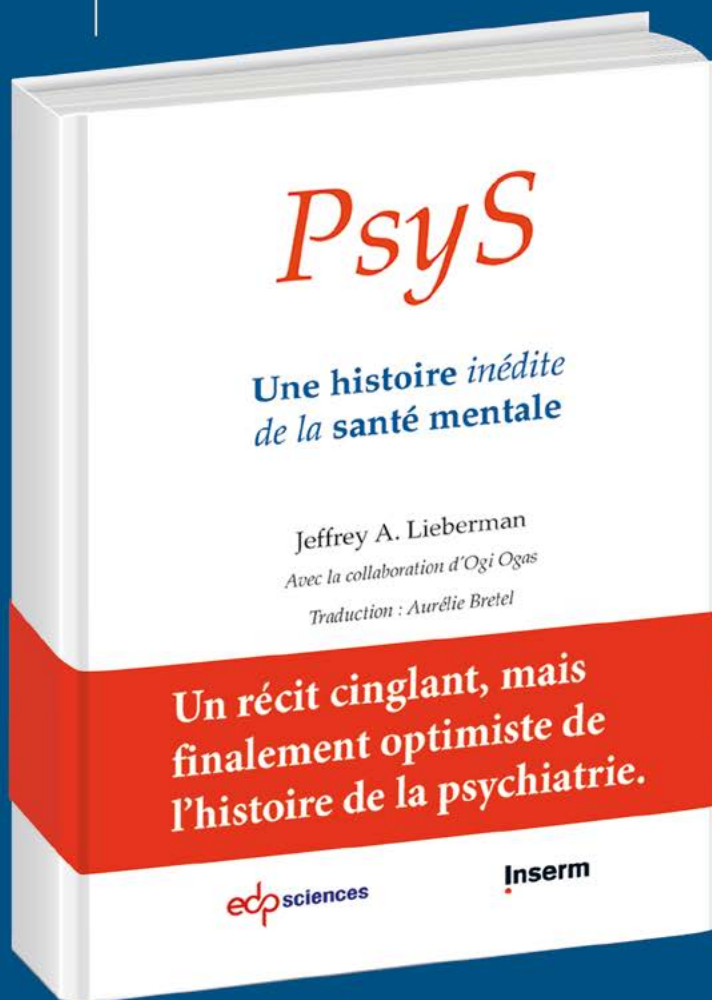
La moduler
pour mieux
soigner

TDAH
Vers un consensus universel

Médecine régénérative
De chair et d'os

Prescriptions
Donne-t-on trop
de médicaments aux enfants ?





Qu'est-ce que la maladie mentale ?

Ce livre captivant apporte une perspective historique et des réponses à cette question, l'une des plus importantes de notre époque.

La psychiatrie a parcouru un long chemin depuis l'époque où l'on enchaînait les « fous » dans des cellules et où on les faisait défiler comme des phénomènes de foire devant un public avide de sensationnel. Cet ouvrage nous transporte dans cette aventure médicale étonnante, avec des études de cas fascinantes et des portraits des sommités dans ce domaine, de Sigmund Freud à Eric Kandel.

Ce récit passionnant est écrit avec l'autorité d'un expert, mais avec l'humilité d'un médecin qui a appris à traiter les formes les plus profondes et mystérieuses des maladies mentales. Le Dr Jeffrey A. Lieberman a réalisé avec ce livre une histoire magistrale des coulisses de la psychiatrie – et, par extension, de la condition humaine.

Le Docteur Jeffrey A. Lieberman est président du Département de psychiatrie du Columbia University College of Physicians and Surgeons, directeur de l'Institut psychiatrique de l'État de New York et psychiatre en chef du Columbia University Medical Center of the New York Presbyterian Hospital. Les travaux du Docteur Lieberman ont permis de mieux comprendre l'histoire naturelle et la physiopathologie de la schizophrénie ainsi que la pharmacologie et l'efficacité clinique des antipsychotiques. Il est membre de nombreuses institutions scientifiques, dont l'Institut de médecine de l'Académie nationale des sciences américaine. Il est l'auteur de plus de 500 articles publiés dans la littérature scientifique et a écrit et édité une dizaine d'ouvrages sur la maladie mentale, la psychopharmacologie et la psychiatrie.

Disponible dans
toutes les librairies
Prix : 24 €

ÉDITO

**Antoine Lutz**

directeur de l'équipe Neurosciences de l'expérience subjective et entraînement mental au Centre de recherche en neurosciences de Lyon

Conscience : la moduler pour mieux soigner

Hypnose, méditation, transe, psychédéliques : de nombreuses pratiques visent à « perturber » la conscience dans l'espoir de s'affranchir d'états mentaux néfastes qui entretiennent nos souffrances, dans le cas de troubles anxieux, de stress post-traumatique ou de dépression par exemple. Longtemps considérées comme ésotériques, ces pratiques sont maintenant incorporées dans un cadre laïque ; notamment, dans des psychothérapies : elles participent aux soins dans des troubles pour lesquels il n'existe pas ou très peu de traitements médicamenteux efficaces. Les scientifiques y voient aussi un bon modèle pour

étudier la plasticité de la conscience et ses effets, positifs ou négatifs, sur la santé physique et mentale. Certains sont bien démontrés, d'autres sont au centre de passionnantes recherches. Que sait-on au juste de la conscience ? Peut-on vraiment la « manipuler » ? Quelles approches permettent de la moduler ? Pour quelles indications ? Que dit la science de leur efficacité ? L'objet de ce dossier est de faire le point sur les avancées récentes dans ce domaine et d'explorer les implications de ces pratiques sur les stratégies de santé publique et d'éducation. La recherche scientifique sur l'expérience subjective a de beaux jours devant elle et bénéficie d'un intérêt croissant des citoyens, dont certains sont prêts à participer à des études interventionnelles comme Silver Santé Study. Ce faisant, ils jouent un rôle fondamental dans l'amélioration de nos connaissances sur les potentiels de transformation de l'esprit humain.

SOMMAIRE

- 4 À LA UNE**
TDAH Vers un consensus universel
- 6 ACTUALITÉS**
C'EST FONDAMENTAL
Génétique Les Epromoteurs contrôlent les gènes à distance
Syndrome de Wolfram Rétablir toutes les communications
Imagerie Voyage au milieu des vaisseaux
- 12 C'EST NOTRE SANTÉ**
Troubles bipolaires Une décennie de découvertes
- 16 C'EST POUR DEMAIN**
Cancer De la carte au territoire
- 19 C'EST AILLEURS**
États-Unis/Vieillesse Et si on rajeunissait les cellules tueuses ?
- 20 TÊTES CHERCHEUSES**
À L'HONNEUR
Véronique Witko-Sarsat
Les neutrophiles, enfin reconnus !

- 22 L'INSTANT OÙ**
Deniz Dalkara « J'ai compris qu'il était possible de réactiver la zone d'acuité de la rétine »
- 23 PREMIER SUCCÈS**
Alexandre Puissant Viser l'excellence en hématologie
- 36 REPORTAGE**
Médecine régénérative De chair et d'os
- 40 ENTREPRENDRE**
Immunité Créateur d'anticorps sur mesure
- 42 OPINIONS**
Prescriptions Donne-t-on trop de médicaments aux enfants ?
- 44 VIE DE L'INSERM**
Recherche participative L'Inserm organise ses premières rencontres Sciences et société
- 46 BLOC-NOTES**
Bande dessinée Voyage au centre du microbiote
Exposition Des virus émergents et des épidémies

GRAND ANGLE



CONSCIENCE

La moduler pour mieux soigner

TDAH

Vers un consensus universel

Mal compris, déprécié, parfois qualifié de « diagnostic à la mode », le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) peine à être reconnu. Face à cette stigmatisation, la Fédération mondiale du TDAH a publié un consensus qui met à plat toutes les connaissances scientifiques robustes disponibles à ce jour, dans l'espoir d'harmoniser la prise en charge.

Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est un trouble du neuro-développement. Il se traduit – tant chez les enfants que les adultes – par des niveaux élevés d'inattention, d'agitation et d'impulsivité, sources d'un handicap cognitif et social souvent sévère et persistant. Sa définition semble donc claire... et pourtant. « *Les idées fausses sur le TDAH stigmatisent les personnes touchées, réduisent la crédibilité des professionnels habilités à le prendre en charge, entravent et retardent le traitement,* souligne la Fédération mondiale du TDAH en préambule de sa déclaration de consensus international, publiée en septembre 2021. [D'où, la nécessité de] *présenter des faits scientifiques à haut niveau de preuve pour lutter contre ces idées fausses.* » C'est pourquoi, comme le précise une des rédactrices du document, **Diane Purper-Ouakil**, psychiatre et chercheuse Inserm au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif, « *le consensus s'est concentré sur les études et les méta-analyses qui comportaient au moins 2 000 participants, et a exclu les connaissances fragiles ou émergentes. Notre objectif : mettre en lumière ce qui est bien caractérisé.* »

⇨ Bilan psychométrique.

Batterie de tests qui permettent d'évaluer les fonctions cognitives : mémoire, attention, concentration, langage, efficacité intellectuelle, planification...

Diane Purper-Ouakil

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

Sibylle Gonzalez-Monge

unité 1028 Inserm/CNRS/Université Jean Monnet Saint-Étienne/Université Claude-Bernard-Lyon 1

S. V. Faraone et al. *Neurosci Biobehav Rev.*, septembre 2021 ; doi : 10.1016/j.neubiorev.2021.01.02

Le diagnostic du TDAH ne souffre désormais d'aucune ambiguïté. « *Des symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité et d'impulsivité [le jeune est facilement distrait par ce qui l'entoure, a du mal à rester assis ou debout sans remuer, interrompt sans cesse les autres, ndlr.] sont présents depuis au moins 6 mois à un seuil supérieur à la normale ; certains signes s'étant manifestés avant l'âge de 12 ans. Ils s'expriment dans différents environnements : à l'école, à la maison, et dans d'autres lieux de sociabilité,* décrit Diane Purper-Ouakil. *Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'indices cliniques. Une fois celui-ci posé, nous réalisons des bilans psychométriques ⇨ pour déterminer quelles tâches et contraintes sociales sont les plus dures à affronter pour la personne, et si elle est touchée par des troubles associés des apprentissages, comme la dyslexie, et de la coordination motrice.* »

Une prise en charge optimale est possible

Malgré ces critères précis, **Sibylle Gonzalez-Monge**, neurologue et responsable d'une unité du Centre de référence des troubles du langage et des apprentissages des Hospices civils de Lyon, constate : « *Dans la société [française], il subsiste des résistances. Parents, enseignants et médecins ont tendance à minimiser les symptômes et leur impact, ou à les justifier par*

REPÈRES

Le TDAH, ce sont :

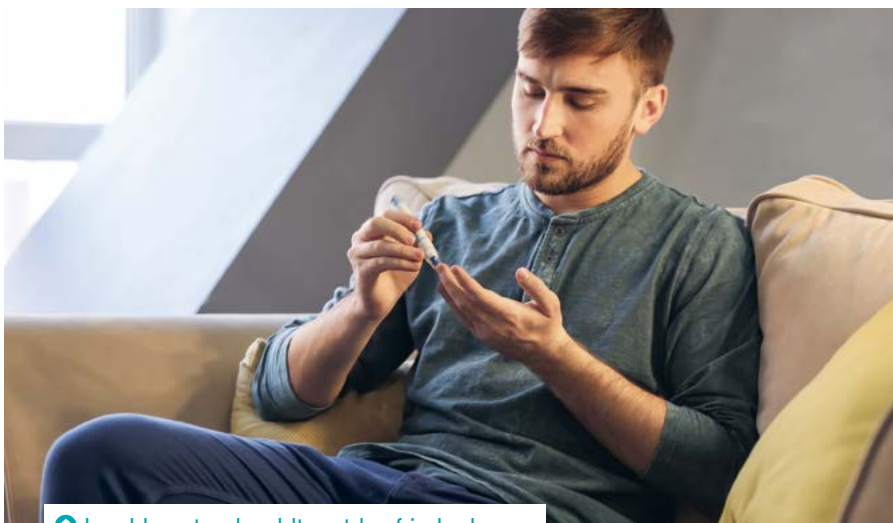
- 5,9 % des jeunes (< 18 ans) dans le monde
- 2,8 % des adultes dans le monde
- Des centaines de milliards de dollars par an dépensés par la société

le modèle d'éducation. Le réflexe "Je me plains, on m'examine" n'est pas toujours présent. Conséquence : certains diagnostics sont encore très tardifs, ce qui entraîne une véritable perte de chance dans la prise en charge. »

Or, des solutions existent. Le consensus réaffirme que les traitements médicamenteux psychostimulants[❖], comme le méthylphénidate (de type ritaline), ou non stimulants, par exemple l'atomoxétine, atténuent les symptômes ; les premiers permettent aussi d'éviter certaines conséquences fréquentes du TDAH à long terme, comme les accidents et les comportements suicidaires. « En revanche, les thérapies cognitives et/ou comportementales seules sont peu efficaces sur les symptômes cardinaux – l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité –, même si elles contribuent à améliorer le quotidien en agissant sur les retentissements du TDAH », complète Diane Purper-Ouakil. Selon la Haute Autorité de santé (HAS), « [la prise en charge] débute par des mesures non médicamenteuses [...] qui peuvent être complétées si besoin par un traitement pharmacologique ». Pourtant, comme l'explique Christine Gétin, présidente de l'association Hypersupers TDAH France, « l'expérience des patients montre que les médicaments aident la personne à entrer dans "une phase d'action" de manière plus autonome. Ensuite, un accompagnement approprié [par un neuropsychologue, mais aussi par l'entourage, ndlr.] permet de mettre en place des routines pour améliorer son fonctionnement au quotidien. » Par exemple, en détaillant les tâches à accomplir avant de partir à l'école : faire son lit, s'habiller, déjeuner, se laver les dents. Autrement dit, médicaments et approches non médicamenteuses sont complémentaires, et ce d'autant plus que, comme le souligne le consensus, « même les meilleurs traitements ne sont que partiellement efficaces ».

Des mécanismes encore nébuleux

Un constat qui en appelle un autre : de nouveaux traitements, pharmacologiques ou non, doivent être développés et évalués de manière robuste. Pour cela, les connaissances sur les causes et les mécanismes biologiques mis en jeu dans le TDAH doivent être complétées, assure le consensus. En effet, « la majorité des personnes affectées présentent des anomalies génétiques qui ne sont pas nécessairement délétères, mais qui se cumulent et se combinent avec des facteurs environnementaux comme la prématurité, la faible poids de naissance, l'exposition à l'alcool lors de la grossesse, et certains médicaments », explique Diane Purper-Ouakil. Ceci affecte le développement et le fonctionnement du cerveau, et par conséquent les processus cognitifs, motivationnels et émotionnels...



© Africa Studio/Alamy-Stock

⬆ Les adolescents ou les adultes ont deux fois plus de risques de développer un diabète si ils ont une TDAH.

« En France, les choses s'améliorent progressivement, notamment grâce au travail d'information des associations »

mais pas uniquement. Le TDAH s'accompagne aussi d'atteintes somatiques comme le diabète sucré, l'obésité, ou des allergies. Comment est-ce possible ? La réponse reste à identifier, mais quelques pistes se dessinent : ces combinaisons complexes entre gènes et environnement pourraient avoir une influence sur le stress oxydatif[❖], l'inflammation et la résistance à l'insuline. Autre écueil possible : la plupart des études réalisées sur le TDAH portent sur des populations caucasiennes et de l'Est asiatique, à majorité masculine et d'âge peu avancé. Reste donc à évaluer l'influence des cultures sur la manifestation des symptômes et la réponse aux traitements, et à étudier le TDAH chez les personnes âgées et chez les femmes. De même, les raisons de la stigmatisation du

TDAH et l'impact de cette mauvaise image sociale sur les individus restent à élucider. « En France, les choses s'améliorent progressivement, notamment grâce au travail d'information des associations », assure Diane Purper-Ouakil. « Les généralistes et les pédiatres de ville, qui sont les premiers acteurs de soins de la démarche diagnostique, disposent des livrets de repérage des troubles du neuro-développement chez les enfants de 0 à 12 ans. Ils peuvent aussi collaborer avec d'autres professionnels comme les orthophonistes, formés au repérage-dépistage de ces troubles au cours de leurs études », complète Sibylle Gonzalez-Monge. À terme, ces avancées pourraient se traduire par de nouvelles recommandations de la HAS, saisie par l'association Hypersupers. L'enjeu est de taille : « uniformiser les pratiques, de l'enfant à l'adulte, pour que tous aient la même chance dans la vie », conclut Christine Gétin.

Françoise Dupuy Maury

❖ Médicament psychostimulant.

Médicament qui stimule l'activité du cerveau

❖ Stress oxydatif.

Déséquilibre entre la production par l'organisme d'agents oxydants nocifs et d'agents antioxydants

📄 HAS. Trouble du neuro-développement/TDAH : diagnostic et prise en charge des enfants et adolescents. Note de cadrage, 10 novembre 2021

📄 Délégation interministérielle à la stratégie nationale pour l'autisme au sein des troubles du neuro-développement. Détecter les signes d'un développement inhabituel chez les enfants de moins de 7 ans/les enfants de 7 à 12 ans, avril 2020

GÉNÉTIQUE

Les Epromoteurs
contrôlent les
gènes à distance

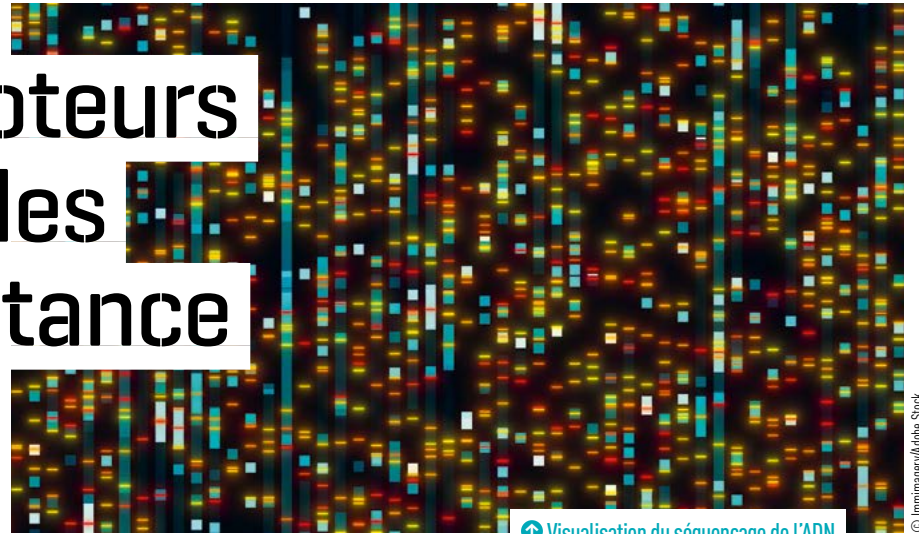
Les promoteurs sont des régions de l'ADN qui permettent de réguler l'expression des gènes. Des découvertes récentes montrent que leur fonctionnement est plus complexe qu'il n'y paraît... ce qui ouvre de nouvelles perspectives, dans la compréhension des mécanismes de l'inflammation notamment.

L'expression des gènes est très finement régulée. Parmi les quelque 20 000 gènes qui composent le génome humain, seule une fraction s'exprime dans un type cellulaire donné - comme les cellules musculaires, osseuses, nerveuses ou sanguines. Mieux, leur manière de s'exprimer change en fonction du contexte ! Croissance, défense contre une infection, prolifération : les activités des cellules nécessitent une orchestration rigoureuse, organisée

⬇️ Système nerveux central embryonnaire de la drosophile : protéines (en vert), protéine transmembranaire (en rouge) et facteurs de transcription (en bleu)



© Dr Andreea Brandl CCBY-4.0



⬆️ Visualisation du séquençage de l'ADN

© Imaginery/Aléthe Stock

au niveau des séquences régulatrices de l'ADN. « Toute anomalie dans l'une de ces séquences entraîne des dysfonctionnements à l'origine de maladies génétiques, voire de maladies plus communes comme les affections cardiovasculaires, neuro-dégénératives ou inflammatoires, rappelle Salvatore Spicuglia, directeur de recherche Inserm à l'université d'Aix-Marseille. L'inflammation, par exemple, est provoquée par l'expression savamment coordonnée de plusieurs centaines de gènes. Lorsque cette réponse est inadaptée en raison d'une mauvaise régulation génique, elle devient agressive pour l'organisme. Des formes sévères de Covid-19 ont ainsi été associées à un emballement de la réponse inflammatoire, illustre-t-il. D'où, l'importance de connaître à la perfection les différents modes de régulation. »

L'équipe de Salvatore Spicuglia s'est intéressée à des séquences régulatrices spécifiques, appelées « promoteurs ». Chaque gène contient son petit promoteur personnel, chargé de réguler l'expression génique sous l'influence de molécules « signal » détectées dans l'environnement. Récemment, les chercheurs ont découvert que certains de ces promoteurs étaient également capables de déclencher l'expression d'autres gènes que le leur... à distance ! Pour vérifier que ce phénomène intervenait également dans l'inflammation, ils ont utilisé l'interféron 1 (IFN-1), produit en cas d'infection virale et responsable de l'expression de centaines de gènes d'inflammation. En comparant l'activation

des promoteurs par IFN-1 et le niveau d'expression des gènes dans des modèles cellulaires, l'équipe a constaté qu'une quarantaine de promoteurs seulement s'occupait de réguler environ deux cents gènes. « Chacun de ces promoteurs, baptisés Epromoteurs, a sous sa houlette un groupe de deux, trois ou quatre gènes », précise le chercheur. Autre observation, les Epromoteurs captent l'essentiel des facteurs de transcription \ddagger recrutés pour déclencher l'expression des gènes d'inflammation. « Il y a encore cinq ans, nous pensions qu'une mutation dans un promoteur affectait exclusivement le gène auquel il était associé. Désormais, nous savons que d'autres gènes peuvent être concernés. Mais surtout, que l'activité des Epromoteurs est suffisante pour déclencher une réponse globale de l'organisme ! Ce constat nous oblige à approfondir l'étude de ces séquences régulatrices pour mieux comprendre l'origine génétique de certaines maladies inflammatoires, cancers ou maladies cardiovasculaires. En effet, nous avons observé que les Epromoteurs intervenaient dans d'autres types de réponse biologique, comme le choc thermique. Voilà qui ouvre une nouvelle page dans l'étude de la régulation de l'expression des gènes. »

Aude Rambaud

\ddagger **Facteur de transcription.** Protéine nécessaire à l'initiation ou à la régulation de la transcription des gènes en ARN

Salvatore Spicuglia : unité 1090 Inserm/Aix-Marseille Université, Théories et approches de la complexité génomique

✉️ D. Santiago-Algarra et al. *Nat Commun.*, 18 novembre 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-26861-0

IMAGE LÉGENDEE

Parce que les muscles ne se mélangent pas



© 2022, Mathieu Dos Santos, Pascal Maire et al.

Cet animal étendu sur le côté n'est autre qu'une petite souris de cinq jours, observée à la loupe à fluorescence. Si elle apparaît multicolore, c'est parce que les chercheurs ont modifié l'ovule fécondé dont elle est issue pour y introduire trois gènes, *Myh1*, *Myh2* et *Myh4*, associés chacun à un signal fluorescent. Intégrés au génome de l'animal, ils codent pour un composant essentiel des fibres musculaires : la myosine, une molécule qui permet la contraction des muscles. En réalité, les fibres musculaires ne sont que des cellules contractiles géantes, si allongées qu'elles relient un tendon à un autre ! L'équipe de **Pascal Maire**, à l'institut Cochin à Paris, se demandait comment

la production de myosine était régulée au sein de ces fibres, dans la mesure où il existe trois formes de myosine légèrement différentes codées par les trois gènes précédemment cités. « Nous retrouvions préférentiellement certains types de myosine dans des muscles sollicités en permanence, comme ceux qui permettent la respiration, et d'autres dans les muscles utilisés ponctuellement pour un effort, comme les fessiers, explique le chercheur. Nous voulions comprendre cette répartition. » C'est le cas grâce à cette nouvelle étude. Sur l'image, les zones orangées témoignent de l'expression exclusive de *Myh1*, celles en bleu, de *Myh4* et une zone verte au niveau de la patte arrière,

de *Myh2*. « Les couleurs ne se mélangent pas : chaque fibre produit sur toute sa longueur un seul type de myosine hautement spécifique du muscle, conclut le chercheur. Cette découverte nous apprendra pourquoi certains muscles sont plus vulnérables que d'autres, notamment en cas d'atrophie musculaire liée à des maladies ou au vieillissement. Certaines atteintes neuromusculaires touchent en effet certains muscles, et pas d'autres. »

À l'avenir, il faudra peut-être cibler chaque type de myosine particulier pour adapter les traitements. **A. R.**

Pascal Maire : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Cité

M. Dos Santos et al. *Nat Commun.* ;
doi : 10.1038/s41467-022-28666-1

Parkinson

Sous tutelle de nanoparticules acides

Bien que la maladie de Parkinson n'ait pas encore livré tous ses secrets, deux phénomènes particuliers semblent tirer les

ficelles en coulisses... Dans les neurones de certains malades, l' α -synucléine (α -syn), une protéine qui participe à leur bonne communication, est mal repliée. En parallèle, les lysosomes, normalement chargés de l'élimination des protéines mal formées, dysfonctionnent : leur acidité interne est trop basse. Bilan ? L' α -syn mal repliée s'accumule et forme des agrégats qui participent à la mort progressive des neurones.

Or, **Benjamin Dehay** et ses collègues à l'Institut des maladies neurodégénératives de Bordeaux ont réussi à réactiver les « éboueurs » cellulaires défaillants. Pour cela, ils ont utilisé des nanoparticules acides qui pénètrent dans les lysosomes et augmentent leur acidité. Injectées dans le cerveau d'animaux modèles de la maladie de Parkinson, elles ont considérablement limité la mort des neurones. Forts

de ces résultats, les chercheurs dessinent une nouvelle piste thérapeutique porteuse d'espoir pour cette pathologie, mais aussi pour d'autres maladies neurodégénératives dues à l'accumulation anormale de protéines, comme la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique. **F. D. M.**

Benjamin Dehay : unité 5293 Inserm/CNRS

M. L. Arotcarena et al. *Aging Cell*, 23 mars 2022 ;
doi : 10.1111/acel.13584

SYNDROME DE WOLFRAM

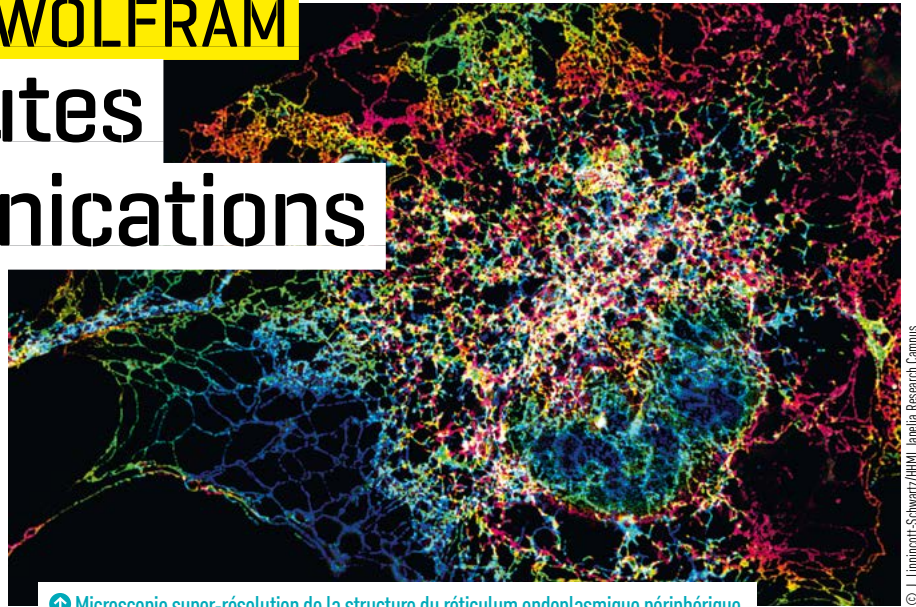
Rétablir toutes
les communications

L'équipe de Benjamin Delprat a identifié un moyen de réhabiliter le dialogue entre deux types d'organites à l'intérieur de nos cellules — le réticulum endoplasmique et les mitochondries. Cette découverte dessine une stratégie thérapeutique pour le syndrome de Wolfram, une maladie rare associée à un décès prématuré.

Le syndrome de Wolfram de type 1 est une maladie génétique neuro-dégénérative rare, très invalidante.

Les malades souffrent dès l'enfance d'un diabète sucré de type 1, et plus tard, vers l'adolescence, de troubles de la vision et de l'audition qui peuvent conduire à la cécité et à la surdité. Ils présentent aussi des atteintes neurologiques responsables de détresse respiratoire et de « fausses routes » alimentaires, qui sont souvent fatales avant l'âge de 35 ans. À l'heure actuelle, aucun traitement n'est disponible. Mais l'équipe de Benjamin Delprat du laboratoire Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives, à l'université de Montpellier, propose aujourd'hui une stratégie thérapeutique prometteuse, qui corrige un mécanisme biologique identifié auparavant par le chercheur.

En effet, la maladie se déclare suite à des mutations du gène *WFS1* (pour *Wolfram Syndrome 1*) qui code la wolframine, une protéine située au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique (RE), l'un des principaux composants de la cellule. Entre autres rôles, le RE fournit les ions calcium – des molécules de calcium chargées positivement – qui permettent aux mitochondries, les « centrales énergétiques » des cellules, de fonctionner correctement. « Nous avons

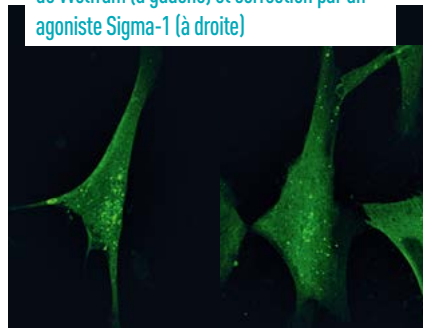


Microscopie super-résolution de la structure du réticulum endoplasmique périphérique

montré, dans des cellules de malades, que la communication entre ces deux organites cellulaires se fait mal. Faute de calcium, les mitochondries dysfonctionnent, et les cellules dégèrent », relate Benjamin Delprat. Suite à cette observation, l'équipe montpelliéraine s'est mise en quête d'une solution pour rétablir le transfert de calcium au niveau des points de contact entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries : les MAM (pour *mitochondria-associated ER membranes*).

Les chercheurs ont ensuite concentré leurs efforts sur un composant clé de ces MAM, le récepteur Sigma-1 (Sig-1R). La raison ? Cette protéine régule l'activité d'un autre récepteur, l'InsP3R (pour *inositol trisphosphate receptor*), qui inter-

Augmentation de l'autophagie dans les fibroblastes de patients atteints du syndrome de Wolfram (à gauche) et correction par un agoniste Sigma-1 (à droite)



© Alberto Danese

vient dans le passage des ions calcium. En outre, Sig-1R peut être activé par de petites molécules, comme le PRE-084, communément manipulé en recherche. Après l'avoir utilisé in vitro sur des cellules de patients, l'équipe a observé une amélioration significative du fonctionnement des mitochondries. Puis, les chercheurs l'ont administré à des souris et à des poissons-zèbres modèles du syndrome de Wolfram ; les symptômes locomoteurs et cognitifs des animaux se sont alors atténués, et leur humeur, adoucie. « Activer Sig-1R pourrait donc constituer une stratégie thérapeutique prometteuse, assure Benjamin Delprat. Néanmoins, le PRE-084 ne peut pas être utilisé chez les humains ; nous devons maintenant identifier de nouvelles molécules qui possèdent un effet similaire, et avec lesquelles nous pourrions traiter les malades. Nous en avons déjà testé plusieurs centaines sur notre poisson-zèbre modèle ! Une dizaine se sont révélées de bonnes candidates. Elles devront ensuite faire leurs preuves dans le modèle murin, et la plus prometteuse sera développée en clinique. » Une affaire à suivre !

Françoise Dupuy Maury

Benjamin Delprat : unité 1051 Inserm/Université de Montpellier

C. Angebault et al. *Sci Signal.*, 23 octobre 2018 ; doi : 10.1126/scisignal.aag1380

L. Crouzier et al. *Sci Transl Med.*, 9 février 2022 ; doi : 10.1126/scitranslmed.abb37

Cancer

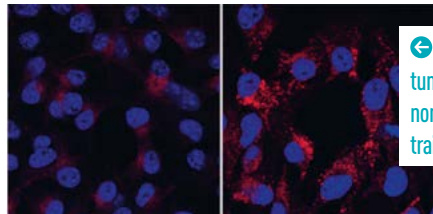
Des exosomes savamment piratés

Le cholestérol a souvent mauvaise presse. Pourtant, un de ses dérivés, la dendrogénine A (DDA), deviendra peut-être un anticancéreux multitâche, et très efficace. En effet, l'équipe de **Sandrine Silvente-Poirot**, du Centre de recherche en cancérologie de Toulouse, a montré que ce lipide était capable de reprogrammer les cellules tumorales en cellules quasi normales – un mécanisme associé à la présence accrue de cellules immunitaires dans les tumeurs traitées. Les chercheurs ont même identifié l'origine de ce phénomène ! Ils montrent que les tumeurs ordinaires secrètent des exosomes tumoraux, des vésicules chargées de véhiculer des messages dont l'effet immédiat est de modifier l'environnement de la tumeur à son profit. Cette dernière peut ainsi se développer, et la propagation de métastases s'en trouve facilitée. À l'inverse, une tumeur traitée par DDA continue à libérer des exosomes... mais ceux-ci sont reprogrammés : leurs messages indiquent au système immunitaire qu'il y a une tumeur à détruire. Ces résultats ouvrent la voie à une utilisation de la DDA en tant qu'anticancéreux, seul ou en complément des immunothérapies (utilisées contre le mélanome ou le cancer du sein, par exemple). Des pistes que l'équipe explore maintenant dans des modèles murins porteurs de tumeurs variées, avant de les évaluer chez des malades. **F. D. M.**

Sandrine Silvente-Poirot : unité 1037 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

↳ P. de Medina *et al. Nat Commun*, 14 mai 2013 ; doi : 10.1038/ncomms2835

↳ M. Record *et al. J Extracell Vesicles*, avril 2022 ; doi : 10.1002/jev2.12211



↳ À gauche, cellules tumorales contrôles non traitées, à droite traitées pas la DDA

© Communication CRCT

GYNÉCOLOGIE

Un environnement en constante évolution

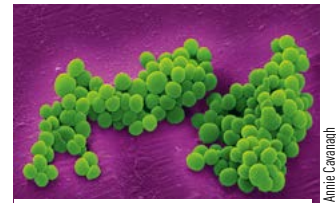
Chez les femmes, la lutte du corps contre les infections sexuellement transmissibles (IST) débute au niveau de l'appareil reproducteur : grâce à la muqueuse qui le tapisse, mais aussi aux interactions entre les cellules immunitaires locales et le microbiote vaginal, composé d'un vaste ensemble de micro-organismes. Au cours du cycle menstruel, cet environnement évolue consi-

dérablement, ce qui influe sur la sensibilité aux IST. Or, les changements de la muqueuse utérine à l'origine des règles – destruction, reconstitution, destruction de nouveau... – sont bien connus. Mais comment se comportent les autres acteurs de la lutte au cours du cycle ? C'est la question à laquelle l'équipe d'**Élisabeth Menu** à l'institut Pasteur de Paris vient de

INFECTION

L'immuno-nutrition contre le sepsis

Le sepsis est une infection grave qui provoque un dysfonctionnement généralisé des organes et qui est responsable d'un décès sur cinq dans le monde. Or, l'équipe de **Jean-Marc Tadié** du service des maladies infectieuses et réanimation médicale de Rennes a identifié un mécanisme clé de ce phénomène, et un moyen de le contrecarrer. L'infection entraîne la prolifération des MDSC (pour *myeloid-derived suppressor cells*), des cellules immunosuppressives ; celles-ci « musèlent » le système immunitaire en privant les lymphocytes T – les cellules chargées de la lutte contre les virus et les bactéries – d'arginine, un acide aminé indispensable à leur bon fonctionnement. Ainsi affamés, les lymphocytes T ne se multiplient plus et meurent, laissant le champ



↳ Bactéries *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline

© Annie Caranagh

libre aux microbes. La stratégie thérapeutique proposée par l'équipe consiste donc à les réalimenter. Petite difficulté : l'arginine est dégradée très vite par le foie. Les chercheurs ont donc opté pour la citrulline, son précurseur qui, lui, passe rapidement dans le sang. De fait, des souris modèles du sepsis soumises à cette supplémentation en citrulline ont vu leur taux d'arginine augmenter, et leurs lymphocytes T retrouver leur fonction normale. Suite à ces travaux, l'équipe rennaise a évalué ce traitement chez les malades atteints de Covid-19 et victimes de sepsis. Les résultats sont en cours d'analyse. **F. D. M.**

Jean-Marc Tadié : unité 1236 Inserm/EFS/Université de Rennes 1, Microenvironnement et lymphocytes B : immunopathologie, différenciation cellulaire et cancer ; CIC Inserm 1414/Université de Rennes 1

↳ F. Reizine *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 22 février 2022 ; doi : 10.1073/pnas.2115139119

répondre. Elle a étudié l'évolution, jusque-là inconnue, de l'environnement de l'appareil reproducteur de macaques femelles. Son constat : lors des menstruations, c'est-à-dire au début du cycle, l'inflammation augmente, les globules blancs – la première ligne de défense contre les infections – s'accumulent, et la composition du microbiote vaginal est modifiée. À l'avenir, selon les scientifiques, les recherches sur les IST, menées chez les animaux femelles ou chez les femmes, devront tenir compte du cycle menstruel. Il sera aussi néces-



↳ Microbiote vaginal chez une femelle macaque pendant les menstruations. En violet, une cellule épithéliale et, autour, des bactéries.

© Unité 1184, Inserm/CEA

saire de comprendre l'impact de l'activité hormonale sur l'immunité locale et le microbiote vaginal. **F. D. M.**

Élisabeth Menu : unité 1184 Inserm/CEA/Université Paris-Saclay, Immunologie des maladies virales, auto-immunes, hématologiques et bactériennes

↳ C. Adapen *et al. Front Immunol*, 25 mars 2022 ; doi : 10.3389/fimmu.2022.841723

IMAGERIE

Voyage au milieu
des vaisseaux

Une nouvelle technique d'imagerie, la microscopie par localisation sonore, associée à de l'échographie ultrarapide, permet d'observer, en trois dimensions et en direct, la vascularisation d'un organe à l'échelle microscopique. La technique a d'ores et déjà été utilisée sur un cerveau de souris et un cœur de rat.

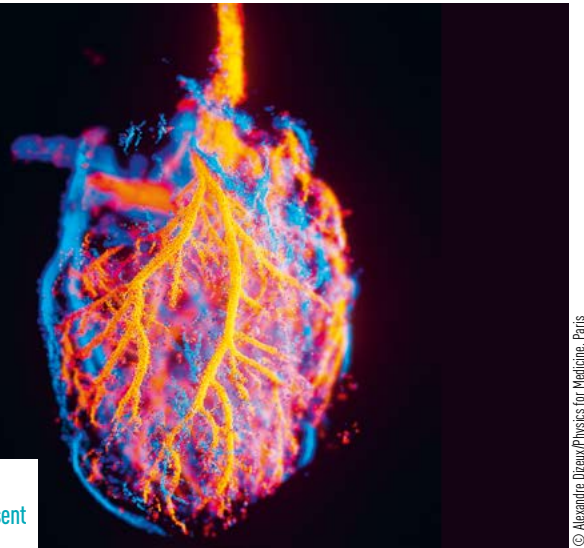
L'image est impressionnante. On y voit distinctement l'ensemble des vaisseaux du cerveau d'une souris, des veines les plus grosses aux capillaires les plus fins.

Ce cliché a été réalisé grâce à une technique d'imagerie bien particulière appelée microscopie par localisation ultrasonore 3D, et développée par les chercheurs de l'institut Physique pour la médecine, à Paris. Elle est ici utilisée en trois dimensions, pour la première fois. « Nous avons déjà réalisé de l'imagerie transcrânienne chez la souris grâce à cette méthode, rapporte **Mathieu Pernot**, directeur de recherche Inserm, qui a conduit ces travaux. Mais en deux dimensions uniquement ! Or, la 2D ne permet pas d'accéder à certains paramètres intéressants, comme le débit sanguin dans les vaisseaux. » Avec la 3D, c'est désormais possible. La technique a également été utilisée par **Oscar Demeulenaere**, doctorant

↓ Carte de densité d'un cerveau de souris (vue de dessus)



↑ Imagerie 3D ultrasonore super-résolue des flux sanguins qui perfusent les vaisseaux du cœur d'un rat



© Alexandre Drouot/Physicus for Medicine, Paris

dans l'équipe, pour observer la vascularisation d'un cœur de rat – dans le but de détecter des pathologies microvasculaires. Le dispositif s'articule en deux volets. Tout d'abord, il s'agit d'injecter des agents de contraste dans une veine, ici des microbulles. En localisant ces microbulles et en les traquant consciencieusement, il est possible de suivre le flux sanguin jusque dans les plus petits vaisseaux. Pour cela, les chercheurs utilisent une technique appelée échographie ultrarapide. « Comme pour une échographie classique, on utilise une sonde, sauf que celle-ci est composée d'un millier d'éléments émetteurs et récepteurs ; elle permet d'envoyer à très haute cadence des faisceaux d'ultrasons sur l'organe. Ils sont non focalisés, c'est-à-dire qu'ils illuminent l'ensemble du cerveau ou du cœur, explique Mathieu Pernot. Ensuite, à partir des signaux qui nous parviennent en retour, on peut reconstruire une image à haute résolution de l'ensemble du réseau vasculaire des tissus étudiés. »

Derrière ces opérations apparemment simples se cache un défi technique de taille... qui explique pourquoi deux décennies ont été nécessaires pour mettre la technique au point. « Il y a 20 ans, les ordinateurs étaient incapables de traiter en temps réel la quantité d'informations acquises, retrace le chercheur. Des calculateurs suffisamment puissants sont apparus au début des années 2000 et, en 2009, une start-up française a mis au point le premier échographe ultrarapide. » Mais le laboratoire Inserm souhaitait développer cette technique en 3D. « Le problème était le même : on ne dis-

posait toujours pas des capacités de calcul suffisantes pour ajouter une dimension, et il fallait traiter 50 gigaoctets par seconde ! C'est seulement au cours des dernières années que cela a été rendu possible. »

Dans le futur, la microscopie par localisation ultrasonore 3D pourrait bien supplanter le scanner ou l'IRM, « qui ne permettent pas de voir directement les petits vaisseaux, car leur résolution spatiale n'est pas suffisante », constate Mathieu Pernot. Or, la 3D présente un réel intérêt. « C'est en mesurant les flux sanguins dans les petits vaisseaux qu'on pourra mieux diagnostiquer certaines maladies, comme les accidents vasculaires cérébraux, les malformations artérioveineuses, certaines maladies neurologiques ou neuro-dégénératives, comme Alzheimer. De plus en plus de travaux suggèrent que les petits vaisseaux sont impliqués dans ces pathologies. » Pour l'instant, cette technique n'est pas accessible. « Aujourd'hui, le matériel est complexe et volumineux, mais nous travaillons à sa miniaturisation, afin qu'il ressemble un jour à un échographe transférable jusqu'au lit du patient », précise le chercheur. En revanche, elle sera prochainement disponible pour la recherche, et distribuée par la start-up Iconeus, créée par les chercheurs Inserm.

Bruno Scala

Mathieu Pernot, Oscar Demeulenaere :

unité 1273 Inserm/ESPCI de Paris/CNRS

↗ O. Demeulenaere et al. *EBioMedicine*, 20 avril 2022 ; doi : 10.1016/j.ebiom.2022.103995

↗ O. Demeulenaere et al. *JACC Cardiovasc Imaging*, 13 avril 2022 ; doi : 10.1016/j.jcmg.2022.02.008

ANTIBIORÉSISTANCE

Un cache-cache bactérien très invasif



➔ Cellule épithéliale pulmonaire humaine (rouge) infectée par *Acinetobacter baumannii*, qui se multiplie en formant un agglomérat de bactéries (jaune) à proximité du noyau (bleu)

Les souches d'*Acinetobacter baumannii*, multirésistantes aux antibiotiques, provoquent une mortalité élevée chez les malades hospitalisés les plus vulnérables. Véritables fléaux pour les hôpitaux du monde entier, ces bactéries sont l'ennemi public numéro un de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Jusqu'ici, elles étaient considérées comme extracellulaires : la majorité reste en surface des cellules, et la faible proportion qui y pénètre n'y survit pas longtemps. Néanmoins, **Suzana P. Salcedo**, du laboratoire Microbiologie moléculaire et biochimie structurale de Lyon, vient de découvrir que certaines de ces souches font exception... Lorsqu'elles entrent dans

les cellules, elles s'y cachent dans des sortes de vacuoles ; cela leur permet d'échapper au système de dégradation cellulaire, et ainsi de proliférer en toute quiétude. Selon les chercheurs, ce phénomène pourrait expliquer la persistance de ces bactéries très invasives, la récurrence des infections et la mortalité accrue des malades. Les traitements à venir devront tenir compte de ce cache-cache bactérien mortel. En attendant, des analyses microscopiques capables de détecter ces isolats au sein même des cellules pourraient aider à orienter le diagnostic.

F. D. M.

Suzana P. Salcedo : unité mixte de recherche 5086 CNRS/Université de Lyon

T. Rubio *et al.* *mSystems*, 22 février 2022 ; doi : 10.1128/mSystems.00488-21


QUESACO

Xénoœstrogène

La presse évoque régulièrement les xénoœstrogènes, ces composés chimiques d'origine végétale ou synthétique qui ressemblent aux œstrogènes sécrétés par les ovaires ou formés à partir de la testostérone chez l'homme. De nombreux présumés existent ainsi sur les effets néfastes des isoflavones du soja, en particulier sur les cancers du sein ou de l'utérus liés aux hormones chez la femme mais aussi sur la fertilité masculine ou encore sur la puberté précoce chez l'enfant. À l'inverse, d'autres avancent les bienfaits de la sauge

pour soulager les effets de la ménopause. Que sait-on vraiment sur les xénoœstrogènes naturels ou industriels ? En se fixant sur les récepteurs des œstrogènes dans le noyau des cellules, ils peuvent bloquer ou activer l'expression de gènes sous le contrôle de ces hormones selon l'organe et selon leur concentration. Ce sont à ce titre des perturbateurs endocriniens. Or, ils sont présents en grand nombre dans notre environnement et dans certains produits alimentaires, cosmétiques ou médicamenteux. C'est pourquoi l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier et le Centre de biologie structurale ont lancé un vaste programme pour étudier leurs associations. **Patrick Balaguer** et **William Bourguet**

avaient ainsi déjà démontré en 2015 une synergie exceptionnelle entre un œstrogène de synthèse utilisé dans certaines pilules contraceptives, le 17 α -éthynylestradiol, et un pesticide organochloré interdit mais persistant dans les sols, le transnonachlore. « *Nous supposons que dans la famille des 48 récepteurs qui réagissent aux hormones, certains pourraient être la cible d'un effet cocktail : plusieurs substances sans danger individuellement deviendraient nocives lorsqu'elles sont mélangées* », détaille Patrick Balaguer. De quoi mieux comprendre les conséquences controversées des xénoœstrogènes et autres perturbateurs endocriniens.

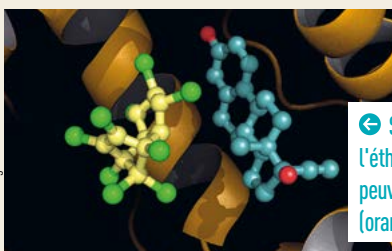
A. M.

Patrick Balaguer : unité 1194 Inserm/Université de Montpellier/Centre de lutte contre le cancer de Montpellier/Institut du cancer de Montpellier

William Bourguet : unité 1054 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

V. Delfosse *et al.* *Nat Commun.*, 3 septembre 2015 ; doi : 10.1038/ncomms9089

V. Delfosse *et al.* *PNAS*, 5 janvier 2021 ; doi : 10.1073/pnas.2020551118



➔ Structure cristallographique montrant comment l'éthinylestradiol (bleu) et le transnonachlore (jaune) peuvent se fixer simultanément sur un même récepteur (orange), ce qui peut induire un effet cocktail.

TROUBLES BIPOLAIRES

Une décennie de découvertes

Depuis près d'une dizaine d'années, la fondation FondaMental suit la plus grande cohorte de patients atteints de troubles bipolaires jamais constituée. Le but : identifier les marqueurs des différentes formes cliniques de ces troubles très hétérogènes, et analyser les trajectoires de la maladie afin de repérer et de corriger les facteurs de mauvais pronostic.

Sans le savoir, chacun connaît probablement une personne atteinte de troubles bipolaires. Un individu sur 100, selon les études épidémiologiques, est en effet concerné. Il s'agit de la sixième cause mondiale de handicap : les patients sont sujets à des phases maniaques – se traduisant par de l'hyperactivité, de l'euphorie, et d'autres troubles comportementaux qui ont un impact majeur sur la vie sociale, professionnelle et affective – et à des phases dépressives. Hélas, les troubles bipolaires sont associés à une réduction de l'espérance de vie de 10 ans en raison des risques de conduites suicidaires associés, et de comorbidités somatiques comme les maladies cardiovasculaires. Malgré ce tableau sombre, la recherche sur les troubles bipolaires accuse un certain retard. C'est pour répondre à cette lacune que la cohorte FACE-BD (FondaMental Advanced Center of Expertise for Bipolar Disorder) a été créée il y a une dizaine d'années par la fondation FondaMental. Elle regroupe à ce jour 4 422 personnes atteintes de ce trouble.

Dans une récente publication, les équipes de la fondation, menées par **Marion Leboyer**, qui a reçu le Grand Prix Inserm en 2021 pour ses découvertes sur les troubles bipolaires

« Nous avons contribué à montrer que les patients bipolaires sont porteurs de variants génétiques »

notamment, ont fait le bilan de cette décennie de suivi de la cohorte. Et force est de constater que les connaissances ont fortement progressé, sur tous les plans : origine de la pathologie, trajectoires des patients, liens avec la cognition, traitements, observance de la prise en charge... les réponses émergent à un rythme soutenu.

La piste immuno-inflammatoire

Sur les causes, tout d'abord. Grâce aux analyses génétiques et immunologiques pratiquées sur les patients de la cohorte, les chercheurs ont réalisé des découvertes déterminantes sur le lien entre facteurs génétiques et environnementaux. « Nous avons contribué à montrer que les patients bipolaires sont porteurs de variants génétiques en particulier du système Human Leukocyte

Antigen (HLA) ❖ ou des gènes des récepteurs Toll-like (TLR) ❖ qui les rendent plus susceptibles à des facteurs de risques environnementaux, comme les infections, les traumatismes sévères, la pollution, la mauvaise hygiène de vie, explique

Marion Leboyer. *L'exposition à ces facteurs déclenche une réponse inflammatoire qui perdure dans le temps, et peut engendrer l'activation de voies biologiques délétères, comme celles des rétrovirus endogènes ❖, la production d'auto-anticorps, ou encore les modifications des neurotransmetteurs ❖.* »



© Blacksai/m/Adobe Stock

La découverte de ces anomalies immuno-inflammatoires ouvre désormais la voie à l'identification de biomarqueurs de formes cliniques homogènes de troubles bipolaires, mais aussi à la découverte de traitements ciblés.

Des trajectoires à modifier

« Tout l'intérêt des cohortes est de pouvoir étudier, au fil du temps, le pronostic et l'évolution des patients », résume Marion Leboyer. « Nous savons désormais qu'il existe trois types de trajectoires, explique **Ophélie Godin**, chercheuse Inserm à l'Institut Mondor de recherche biomédicale à Créteil : les patients qui s'améliorent, ceux qui ne s'améliorent

❖ **Système HLA.** Complexe de gènes qui codent pour des protéines, présentes à la surface des cellules, responsables de la régulation du système immunitaire

❖ **TLR.** Les récepteurs de type Toll jouent un rôle crucial dans le système immunitaire inné en reconnaissant les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes

❖ **Rétrovirus endogène.** Séquence virale intégrée dans le génome de l'individu et qui, dans des conditions physiologiques normales, reste au stade dormant

❖ **Neurotransmetteur.** Molécule qui assure, au niveau de la synapse, la transmission de l'information nerveuse entre deux neurones

Marion Leboyer, Ophélie Godin : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil, Institut Mondor de recherche biomédicale, Laboratoire de neuropsychiatrie translationnelle

📄 M. Leboyer et al. *J Affect Disord.*, juin 2022 ; doi : 10.1016/j.jad.2022.03.053

📄 O. Godin et al. *J Clin Psychiatry*, octobre 2014 ; doi : 10.4088/JCP.14m09038

pas, et ceux dont l'état s'aggrave au cours du temps.» Cette évolution est mesurée en analysant le fonctionnement du patient, c'est-à-dire sa capacité à mener une vie quotidienne normale, mais aussi son fonctionnement cognitif. « Nous avons découvert que les déficits cognitifs, comme des troubles de la mémoire verbale, s'accompagnent dans un second temps de difficultés de fonctionnement variées qui empêchent de réaliser des activités quotidiennes simples (courses, rendez-vous...) et de maintenir des relations sociales satisfaisantes, rapporte **Paul Roux**, psychiatre et chercheur au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif. Dans ce cas, il est possible de proposer de la remédiation cognitive, dont l'objectif est d'améliorer la fonction sur laquelle porte le trouble. Pour la mémoire verbale, la personne s'entraîne à retenir des mots, par exemple. »

Par ailleurs, les chercheurs sont « parvenus à identifier des facteurs qui pourraient permettre de modifier les trajectoires des patients, détaille Ophélie Godin. Ceux qui suivent une mauvaise trajectoire de fonctionnement ont davantage de syndromes dépressifs, de troubles du sommeil, un poids plus important et suivent moins bien leur traitement. Il faut donc agir sur ces facteurs en priorité. » Cela

se passe notamment par la prise en charge de la dépression et des recommandations sur l'hygiène de vie, le sommeil, l'activité physique et une alimentation équilibrée. Des paramètres qui semblent aller de soi, et qui sont pourtant aussi déterminants que difficiles à modifier.

Le surpoids est en effet fréquent chez ces patients : près de la moitié est concernée. En cause : un lien entre les troubles bipolaires et le syndrome métabolique, un trouble qui associe plusieurs dérèglements comme l'hypertension, le diabète ou le cholestérol.

Le lien avec le syndrome métabolique

« Nous avons montré que la fréquence de ce syndrome est deux fois plus élevée chez les individus atteints de troubles bipolaires comparé à la population générale, avec une prévalence entre 20% et 24% », rapporte Ophélie Godin. Or les personnes qui présentent un syndrome métabolique possèdent un risque accru de développer un diabète ou une maladie cardiovasculaire. « Ces maladies cardiovasculaires représentent précisément la première cause de mortalité des patients bipolaires, atteste la chercheuse. Il est donc primordial de les dépister et de les prendre en charge afin d'améliorer le pronostic. »

Mais la question du traitement est délicate. Le lithium, le régulateur de l'humeur le plus courant et le mieux toléré, peut

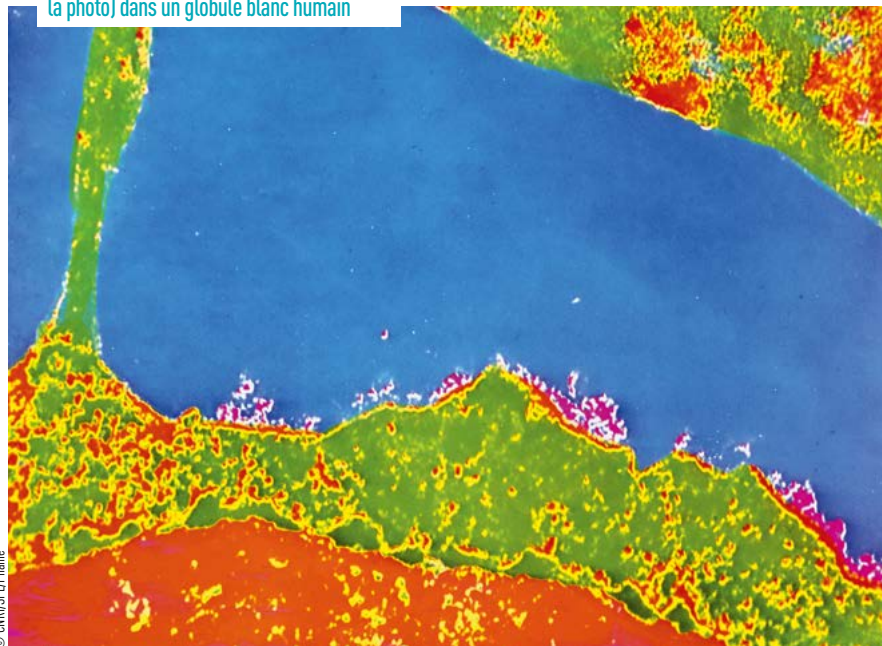
nécessiter des prises quotidiennes. Certains psychotropes favorisent la prise de poids. Ce type de contrainte met parfois en péril l'observance, c'est-à-dire la propension du patient à suivre la prescription du médecin. Or, celle-ci exerce une forte influence sur le pronostic de la maladie. « Chez un même patient, l'observance est plutôt variable, commente **Raoul Belzeaux**, psychiatre et chercheur à l'Institut des neurosciences de la Timone à Marseille. En quelque sorte, c'est une bonne nouvelle : cela signifie qu'il existe des facteurs qui permettent d'agir sur le suivi du traitement, comme l'intensité des symptômes dépressifs. Dans ce cas, le patient peut manquer de motivation pour respecter le traitement. Parfois, le problème est d'ordre cognitif : les difficultés de concentration provoquent des oublis. La dépression doit donc impérativement être prise en charge. » L'une des solutions pour améliorer l'observance est aussi l'éducation thérapeutique, qui consiste à mieux expliquer au patient l'importance du traitement. « Un tiers des patients répondent très bien au traitement et n'ont ni symptômes résiduels ni rechute, ce qui est très encourageant », affirme Raoul Belzeaux.

Le coût en questions

Tous ces leviers constituent des avancées majeures pour la prise en charge. Afin de convaincre les pouvoirs publics de leur importance, les chercheurs ont évalué leur avantage sur le plan médico-économique. Les coûts directs (consultations, traitements, hospitalisation, hôpital de jour...) ont été estimés à 7 565€ par an et par patient. Pour des patients ayant suivi une prise en charge dictée par ces récentes découvertes, les coûts directs ont diminué de 30 à 50% grâce notamment à une baisse de 50% des réhospitalisations. La voie est tracée.

Bruno Scala

⬇️ Présence de l'antigène HLA (en rouge à la surface extérieure de la cellule en bas de la photo) dans un globule blanc humain



Paul Roux : unité 1018 Inserm/Institut Pasteur/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

Raoul Belzeaux : unité mixte de recherche 7289 CNRS/ Aix-Marseille Université

🔗 R. Tamouza et al. *Brain Behav Immun.*, janvier 2021 ; doi : 10.1016/j.bbi.2020.09.033

🔗 P. Roux et al. *Bipolar Disorder*, mars 2017 ; doi : 10.1111/bdi.12485

🔗 J. Oliveira et al. *Acta Psychiatr Scand.*, octobre 2017 ; doi : 10.1111/acps.12791

🔗 J.-L. Consoloni et al. *J Affect Disord.*, mars 2021 ; doi : 10.1016/j.jad.2020.12.192

fondation-fundamental.org

ALCOOL

Les années gagnées, les années perdues

L'alcool nuit à la santé. Sa consommation excessive est impliquée dans 1 décès sur 20 selon l'OMS, et dans des atteintes organiques diverses. Pourtant, il reste difficile pour les consommateurs d'intégrer ces faits démontrés, et de changer leurs habitudes. Archana Singh-Manoux de l'équipe EpiAgeing à Paris et ses partenaires ont donc souhaité analyser l'association entre consommation d'alcool et maladies sous un autre angle... Plutôt que de mettre en avant le risque de développer des maladies, les chercheurs ont comptabilisé les années en bonne santé. Ainsi, les personnes qui boivent de manière excessive (14 unités/semaine) voient diminuer de 1,5 an leur temps de vie sans maladie, par rapport aux buveurs modérés. Le *binge drinking**, quant à lui, ôterait 6 ans de vie saine. Au-delà de ces résultats, l'étude innove aussi dans son approche méthodologique. Les auteurs ont réalisé une méta-analyse des données individuelles, afin d'en extraire le maximum d'information : les données observationnelles utilisées voient leur robustesse décuplée par ce travail exigeant. **M. R.**

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

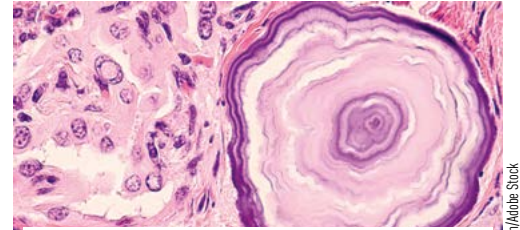
Archana Singh-Manoux : unité 1153 Inserm/Université de Paris/INRAE, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques

S. T. Nyberg et al. *Lancet Reg Health Eur.*, 29 mai 2022 ; doi : 10.1016/j.lanepe.2022.100417

Nutrition

Des aliments pro-inflammatoires à limiter

La réaction inflammatoire est une réponse naturelle de l'organisme qui favorise la réparation des tissus suite à une infection ou une agression extérieure (brûlure, allergie...). Mais en cas de dysfonctionnement de la réponse immunitaire, un état d'inflammation persistant peut s'installer... associé à un risque accru de développer certaines maladies, dont le cancer. Cette réaction inappropriée du corps peut être favorisée par différents facteurs, tels que l'obésité, la consommation de tabac ou encore certains aliments. L'équipe de **Thérèse Truong** travaille sur les déterminants du cancer de la thyroïde ; elle s'est intéressée plus particulièrement à l'association entre alimentation, inflammation et cancer, via les données de la cohorte EPIC, qui concerne 450 063 personnes dans dix pays européens – dont la France. À partir de questionnaires, les chercheurs ont attribué un score d'inflammation à chaque participant,



Le cancer de la thyroïde est reconnaissable à ses papilles tapissées de cellules tumorales souvent cylindriques.

© Litman/Abbie Stock

associé aux habitudes alimentaires. Puis, ils ont suivi l'incidence des cancers de la thyroïde dans cette population pendant 14 ans en moyenne. L'analyse montre une association modeste mais significative entre un régime alimentaire « pro-inflammatoire » (consommation importante de produits sucrés, laitiers, viande rouge) et le risque de cancer de la thyroïde. À l'inverse, les personnes consommant beaucoup de fruits et légumes ou de poisson, soit un régime « anti-inflammatoire », seraient davantage protégées. **A. R.**

Thérèse Truong : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay, Centre de recherche en santé des populations

L. Lécuyer et al. *Eur J Nutr.*, 30 mai 2022 ; doi : 10.1007/s00394-022-02897-w

PHÉOCHROMOCYTOME

L'anarchie de la sécrétion hormonale

Pour contrôler différentes fonctions physiologiques, le corps possède de nombreuses glandes neuroendocrines qui sécrètent des hormones. Malheureusement, elles peuvent aussi constituer des supports au développement de tumeurs, qui sont très souvent à l'origine d'une libération hormonale incontrôlée entraînant des symptômes cliniques sévères. Le phéochromocytome,

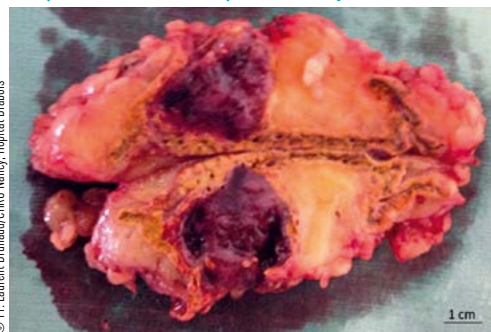
une tumeur de la glande médullosurrénale située juste au-dessus des reins, libère ainsi de manière anarchique des catécholamines, de puissantes hormones, parmi lesquelles l'adrénaline. En excès, elles induisent une hypertension artérielle et augmentent les risques d'attaques cardiaques. Mais ce n'est pas tant la prolifération de cellules neuroendocrines dans la tumeur qui augmente la production d'hormones, que leur fonctionnement qui change ! L'équipe strasbourg-

geoise de **Stéphane Gasman** a montré que chaque cellule tumorale humaine sécrétait, à une cadence effrénée, 3 à 4 fois plus d'hormones qu'une cellule normale. Cette étude constitue une étape importante dans la compréhension et le traitement éventuel de cette tumeur, qui pourrait s'appliquer à d'autres types de tumeurs neuroendocrines hyper-sécrétantes. **M. R.**

Stéphane Gasman : UPR 3212 CNRS/Université de Strasbourg, Institut des neurosciences cellulaires et intégratives

S. Houy et al. *Cancer Lett.*, 6 juin 2022 ; doi : 10.1016/j.canlet.2022.215765

Glande surrénale humaine, coupée en deux parties, atteinte d'un phéochromocytome



© Pr. Laurent Brumaud/CHRU Nancy, Hôpital Graffen

DIABÈTE

Et si les pesticides avaient un rôle à jouer ?

Grâce à la cohorte NutriNet-Santé, composée de volontaires issus de la population générale qui répondent régulièrement à des questionnaires de santé et d'alimentation, l'équipe d' **Emmanuelle Kesse-Guyot** à Bobigny établit un lien entre l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides et le risque de diabète de type 2. Les auteurs de l'étude ont d'abord réduit l'ensemble des expositions des 33 000 participants à quatre profils types, c'est-à-dire quatre mélanges de pesticides correspondant à leurs habitudes alimentaires. Les chercheurs ont constaté que les personnes fortement exposées à certains pesticides de synthèse fréquemment utilisés pour la production de fruits et de légumes, comme la pomme de terre, présentaient un risque accru de 50 % de diabète de type 2 par rapport à des personnes moins exposées à ces contaminants. Il s'agit là d'observations préliminaires : l'équipe examine maintenant les hypothèses qui pourraient expliquer les mécanismes en cause. Si le lien se confirme, ces résultats apporteront une preuve de plus pour inciter plus fortement les producteurs à réduire l'usage de certaines substances. **A. R.**

Emmanuelle Kesse-Guyot : unité 1153 Inserm/INRAE/ Cnam/Sorbonne Paris Nord, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques, Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Eren)

P. Rebouillat et al. *Environ Health*, 25 mai 2022 ; doi : 10.1186/s12940-022-00862-y

➔ Les pesticides sont très utilisés en France, principalement en agriculture, et la population y est largement exposée.



© New Africa/Alodie Stock

Myopathies

La dermatomyosite vue du muscle

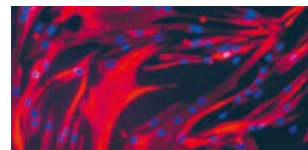
Les myopathies inflammatoires sont des maladies rares auto-immunes qui se développent essentiellement à l'âge adulte. Les patients présentent des anticorps qui attaquent certaines parties du corps, comme les muscles – ou la peau en cas de dermatomyosite. Ces anticorps ont longtemps été au centre de l'attention de la recherche sur ces maladies, mais ils ne sont pourtant pas les seuls en cause... **Bénédict Chazaud** et son équipe à Lyon ont montré que les cellules souches musculaires qui réparent habituellement les fibres endommagées sont, chez les malades, moins

performantes. L'interféron[❦] de type 1, habituellement absent dans ces cellules, est ici largement surexprimé – ce qui empêche les cellules de proliférer et de bien se différencier. Non seulement les fibres musculaires sont assaillies par les anticorps, mais les cellules souches activées pour réparer les dommages sont entravées par l'interféron dans la réalisation de leur travail. C'est la double peine ! Cette étude, qui envisage la dermatomyosite du point de vue des cellules musculaires, éclaire une nouvelle facette de la pathologie et ouvre des pistes thérapeutiques inexplorées. **M. R.**

❦ **Interféron**. Protéine qui intervient dans la réponse immunitaire

Bénédict Chazaud : unité 1315 Inserm/CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1, Physiopathologie et génétique du neurone et du muscle

L. Gallay et al. *Neurology*, 29 mars 2022 ; doi : 10.1212/WNL.000000000000200271



➔ Les cellules souches musculaires saines (à gauche) forment de larges myotubes qui contiennent de nombreux noyaux (en bleu). Dans la dermatomyosite (à droite), elles ne sont plus capables de les former.



© Laure Gallay



© Adèle Stock

➔ L'activité physique contribue à un IMC et à un faible taux d'insuline : autant d'éléments favorables à une bonne santé cérébrale.

Santé cérébrale

Le sport fait du bien au cerveau

Pour la première fois, des chercheurs ont établi un lien direct entre activité physique, facteurs de risque cardiovasculaire et santé cérébrale. On savait déjà que l'activité physique pouvait diminuer les risques cardiovasculaires, que les facteurs de risque cardiovasculaire étaient liés

à la santé cérébrale et qu'en retour l'activité physique pouvait avoir un effet bénéfique sur le cerveau... sans toutefois comprendre la nature exacte de ces interconnexions. **Géraldine Poisnel**, chercheuse Inserm, et Francesca Felisatti, doctorante à l'université de Caen, ont montré que chez des personnes âgées pratiquant une activité physique, le volume de matière grise était plus important que chez les seniors sédentaires. Les coupables ? L'influence des niveaux d'insuline et d'indice de masse corporelle (IMC)[❦] des patients. Pratiquer

un sport permet donc de maintenir un IMC et un taux d'insuline faibles, ce qui a en retour un impact positif sur la santé cérébrale, et notamment l'intégrité structurale du cerveau. À terme, l'objectif est d'inclure ces découvertes dans des stratégies nationales pour améliorer le vieillissement, et prévenir, ou du moins retarder, le déclin du cerveau. **M. R.**

❦ **Indice de masse corporelle**. Poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en cm)

Géraldine Poisnel : unité 1237 Inserm/EFS/Université Caen Normandie, Physiopathologie et imagerie des maladies neurologiques

F. Felisatti et al. *Neurology*, 13 avril 2022 ; doi : 10.1212/WNL.000000000000200270

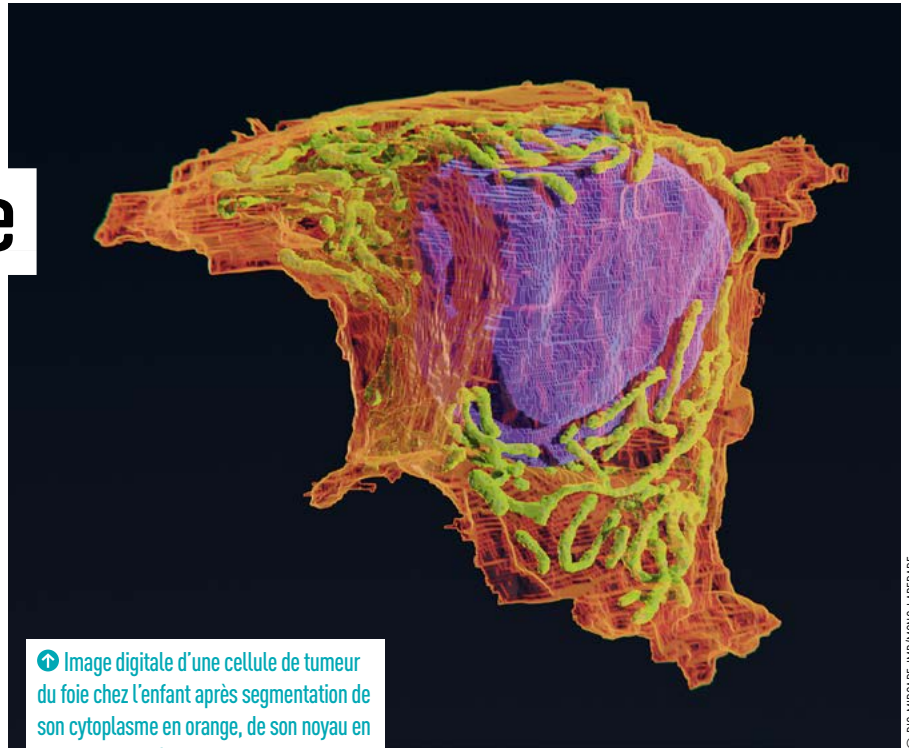
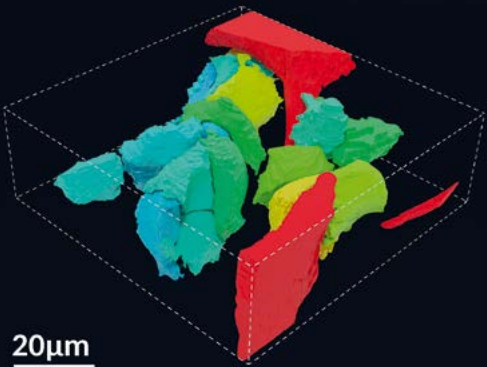
CANCER

De la carte
au territoire

Si la description des tumeurs a fait de réels progrès, leur organisation tridimensionnelle est encore mal connue. Mais récemment, une étude interdisciplinaire sur l'architecture des tissus dérivés d'hépatoblastome, une tumeur maligne du foie chez l'enfant, a permis d'éclairer sous un nouveau jour les mécanismes qui sous-tendent sa croissance pathologique et sa résistance aux traitements.

Suffit-il de connaître les briques élémentaires d'un tissu tumoral, comme les cellules et les capillaires sanguins, pour tout savoir sur une tumeur ? « Non, ce n'est qu'une première étape dans notre compréhension de ce phénomène, estime **Christophe Grosset**, directeur de recherche Inserm au laboratoire bordelais Biothérapie des maladies génétiques, inflammatoires

↓ Étude de la distance entre le capillaire sanguin (rouge) et 21 cellules tumorales segmentées par IA. Les cellules proches du capillaire sanguin (jaune ou vert) ont une taille plus importante que les cellules plus éloignées (bleu).



↻ Image digitale d'une cellule de tumeur du foie chez l'enfant après segmentation de son cytoplasme en orange, de son noyau en bleu et de son réseau mitochondrial en vert

© BIC-MIRCADE-IMB/MONC-LABE DAE

et du cancer. *Il faut imaginer un jeu de construction : connaître les pièces ne suffit pas à bâtir un château réussi. Il faut comprendre les lois qui régissent leur assemblage et leurs interactions dans l'espace.* » Le chercheur a ainsi proposé de modéliser l'organisation spatiale de la tumeur hépatique la plus fréquente chez l'enfant, l'hépatoblastome. « *Notre hypothèse, poursuit-il, est que cette organisation a des effets fonctionnels – par exemple sur l'activité des cellules immunitaires du tissu tumoral, la formation de métastases, ou l'efficacité des traitements.* » Pour réaliser son projet de recherche, il s'est tourné vers la société francilienne XenTech, qui dispose d'échantillons biologiques de tissus tumoraux dérivés de patients atteints d'hépatoblastome. Mais comment étudier leur structure interne ?

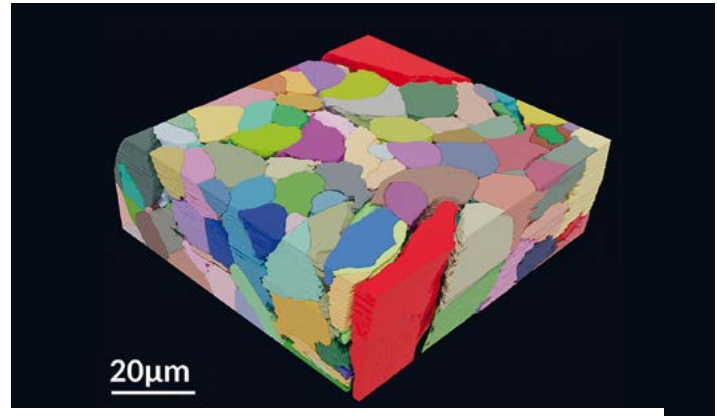
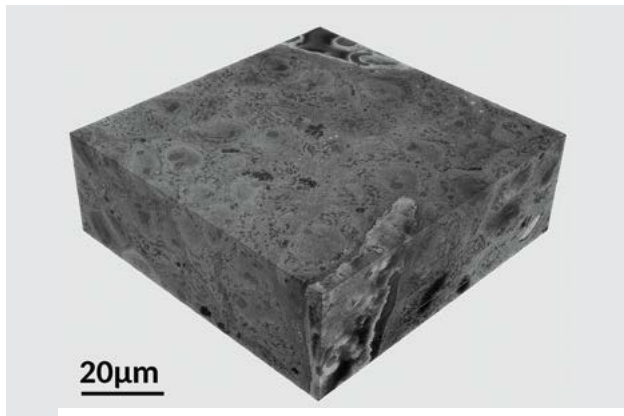
250 images pour 3 dimensions

La réponse est venue fin 2018, lorsque **Étienne Gontier**, du Bordeaux Imaging Center, lui présente une nouvelle technologie, le Serial Block-Face Imaging en MEB. Elle combine un ultramicrotome, sorte de couteau de haute précision destiné à couper de fines lamelles de tissu, et un microscope électronique à balayage (MEB), qui réa-

lise des images de chacune d'elles. Seules cinq plateformes en France possèdent ce dispositif, acquis par le centre d'imagerie de Bordeaux grâce à un contrat de plan État-région. L'ingénieur de recherche se souvient : « *Le centre l'avait déjà utilisé en cardiologie et souhaitait le tester dans un autre domaine. Un premier essai a montré que les techniques d'imagerie électronique 3D étaient exploitables pour caractériser des tissus cancéreux.* » Pour extraire de précieuses informations de la tumeur, l'échantillon étudié est fixé dans une résine puis coupé tous les 50 nanomètres en lamelles ultrafines, mises en images par le microscope électronique. Un pavé de tissu tumoral, à l'échelle du micromètre, est ensuite reconstitué par l'empilement de 250 images de coupes. « *Aucun dispositif d'imagerie n'a de résolution équivalente sur un tel volume* », précise Étienne Gontier. Ces images en haute résolution font apparaître, par différents niveaux de gris selon leur densité, les composants de la tumeur : vésicules lipidiques, zones hémorragiques, membrane cytoplasmique, noyau cellulaire,

Christophe Grosset : unité 1035 Inserm/Université de Bordeaux, Biothérapies des maladies génétiques, inflammatoires et du cancer, équipe Mircade

Étienne Gontier : US4 Inserm/Université de Bordeaux



↑ À gauche, hépatoblastome construit à partir de 246 images empilées de microscopie électronique. À droite, image digitale du même hépatoblastome après segmentation automatique par IA d'un capillaire sanguin (rouge) et de 182 cellules tumorales (multicolores)

mitochondries... Notre œil nous rend aptes à les « segmenter », c'est-à-dire à en tracer les contours, mais « cela correspond à un travail fastidieux, insiste Christophe Grosset. Sur une seule image, nous avons segmenté environ 180 zones, manuellement. Nous ne pouvions pas réaliser cette tâche pour les 250 images nécessaires à la reconstitution de l'architecture de la tumeur ! » C'est là que l'intelligence artificielle (IA) et les mathématiques appliquées entrent en scène. Les chercheurs ont entraîné des réseaux de neurones profonds^{††} sur les premières images annotées « à la main »... puis l'IA s'est chargée d'analyser les autres. « L'efficacité redoutable des algorithmes d'IA rend leur utilisation incontournable dans nos travaux », confirme **Baudouin Denis de Senneville**, de l'Institut de mathématiques de Bordeaux. En trois cycles de corrections manuelles, la fiabilité du dispositif a atteint les 99,9 %. Si bien que les chercheurs travaillent désormais sur des volumes plus grands et de meilleure résolution, empilant des milliers d'images avec des algorithmes de segmentation automatiques pour un nombre accru d'éléments biologiques. « Désormais, explique le mathématicien, ce type d'algorithmes possède de très hautes performances. Le point critique n'est plus le raffinement de la technologie, mais les données que l'on collecte et sur lesquelles sera entraînée l'IA : elles doivent être cohérentes, précises, et constituer un volume suffisant. » Ces succès appellent donc à la modération et à la prudence. « L'IA permet, poursuit-il, de traiter des bases de données gigantesques et d'en extraire des informations descriptives. Mais ce n'est qu'un outil familier, comme une clé à molette ! Elle ne se suffit pas à

elle-même. Nous ne nous contentons pas de nous réjouir des résultats obtenus sans tenter de comprendre les possibles biais et insuffisances de nos bases de données. L'IA est utile et efficace lorsqu'elle contribue à vérifier des hypothèses scientifiques de manière rigoureuse : c'est le sens clinique du projet qui fait sa valeur.* »

Un territoire prometteur

Une fois l'image 3D obtenue, place à l'interprétation. Qu'apporte à la connaissance biologique la prise en compte de l'architecture du tissu tumoral ? Mathématiques à l'appui, les chercheurs ont analysé la position des cellules tumorales, puis leur orientation géométrique, signalée par un rayon lumineux. Or, les rayons émanant des cellules se focalisaient tous sur un fin conduit intercellulaire – le canalicule biliaire –, petit canal qui a perdu ses fonctions dans le tissu tumoral. Contrairement au canal biliaire qui collecte et excrète les déchets du foie, cette structure n'était, ici, reliée à aucun système collecteur : cela signifie que les cellules tumorales déversent leurs éléments toxiques directement dans le tissu. Les chercheurs ont également mis en évidence, grâce à l'imagerie 3D, que les cellules tumorales s'organisent autour d'un capillaire sanguin. Celles qui en sont les plus proches sont aussi les plus grosses... Des études sur levures avaient déjà montré que l'alimentation en oxygène influence la taille des cellules ; ici, ce lien est confirmé au sein du tissu tumoral, pour la première

fois. Enfin, l'équipe a établi de nouvelles corrélations, par exemple entre le volume occupé par les mitochondries dans le cytoplasme, et le volume de la cellule. Dans l'espoir de faire de nouvelles découvertes, Christophe Grosset tente désormais d'obtenir un financement pour étudier le lien entre l'architecture du tissu tumoral hépatique et la réponse à certaines thérapies. On le voit, ce nouveau territoire, baptisé « onconanatomie » par le chercheur, est vaste et rempli de promesses.

Un brevet sur la méthode de caractérisation de l'organisation tridimensionnelle d'un échantillon biologique a été déposé. Pour Christophe Grosset, « le potentiel clinique des études 3D est certain : mieux comprendre l'architecture des tissus ouvre des voies scientifiques, conceptuelles et thérapeutiques inexplorées en cancérologie, en bioimpression et en médecine régénérative.

Nous sommes dans l'air du temps, avec une petite avance ! Et nous ferons tout pour la conserver. »

Nicolas Rigaud

* Voir Magazine de l'Inserm n° 53, Grand angle « Santé numérique. Peut-on tout prédire ? » p. 24-35

†† **Réseau de neurones profonds.** Réseau de neurones multicouches, support à des méthodes d'apprentissage automatique, permettant d'extraire de l'information de grands ensembles de données

Baudouin Denis de Senneville : Institut de mathématiques de Bordeaux

✉ B. D. de Senneville et al. *Commun Biol.*, 13 décembre 2021 ; doi : 10.1038/s42003-021-02919-z

« L'efficacité redoutable des algorithmes d'IA rend leur utilisation incontournable dans nos travaux »



CHINE

MÉMOIRE TRAUMATIQUE

Effacer
les peurs
infondées

Certains troubles anxieux seraient provoqués par le mauvais fonctionnement d'un mécanisme important de la mémoire : l'extinction des peurs conditionnées. Ce type de peur correspond à une

réaction d'aversion acquise lors de l'exposition répétée à un stimulus sans danger combiné à un événement négatif ; par exemple, un adulte dont l'estomac se noue en entendant une sonnerie d'école fait l'expérience d'une peur conditionnée ancienne. Comme dans les autres formes d'apprentissage, l'inhibition de cette réponse comportementale inappropriée fait appel à des changements dans l'expression des gènes, en particulier dans le cortex préfrontal. À l'aide d'une

nouvelle approche de séquençage, des chercheurs, encadrés par Xiang Li, de l'hôpital Zhongnan de l'université de Wuhan, et Timothy Bredy, de l'institut du cerveau de Queensland à Brisbane, ont identifié, chez la souris, un ARN non codant nommé ADRAM (*activity-dependent lncRNA associated with memory*), qui participe au déconditionnement de la peur. Le mécanisme biochimique est complexe : ADRAM coordonne la régulation épigénétique de l'ARN messenger associé à

l'extinction du souvenir aversif, en interagissant avec son promoteur, un segment d'ADN qui contrôle l'expression d'un gène. Reste désormais à développer des outils moléculaires qui cibleraient spécifiquement ADRAM pour aider les patients souffrant de phobies ou de stress post-traumatique.

••ARN. Molécule issue de la transcription d'un gène

••Épigénétique. Étude des changements modifiant l'expression des gènes sans mutation de l'ADN

W. Wei et al. *Cell Rep.*, 22 mars 2022 ; doi : 10.1016/j.celrep.2022.110546



ÉTATS-UNIS

BPCO

Un nouveau type
cellulaire dans les
poumons

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une maladie inflammatoire des bronches, touche 3,5 millions de Français. Une équipe de chercheurs menée par Edward Morrisey, de la faculté de médecine de Philadelphie, a identifié une nouvelle lignée de cellules pulmonaires : les cellules sécrétrices des voies aériennes (RAS), qui jouent un rôle clé dans les échanges gazeux au niveau des alvéoles. Elles pourraient aussi intervenir dans la BPCO car l'activité de leurs gènes est similaire à celle des cellules alvéolaires de type 2 (AT2), essentielles à la lutte contre les polluants. Mieux : les cellules RAS nouvellement formées peuvent se différencier en cellules AT2, contribuant à maintenir et à régénérer les populations cellulaires au niveau des alvéoles. Or, dans les tissus pulmonaires de personnes atteintes de BPCO ou avec antécédents de tabagisme, cette différenciation s'avère défectueuse... Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour envisager de futurs traitements de la BPCO qui cibleraient ces nouvelles cellules – et leur différenciation en AT2 – afin de soulager les patients.

M.C. Basil et al. *Nature*, 30 mars 2022 ; doi : 10.1038/s41586-022-04552-0



ROYAUME-UNI

INGÉNIERIE TISSULAIRE

Des greffons
cultivés sur
des robots

Transplanter des greffons fonctionnels de tissus tendineux : tel est le défi que s'est lancé l'équipe d'Andrew Carr du département d'orthopédie de l'université d'Oxford, en coopération avec la société Devanthro. Pour cela, les chercheurs ont conçu une chambre de bioréacteur, c'est-à-dire un récipient pour la culture de tissus organiques, parfaitement flexible. Ils y ont placé des fibroblastes – des cellules du tissu conjonctif qui forment la peau, les tendons et le cartilage. La chambre a ensuite été attachée à l'articulation de l'épaule d'un robot humanoïde, de manière à ce qu'elle puisse plier, pousser, tirer et tordre les cellules de soutien du tissu conjonctif. Le dispositif permet désormais de mesurer quel régime de stimulation mécanique est le plus propice au développement des fibroblastes, afin de mettre au point un tissu utilisable en clinique : en effet, les déchirures des tendons de l'épaule sont très fréquentes chez les adultes, et les techniques chirurgicales actuelles échouent dans 40 % des cas.

P.-A. Mouthuy et al. *Comms Eng.*, 26 mai 2022 ; doi : 10.1038/s44172-022-00004-9



Reconstitution robotique de l'articulation scapulo-humérale

© Hiser Studios



INTERNATIONAL

COQUELUCHE

L'influence délétère
des politiques
vaccinales

La coqueluche est une maladie respiratoire extrêmement contagieuse véhiculée par la bactérie *Bordetella pertussis*. Pendant cinq ans, une équipe internationale de chercheurs, supervisée par Henrik Salje de l'université de Cambridge et Sylvain Brisse de l'institut Pasteur, a couvert l'évolution et la répartition de la bactérie dans 23 pays depuis 1935. Quelle conclusion retenir après l'analyse de 3 344 génomes de *B. pertussis* ? Dans les pays à revenus élevés, le remplacement des vaccins DTC (diphtérie, tétanos, coqueluche) à bactéries inactivées des années 1940 par des vaccins acellulaires (DTCa, qui ne contiennent pas de cellule entière inactivée, mais uniquement des fragments) dans la décennie 1990 a entraîné une augmentation des souches de *B. pertussis* déficientes en pertactine. Cette protéine permet à la bactérie d'adhérer aux cellules hôtes... Or, c'est elle qui est visée par le vaccin acellulaire. La prédominance de ces souches de *B. pertussis* qui échappent partiellement au vaccin DTCa explique en partie la recrudescence récente des cas de coqueluche dans les populations vaccinées.

N. Lefrancq et al. *Sci Transl Med.*, 27 avril 2022 ; doi : 10.1126/scitranslmed.abn3253

VIEILLISSEMENT

Et si on rajeunissait les cellules tueuses ?

Pourquoi les personnes âgées sont-elles plus vulnérables que les jeunes face aux infections ? C'est la question, plus difficile qu'il n'y paraît, à laquelle souhaitent répondre des chercheurs encadrés par James Dennis, de l'université de Toronto, et Manuella Raffatellu accompagnée de Michael Demetriou, de l'université de Californie à Irvine. Les équipes se sont intéressées plus précisément à l'altération des lymphocytes T au cours du temps : parce qu'ils coordonnent la réponse immunitaire pour com-

battre les pathogènes, les mécanismes qui diminuent leur efficacité au cours du vieillissement sont déterminants. Or, il est admis que la ramification des glycanes, des chaînes de glucides complexes liés à l'acide aminé¹ asparagine, entrave le bon fonctionnement des cellules tueuses. En comparant des lymphocytes T d'individus âgés de 19 à 98 ans, les chercheurs ont mis en évidence que ce phénomène s'accroît davantage, avec l'âge, chez les femmes que chez les hommes. Deux hypothèses viendraient expliquer ce

mécanisme : l'augmentation, chez la femme, de la N-acétylglucosamine, un métabolite du sucre ; mais aussi l'activité accrue de la voie de signalisation des interleukines² 7, très impliquées dans la survie et le développement des cellules T. Pour aller plus loin, les chercheurs ont montré, chez la souris femelle âgée, que réduire la ramification des glycanes par la suppression de l'activité d'une enzyme liée à la formation de chaînes de glucides limitait la gravité des infections – ici par la bactérie *Salmonella*. L'interleukine 7 et la N-acétylglucosamine constituent, a priori, de nouvelles cibles thérapeutiques pour contrer cette forme de vieillissement immunitaire.



↑ Lymphocyte T, une cellule tueuse essentielle dans la réponse immunitaire contre de nombreuses pathologies

¹Acide aminé. Élément de base constituant les protéines

²Interleukine. Messenger intercellulaire du système immunitaire

H. Mkhikian et al. *Nat. Aging*, 18 mars 2022 ; doi : 10.1038/s43587-022-00187-y



LE POINT AVEC



Victor Appay

chercheur en immunologie au laboratoire Vulnérabilité et vieillissement du système immunitaire à Bordeaux

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Victor Appay : Ces travaux évoquent un mécanisme qui n'avait pas été examiné en détails auparavant : l'implication dans le vieillissement du système immunitaire de la ramification des glycanes à la surface des lymphocytes T. La ramification de ces

chaînes glucidiques dans le fonctionnement de ces cellules avait déjà été étudiée, mais pas dans le contexte de l'âge ! Ici, les auteurs ont montré qu'il existe peut-être un lien entre le niveau de ramification des glycanes sur les cellules T et leur altération fonctionnelle avec l'âge. On sait qu'avec le vieillissement les altérations du système immunitaire s'accumulent, dont de nombreux changements quantitatifs et qualitatifs dans la population des lymphocytes T. À ce niveau, plusieurs hypothèses circulent déjà et les auteurs en apportent ici une nouvelle. Je ne pense pas, cependant, que nous expliquerons tous les défauts qui s'accumulent dans les cellules tueuses par ce mécanisme.

Que reste-t-il à faire ?

V. A. : Beaucoup à mon avis. Les chercheurs ont ici fait une observation très intéressante, mais ils n'expliquent pas vraiment pourquoi les niveaux de ramification de glycanes changent avec l'âge, le genre et même le type de cellules tueuses. Même si leur étude de l'immunologie murine est robuste, il reste des lacunes dans leurs démonstrations sur l'immunologie humaine. Leur échantillon de population humaine âgée, c'est à dire de plus de 75 ans, est trop petit. De même, ils différencient les divers types de lymphocytes T (LT CD4, et CD8 naïf ou mémoire) avec un

seul marqueur, là où on devrait en avoir au moins trois ou quatre. Enfin, évoquer les cibles thérapeutiques potentielles, comme la voie de signalisation des glycanes ou celle des interleukines 7, semble très précoce à ce stade des travaux.

Quels axes de recherche vous semblent complémentaires de vos travaux ?

V. A. : Dans mon équipe, nous cherchons à mieux comprendre le déclin du système immunitaire avec le vieillissement, et à définir un « âge immunologique » qui correspond aux maladies que la personne âgée peut présenter. Nous avons étudié pendant des années le vieillissement physiologique de l'immunité, et nous approfondissons désormais nos connaissances dans des contextes pathologiques divers, comme le cancer, les maladies inflammatoires et les infections virales. À terme, nous espérons mettre au point des thérapies spécifiques de la personne âgée, améliorer l'immunosurveillance des cancers ou potentialiser les effets d'un vaccin sur l'immunité. Contre le vieillissement, le point de vue de milliers de chercheurs ne sera pas de trop !

Victor Appay : unité 1303 Inserm/CNRS/Université de Bordeaux

Longtemps boudés, les neutrophiles, des régulateurs clés de l'inflammation, mettent au diapason toutes les autres cellules de l'immunité ; un rôle essentiel que Véronique Witko-Sarsat contribue à cerner depuis trente ans. Ses travaux menés souvent contre vents et marées lui valent aujourd'hui de recevoir le prix Woman in Science de l'International Association of Inflammation Societies.

VÉRONIQUE WITKO-SARSAT

Les
*neutrophiles,
enfin reconnus !*

À la suite de la remise du prix Woman in Science de l'International Association of Inflammation Societies, **Véronique Witko-Sarsat**, responsable de l'équipe Neutrophiles et vascularités à l'institut Cochin à Paris, ne boude pas son plaisir. « Sans être militante, je suis convaincue que les femmes ont besoin de visibilité et que la parité est compatible avec l'excellence scientifique, souligne-t-elle. Enfin, bien sûr, ce prix marque aussi la reconnaissance du rôle crucial des neutrophiles dans l'inflammation ! » Une double reconnaissance qui salue le parcours de cet esprit libre, passionné de science, dont la réputation internationale n'est plus à faire. C'est en 1990 que, suite à son diplôme d'ingénieur du Conservatoire des arts et métiers (Cnam) en biologie, elle se lance dans un doctorat au sein de l'unité Inserm Immunologie et néphrologie de l'hôpital Necker, à Paris, dirigée par Jean-François Bach. Elle y trouve ce qui constituera les fondations de sa vie de chercheuse : des liens forts entre chercheurs et médecins et surtout, un

« coup de foudre » intellectuel avec Béatrice Descamps-Latscha, une néphrologue et chercheuse émérite, qui devient son mentor. « C'est elle qui m'a fait découvrir le neutrophile, m'a offert une grande liberté synonyme de créativité, et m'a tout de suite encouragée à présenter mes travaux dans le monde entier », souligne-t-elle. À l'époque, « pour la majorité des scientifiques, le neutrophile était simplement une cellule qui, lors d'une infection, détruisait les bactéries en produisant des oxydants qui dégradent les tissus, puis mourrait très vite. Il n'était même pas digne de faire partie des cellules immunitaires ! Seuls quelques illuminés s'intéressaient à cette cellule marginale que notre organisme produit tout de même en masse : jusqu'à 100 milliards par jour », ironise la chercheuse.

L'étudiante débute donc ses travaux à Paris, mais en 1992, elle saisit l'opportunité de rejoindre le laboratoire de Carl Nathan à Cornell University, à New York. « C'était le laboratoire d'excellence sur les neutrophiles dont je lisais les publications, se rappelle-t-elle. Et c'est là où la graine plantée par



Béatrice Descamps-Latscha a vraiment germé, puisque j'ai pu intégrer la communauté internationale du neutrophile qui m'a accompagnée tout au long de ma carrière. » De retour au laboratoire Inserm en 1994, elle fait tomber un premier dogme : les neutrophiles ne sont pas que des antibactériens. Ce sont aussi des modulateurs de l'immunité ! Et dans la mucoviscidose, les neutrophiles présentent des anomalies qui en font des pourvoyeurs d'oxydants, qui entretiennent l'inflammation délétère chez les malades. De l'obtention de sa thèse en 1995 à celle d'un poste Inserm en 1999, la chercheuse assoit son sujet de recherche, initié aux États-Unis, à savoir décrypter le rôle mystérieux de la protéinase 3 (PR3), une cible des auto-anticorps anti-neutrophiles impliqués dans les vascularites : notamment la maladie de Wegener. Dans celle-ci, avec le service de médecine interne de l'hôpital Cochin dirigé par Luc Mouthon, son équipe montre que la PR3 située non pas à l'intérieur des neutrophiles, mais à surface de leur membrane, induit en erreur les macrophages : qui activent à tort le système immunitaire. Une longue série de découvertes dont on entrevoit, déjà, des retombées thérapeutiques... Les hasards de la science, et sans doute l'ouverture d'esprit de la chercheuse, conduisent l'équipe à s'intéresser au PCNA (pour *proliferating cell nuclear antigen*), maestro de la réplication de l'ADN, que l'on a longtemps cru cantonné au noyau cellulaire. « Or, nous en observons dans le cytoplasme des neutrophiles ! explique Véronique Witko-Sarsat. J'ai d'abord cru que c'était une erreur de nos expériences, mais comme cela m'intriguait, j'ai essayé de comprendre. » Bilan, en 2010, elle remet en cause un autre dogme : le PCNA n'est pas uniquement dans le noyau cellulaire. Présent dans le cytoplasme, il contrôle la mort programmée du neutrophile, et dans les cellules leucémiques, il favorise leur résistance au traitement. L'équipe met ainsi le doigt sur un mécanisme qui pourrait permettre de développer des anti-inflammatoires plus ciblés que les corticostéroïdes, car s'attaquant directement au neutrophile, le chef d'orchestre de l'inflammation. Fidèle à la philosophie de Béatrice Descamps-Latscha, la chercheuse s'ap-

plique à partager ses résultats à travers le monde, avec les « neutrophiles » de la première heure, ou récemment convertis... Aujourd'hui, « les neutrophiles ont gagné leurs lettres de noblesse : il y a même le Club neutrophile à la Société française d'immunologie, et notre équipe a été labellisée par la Fondation pour la recherche médicale (FRM) en 2020. De nouveaux horizons s'ouvrent donc à nous ! », s'enthousiasme-t-elle. Ses prochains défis : reprogrammer les neutrophiles pour maîtriser l'inflammation dans les vascularites, mais aussi dans les cancers, la mucoviscidose et même la Covid-19... quitte à continuer à faire bouger les lignes. La passion ne se négocie pas ! « Même dans ma vie personnelle, mon travail et les neutrophiles n'ont jamais été négociables », reconnaît la chercheuse qui se nourrit aussi de la créativité de l'art moderne, et de salsa, « une danse où l'on ne peut s'empêcher de sourire et de partager » souligne-t-elle ; deux autres passions... non négociables également !

Françoise Dupuy Maury

DATES CLÉS

1996. Prix de thèse du Groupe de recherche et d'étude sur les médiateurs de l'inflammation (GREMI)

1999. Chargée de recherche Inserm

2006. Directrice de recherche Inserm de 2e classe

2009. Rejoint l'institut Cochin

2011. Dépôt d'un brevet « Composés pour le traitement de l'inflammation »

2014. Directrice de recherche Inserm de 1re classe

2020. Labellisation de l'équipe par la FRM

2022 : Prix Woman in Science de l'International Association of Inflammation Societies

🔗 **Agent oxydant.** Molécule qui fournit de l'oxygène aux cellules

🔗 **Vascularite.** Maladie inflammatoire des vaisseaux sanguins qui touche leur paroi

🔗 **Macrophage.** Cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers

Véronique Witko-Sarsat : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris-Cité

🔗 V. Witko-Sarsat, B. Descamps-Latscha. *Mediators Inflamm.*, 1994 ; doi : 10.1155/S0962935194000360

🔗 V. Witko-Sarsat et al. *Am J Respir Crit Care Med.*, décembre 1995 ; doi : 10.1164/ajrccm.152.6.8520754

🔗 V. Witko-Sarsat et al. *Blood*. 1^{er} octobre 1999 ; 94 (7) : 2487-96

🔗 A. Millet et al. *J Clin Invest.*, 2 novembre 2015 ; doi : 10.1172/JCI178182

🔗 V. Witko-Sarsat et al. *J Exp Med.*, 22 novembre 2010 ; doi : 10.1084/jem.20092241

🔗 D. Ohayon et al. *Sci Rep.*, 19 octobre 2016 ; doi : 10.1038/srep35561

Lauréate du prix des innovateurs Île-de-France 2021, Deniz Dalkara, chercheuse à l'Institut de la vision à Paris, a développé de nouveaux traitements au bénéfice des patients atteints de dégénérescence rétinienne. Elle a également cofondé la start-up Gamut Therapeutics. À l'origine de ce parcours couronné de succès ? Une rencontre inattendue.

Ma rencontre avec Stefan Herlitze de la Ruhr-Universität de Bochum, en Allemagne, fin 2013, a signé le début d'une collaboration sans précédent.

Stefan avait développé une technique de commande des neurones du cerveau par la lumière, connue sous le nom d'optogénétique. Elle est tout à fait originale puisqu'elle utilise des protéines photosensibles issues, non pas d'une algue ni d'une bactérie comme on savait le faire depuis dix ans, mais de nos yeux : les opsines. Stefan avait réussi le tour de force de simplifier la cascade de réactions de phototransduction extrêmement complexe, qui permet aux cellules de la rétine de capter la lumière et de la transformer en message nerveux. Ces réactions, il les a appliquées aux neurones, naturellement non sensibles à la lumière.

De mon côté, j'avais acquis des compétences solides en transfert de gènes in vivo à Berkeley et en optogénétique en Allemagne, auprès du biophysicien Ernst Bamberg. Je travaillais déjà sur les dysfonctionnements de la rétine, et je lui ai proposé de tester sa méthodologie innovante sur des modèles de dégénérescence rétinienne afin d'améliorer la fonction d'origine de la rétine : capter la lumière. Il a immédiatement accepté et... tout s'est accéléré. Nous avons publié dès 2014, bénéficié d'un financement de l'Agence nationale de la recherche (ANR), avant d'être approchés par le fonds d'investissement Advanced France Biotechnology - devenu AdBio - puis de déposer trois brevets et de

« J'ai compris qu'il était possible de réactiver la zone d'acuité de la rétine »



© Chris Winter

**Deniz
Dalkara**

unité 968 Inserm/CNRS/
Sorbonne Université, Institut
de la vision



© Hannon Kabou

↑ La fovéa (ici, de primate) forme une petite dépression au centre de la rétine où l'acuité visuelle est à son maximum. Contenant la majorité des cônes de l'œil, elle est essentielle à la précision de la vision.

cofonder en 2020 la start-up Gamut Therapeutics. Elle se concentre sur le traitement de la rétinite pigmentaire - une dégénérescence d'origine génétique des cônes et des bâtonnets, les cellules photoréceptrices de la rétine. L'entreprise a été ensuite rachetée par SparingVision dont je suis aujourd'hui directrice scientifique à temps partiel. Une aventure unique !

Propos recueillis par Séverine Duparcq

VISER L'EXCELLENCE EN HÉMATOLOGIE

Lauréat 2021 du Fonds Amgen France, Alexandre Puissant travaille à l'identification des molécules impliquées dans la réponse du greffon de cellules souches, chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde. Pour lui, les programmes de financement ont constitué une clé essentielle de son succès

« J'ai su très tôt ce que je voulais : construire et pérenniser une équipe d'excellence en hématologie, confie Alexandre Puissant. De préférence en France, dont je partage les valeurs profondes, et dédiée aux recherches sur la leucémie aiguë myéloïde. »

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un cancer qui prend naissance dans les cellules souches du sang, et dont le pronostic reste l'un des plus défavorables à l'heure actuelle. Le traitement de référence est la chimiothérapie, auquel s'ajoute parfois la greffe de cellules souches, au succès insuffisant. Heureusement, la maladie est aisément modélisable chez l'animal, ce qui ouvre la voie à l'étude de ses mécanismes. « *Mieux comprendre la leucémie aiguë myéloïde a été mon objectif dès mes premières années de post-doctorat, au Dana-Farber Cancer Institute de Boston. J'ai alors mis au point une approche de criblage fonctionnelle.* » Cette méthode novatrice permet d'interroger rapidement et simultanément la fonction de milliers de gènes dans une population de cellules donnée, pour en extraire les gènes les plus pertinents et optimiser les effets antileucémiques de la greffe. Puis, tout s'est enchaîné assez vite.

Alexandre Puissant

unité 944 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique

« *Au retour de Boston en 2016, j'ai été nommé chargé de recherche à l'Inserm, puis j'ai porté une candidature pour le programme Atip-Avenir¹ que j'ai décroché en 2017, et grâce auquel j'ai pu constituer ma première équipe la même année.* » Le choix du lieu a été crucial. Il s'est porté sur l'hôpital Saint-Louis à Paris, qui s'impose comme un centre hospitalier référent en France, toutes leucémies confondues. Un an plus tard, l'équipe décrochait une bourse ERC Starting Grants². « *La motivation et les idées ne suffisent pas. Ces deux années de financement ont été charnières dans la construction de l'équipe. Disons que l'Atip a été l'étincelle, et l'ERC, le tremplin.* » Depuis, des collaborations franco-américaines ont permis l'identification de divers gènes d'intérêt, qui ont fait l'objet de plusieurs prix et pour lesquels des essais cliniques viennent d'être amorcés. De belles promesses !

Séverine Duparcq



¹**Programme Atip-Avenir.** Programme qui permet aux jeunes chercheurs de constituer leur propre équipe de recherche dans les domaines des sciences de la vie et de la santé

²**ERC Starting Grants.** Les appels du Conseil européen de la recherche (European Research Council, ERC) financent, pendant cinq ans, des projets scientifiques et technologiques. Les Starting Grants concernent les jeunes chercheurs 2 à 7 ans après obtention de leur thèse.

¹ B. Roux *et al.* *Sci Transl Med.*, 31 mars 2021 ; doi : 10.1126/scitranslmed.abg1168

² A. Su *et al.* *Cancer Discov.* 1^{er} décembre 2020 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-19-0970

³ K. H. Lin *et al.* *Nature Genet.* 16 mars 2020 ; doi : 10.1038/s41588-020-0590-9

⁴ N. Fenouille *et al.* *Nature Med.* 23 mars 2017 ; doi : 10.1038/nm.4283

⁵ A. Puissant *et al.* *Cancer Cell.* 10 février 2014 ; doi : 10.1016/j.ccr.2014.01.022



GRAND ANGLE

CONSCIENCE

La moduler pour mieux soigner

Dossier réalisé par
Kheira Bettayeb

Hypnose contre la douleur, méditation pour réduire l'angoisse, EMDR pour réfréner des souvenirs traumatisants... De nombreuses approches promettent déjà de soigner en modulant la conscience. Longtemps, ces techniques sont restées boudées par la recherche scientifique, car jugées trop ésotériques. Ce n'est désormais plus le cas ! Mieux : d'autres approches innovantes, comme la stimulation cérébrale profonde ou les psychédéliques, sont à l'étude. Mais que sait-on au juste de la conscience ? Peut-on vraiment la manipuler à l'envi ? Quelles méthodes sont efficaces pour modifier les états mentaux de manière contrôlée, et pour quelles indications ? Le magazine de l'Inserm fait le point, à la lumière des récents résultats dans ce domaine.

“**U**n théâtre secret de monologues silencieux et de conseils anticipés, invisible demeure de tous les états d'âme, de toutes les songeries et de tous les mystères, séjour infini des déceptions et des découvertes » ; « un royaume entier sur lequel chacun de nous règne seul et replié sur soi » ; « un monde intérieur qui est plus moi-même que tout ce que je peux trouver dans un miroir » : voilà comment le psychologue américain Julian Jaynes (1920-1997) décrit en 1976 la conscience – avec beaucoup de lyrisme. Mais qu'est-ce, au juste, que cette faculté mentale ? De quoi est-elle le produit, et comment émerge-t-elle dans le cerveau ? Pendant des siècles, elle a échappé à l'analyse des sciences naturelles en raison de sa nature éminemment subjective, et est restée le domaine d'étude privilégié des philosophes. Lesquels la concevaient comme une émanation de l'âme ou de l'esprit, et la considéraient comme une entité immatérielle, voire immortelle, distincte du corps. C'est la doctrine du dualisme, née dans l'Antiquité et formalisée de manière systématique au XVII^e siècle par le philosophe français René Descartes, qui a

⬇ Le philosophe et mathématicien René Descartes (ici peint par Frans Hals) est le premier à assimiler clairement l'esprit à la conscience et à le distinguer du cerveau qu'il définit comme le support de l'intelligence.



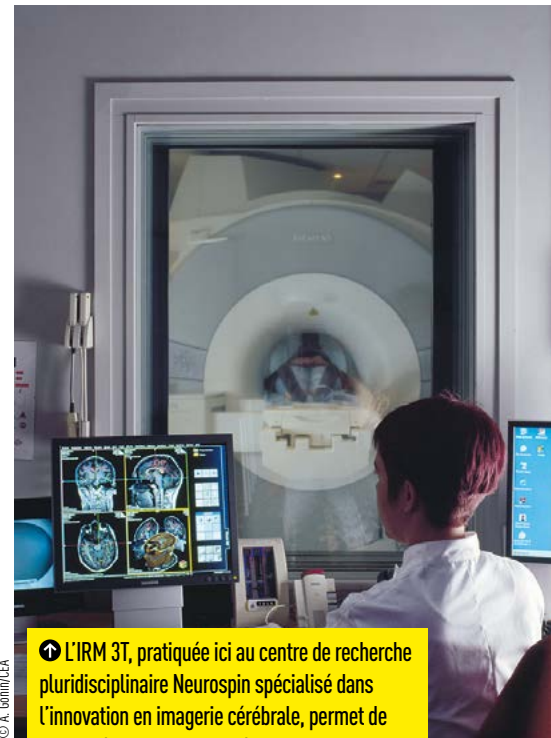
© André Hatala

assimilé âme et conscience, source des états mentaux, et les a différenciés de manière radicale de la substance corporelle que constitue le cerveau. À partir de la fin du XIX^e siècle, la conscience devient l'objet des études sur le psychisme. Les variations de conscience dont font l'expérience des victimes de troubles impressionnants, comme l'amnésie, suscitent les plus grandes interrogations tant chez les psychologues que chez les cognitivistes, et les premières études empiriques sur la cognition humaine marquent la seconde moitié du XX^e siècle.

Mais ce n'est qu'à partir du début des années 1990 avec l'arrivée des techniques d'imagerie cérébrale, qui permettent d'observer le cerveau en fonctionnement, que les neuroscientifiques ont commencé à analyser cette faculté mentale évanescence avec les méthodes de la science expérimentale. Depuis, « la conscience est devenue un sujet d'étude légitime des neurosciences. Lesquelles la considèrent comme un produit du cerveau, qui résulte du fonctionnement des neurones, contrairement à ce que postule le dualisme », souligne **Stanislas Dehaene**, directeur de l'unité Neuroimagerie cognitive, à Gif-sur-Yvette, auteur d'un livre sur la conscience, et lauréat en 2013 du Grand Prix Inserm pour ses travaux sur cette thématique.

La conscience fait ses débuts

Mais qu'est-ce que les neuroscientifiques appellent « conscience » ? Il n'existe pas de définition consensuelle de cette notion. Malgré tout, la plupart des chercheurs en distinguent trois aspects essentiels : l'éveil, la conscience de l'environnement et la conscience de soi ou métacognition. Et pour explorer les bases neuronales de ce phénomène, ils se sont accordés sur un critère expérimental essentiel : la « rapportabilité subjective », qui permet de décider si un sujet est conscient, ou non. « Il s'agit de la capacité à se rapporter à soi-même ses propres états mentaux ; cela permet de se dire, par exemple, "Je vois cette abeille", "J'entends cette voix", ou "Je me reconnais dans ce miroir" », éclaire **Lionel Naccache**, neurologue et neurophysiologiste, spécialiste de la conscience à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris. Fait notable, « la rapportabilité interne est possible même quand on ne peut pas la communiquer à autrui. Ainsi, elle n'est pas nécessairement verbale : elle peut être repérée via des critères cliniques



© A. Gomin/CEA

⬇ L'IRM 3T, pratiquée ici au centre de recherche pluridisciplinaire Neurospin spécialisé dans l'innovation en imagerie cérébrale, permet de mieux détecter certaines lésions.

chez des patients aphasiques, c'est-à-dire qui présentent une perte partielle ou complète du langage, chez des bébés, et même dans d'autres espèces animales, telles que le chimpanzé », précise le neurologue.

Au cours des vingt dernières années, la recherche sur la conscience a produit de nombreux résultats intéressants. À partir de 1998 par exemple, Stanislas Dehaene, Lionel Naccache et leurs collègues ont mené une étude passionnante : ils ont exposé des volontaires à des informations visuelles (des mots et des nombres), dont certaines étaient subliminales – c'est-à-dire conçues pour être détectées par le système nerveux, mais trop subtiles pour affleurer à la conscience. Les chercheurs ont ensuite analysé le cerveau des sujets par électro- et magnéto-encéphalographie, techniques qui permettent de suivre l'activité des neurones

Stanislas Dehaene : unité 992 Inserm/CEA/Université Paris-Saclay

Lionel Naccache : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, ICM, équipe PICNIC : Neuropsychologie et neuroimagerie fonctionnelle

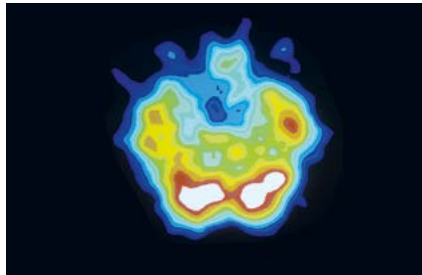
📖 J. Jaynes. *La naissance de la conscience dans l'effondrement de l'esprit bicaméral*, nouvelle édition française, Éditions Fage, coll. « Particulière », 2021

📖 S. Dehaene. *Le Code de la conscience*, Odile Jacob, 2014

📖 S. Dehaene et al. *Nature*, 8 octobre 1998 ; doi : 10.1038/26967

en temps réel, et via imagerie par résonance magnétique (IRM), qui visualise l'activité de l'ensemble du cerveau. Par ce moyen, l'équipe a distingué les signaux cérébraux de deux modes de traitement de l'information : conscient et inconscient. « Ces résultats montrent que notre cerveau traite en continu, de manière non consciente, énormément d'informations. Seule une infime partie est sélectionnée par la conscience : les plus pertinentes pour prendre des décisions », précise Stanislas Dehaene. « Nos travaux indiquent qu'un énorme pan de la vie mentale n'est pas conscient du tout », commente Lionel Naccache.

En lien avec ces travaux, les deux neuroscientifiques et le neurobiologiste Jean-Pierre Changeux, alors chercheur au Collège de France à Paris, ont proposé un modèle théorique majeur qui explique comment la conscience pourrait émerger : la théorie de « l'espace de travail neuronal global ». Selon cette hypothèse, les informations issues de nos sens qui parviennent au cerveau sont d'abord traitées de façon non consciente. Puis, leur inté-



↑ La tomodensitométrie est une des principales méthodes de neuroimagerie permettant de rechercher une lésion cérébrale épileptogène.

© J. Levetit/SPL/Phanie

gration consciente est réalisée grâce à leur entrée dans un réseau neuronal spécifique situé à l'avant et à l'arrière du cerveau : le fameux espace de travail neuronal global, qui permet de rendre ces informations disponibles pour l'ensemble de nos facultés mentales (attention, mémoire...) et de les utiliser en vue de réaliser des actions (voir ci-dessous).

En se fondant sur ce modèle, de nombreux chercheurs estiment désormais qu'être conscient requiert deux conditions *sine*

qua non : un état d'éveil, possible grâce à l'activation du cortex par une structure dite « formation réticulée » (située entre le cerveau et le début de la moelle épinière) – comme cela a été proposé dès les années 1950 – mais aussi une communication neuronale cohérente, complexe, et longue distance, entre l'avant et l'arrière du cerveau. « Si cette conversation est altérée à cause de lésions cérébrales par exemple, l'individu n'est pas conscient, même si sa formation réticulée fonctionne. C'est ce qui se produit, par exemple, dans l'état végétatif². À l'inverse, si cette conversation est excessive, comme lors de certaines

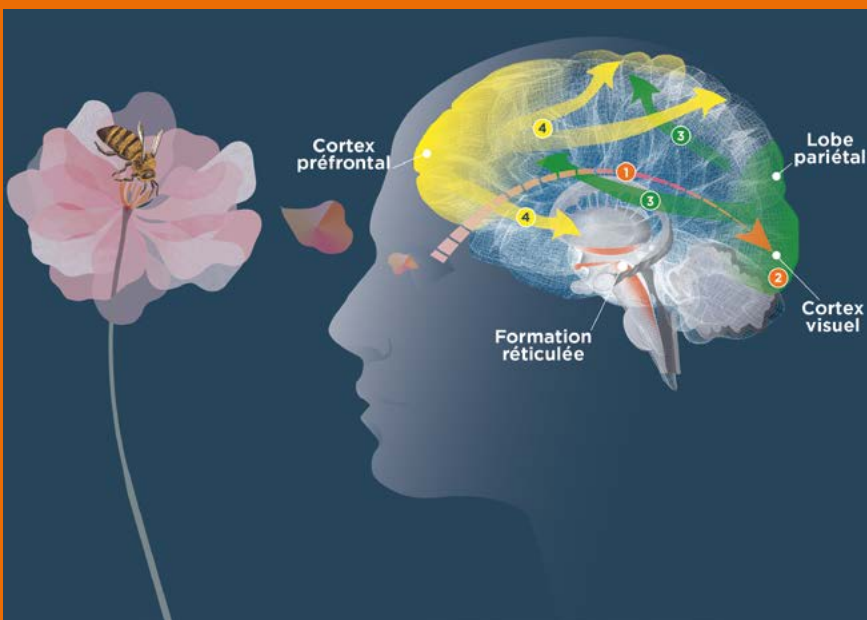
2 État végétatif. État dans lequel un patient présente des réflexes complexes, comme les mouvements oculaires, le bâillement et les mouvements involontaires provoqués par des stimuli douloureux, mais reste inconscient de lui-même et de son environnement

↳ L. Naccache. *Le Nouvel Inconscient. Freud, le Christophe Colomb des neurosciences*, Odile Jacob, 2006

↳ S. Dehaene *et al.* *PNAS USA*, 24 novembre 1998 ; doi : 10.1073/pnas.95.24.14529

↳ S. Dehaene, L. Naccache. *Cognition*, avril 2001 ; doi : 10.1016/s0010-0277(00)00123-2

Comment nous prenons conscience d'un événement particulier selon la théorie de l'espace de travail neuronal global ?



© Inserm/Frédérique Koulikoff (après Adèle Stock)

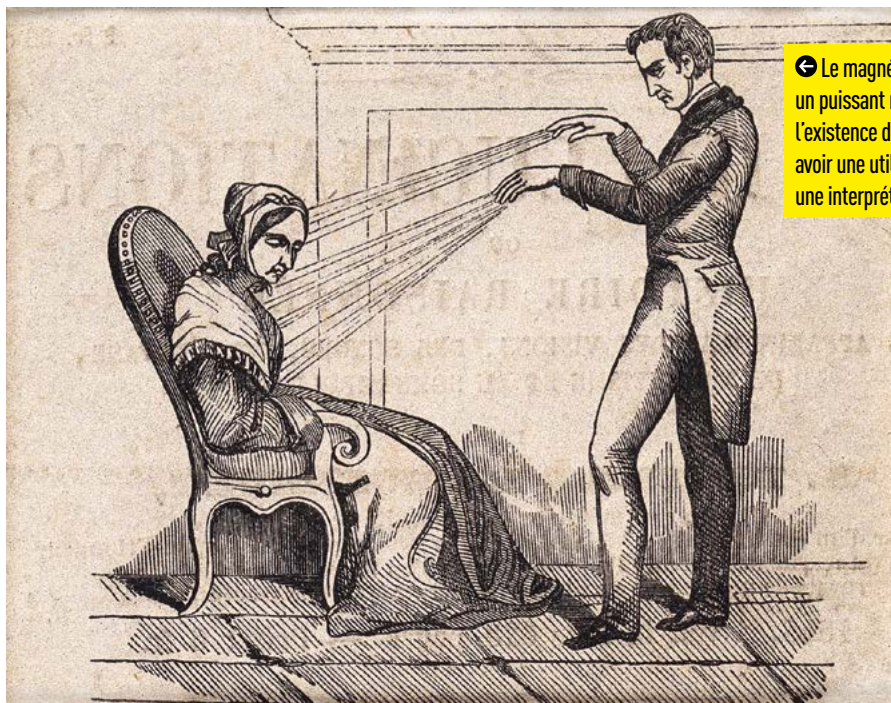
1 Chez une personne avec un cortex éveillé, car activé par une structure dite « formation réticulée », le stimulus visuel excite les neurones de la rétine, au fond de l'œil. Celle-ci propulse ensuite des messages nerveux vers

le cortex visuel, à l'arrière du cerveau (flèche en pointillés roses).

2 Si l'onde cérébrale ne se propage pas, le stimulus visuel reste inconscient et ne sera pas réellement « connu ».

3 Si l'onde cérébrale s'étend environ 300 millisecondes après le stimulus visuel (flèches vertes) et atteint l'avant du cerveau, les cortex frontaux (qui contrôlent les processus cognitifs d'ordre supérieur comme la prise de décision) et pariétaux (impliqués dans l'intégration des informations visuelles, auditives et du toucher, et dans la perception de l'espace et de l'attention) s'allument. L'activité cérébrale s'amplifie alors brusquement dans ces régions. Une onde lente et de grande ampleur, baptisée P300, balaie ces zones. Résultat : un vaste réseau de neurones est activé, formant un grand ensemble neuronal global.

4 Grâce à leurs longs axones à longue portée, les neurones fortement interconnectés de cet espace diffusent les informations qu'ils traitent... dans tout le cerveau (flèches jaunes). Dès lors, ces informations deviennent disponibles à l'ensemble des fonctions mentales (attention, mémoire...), ce qui permet de les intégrer à nos plans d'action. L'information visuelle devient consciente.



◀ Le magnétisme animal, aussi appelé mesmérisme, est un puissant mouvement culturel né au XVIII^e siècle. Il postule l'existence d'un « fluide magnétique universel » pouvant avoir une utilisation thérapeutique, et ambitionne de donner une interprétation rationnelle à des phénomènes de transe.

Naccache. Son équipe travaille déjà dans ce sens, avec le groupe de Stanislas Dehaene.

Facettes de soi

Nul besoin de décrypter tous les secrets de la conscience pour l'utiliser dans une visée thérapeutique, cependant ! Il existe déjà de nombreuses techniques qui permettent de la manipuler dans l'espoir de traiter différents troubles mentaux : anxiété, stress, dépression, addictions... C'est le cas par exemple de l'hypnose, de la méditation ou encore de la transe chamanique. Si elles connaissent un regain d'intérêt depuis quelques décennies, ces approches sont utilisées dans le champ médical depuis très longtemps déjà. « Par exemple, dès l'Antiquité grecque, le philosophe Platon recommandait de favoriser l'équilibre entre esprit et cerveau via la méditation. Et l'hypnose, pour ne citer qu'elle, a commencé de se diffuser en Europe de l'Ouest dès la fin du XVIII^e siècle – soit il y a plus de 200 ans – sous l'appellation de « magnétisme animal » », fait remarquer Antoine Bioy, professeur de psychologie clinique et psychopathologie à l'université Paris 8, et hypnothérapeute, auteur d'une récente publication sur ce sujet.

De fait, les techniques dont il est question ici visent à soulager des troubles cibles, en induisant un « état de conscience modifié » spécifique. Pour comprendre de quel genre de modification il s'agit, précisons que, contrairement à une idée répandue, il n'existe pas d'un côté la conscience et de l'autre, l'inconscient. « Comme l'a entrevu dès la fin du XIX^e siècle William James (1842-1910), père de la psychologie moderne, la conscience est un état très instable, continuellement en mouvement, comme une rivière. Ainsi, elle n'est pas constituée d'un seul état parfaitement uniforme, mais de centaines de variations possibles : l'éveil, l'hyperconcentration, la

crises d'épilepsie, le patient perd également la conscience tout en demeurant éveillé, les yeux ouverts », souligne Lionel Naccache.

La théorie se ramifie

Acceptée par une grande partie des spécialistes de la conscience, la théorie de l'espace de travail neuronal global ne fait toutefois pas l'unanimité. À ce jour, une demi-douzaine d'autres modèles de la conscience coexistent, dont « la théorie de l'information intégrée », proposée en 2004 par Giulio Tononi, psychiatre à l'Université du Wisconsin aux États-Unis. Ce dernier postule que la conscience naît à l'arrière du cerveau, où les neurones se connectent dans une structure en forme de grille. Plus le nombre de neurones en interaction est important, plus l'organisme concerné possède un niveau de conscience élevé – et ce, même sans apport sensoriel immédiat. Quelle théorie dit vrai ? La conscience peut-elle être réduite à un substrat physique dont émergent des propriétés mentales ?

On l'aura compris : les résultats obtenus jusqu'ici dans le domaine de la conscience ne permettent pas encore de privilégier un système d'explication plutôt qu'un autre. Aller plus loin sera pourtant crucial à plusieurs titres. « Tout d'abord, cela permettrait de satisfaire notre curiosité scientifique et de mieux nous connaître nous-même », développe Stanislas Dehaene. Mais surtout, au niveau médical, « nous pourrions mieux diagnostiquer les patients dont la conscience a été altérée », poursuit le scientifique. À l'heure actuelle, quand la victime d'une sévère lésion cérébrale liée à un traumatisme crânien, à un arrêt cardiaque ou à un accident vasculaire cérébral ne répond plus aux stimuli en provenance de son environnement, il est difficile pour les neurologues de déterminer, à l'aide du seul examen clinique, si la personne possède encore une conscience préservée et ne parvient pas à l'exprimer (syndrome *locked-in*), ou si sa conscience a été purement abolie. « D'où la nécessité d'identifier des signaux électriques et magnétiques correspondant à des décharges neuronales qui reflètent un contenu conscient », observe Lionel

« Nous pourrions mieux diagnostiquer les patients dont la conscience a été altérée »

◀ G. Tononi. *BMC Neurosci.*, 2 novembre 2004 ; doi : 10.1186/1471-2202-5-42

◀ J. D. Sitt et al. *Brain*, 11 juin 2014 ; doi : 10.1093/brain/awu141

◀ A. Demertzi et al. *Sci Adv.*, 6 février 2019 ; doi : 10.1126/sciadv.aat7603

◀ A. Bioy. *EMC - Psychiatrie*, mai 2022 ; doi : 10.1016/S0246-1072(21)44460-3

somnolence, la contemplation, la rêverie... Ces derniers correspondent à des états de conscience modifiés » qui constituent autant de facettes de la conscience, développe Antoine Bioy.

Selon Charlotte Martial, neuropsychologue et chercheuse à l'Université de Liège en Belgique, il existe une différence majeure entre états de conscience modifiés et conscience ordinaire. « Dans un état d'attention normal au réel, les trois composantes essentielles de la conscience – éveil, conscience de soi et conscience de son environnement – sont associées, et pleinement actives. Dans les états de conscience modifiés, ce n'est pas le cas : une ou plusieurs de ces composantes est éteinte, diminuée, ou dissociée des autres. Par exemple, dans la rêverie, la conscience du monde extérieur est amoindrie. » Si certains états de conscience modifiés peuvent survenir spontanément, d'autres, en revanche, sont pathologiques : c'est le cas du coma, de l'état végétatif, « mais aussi des dépersonnalisations et déréalisations, des sensations de détachement de son propre corps ou de ses propres processus mentaux. Citons également les hallucinations, qui surviennent dans la schizophrénie, par exemple. Ces états de conscience sont tous caractérisés par une altération de la conscience de soi et de la perception du monde environnant », précise Vincent Laprèvote, psychiatre et chercheur à Strasbourg. Enfin, certains états de conscience peuvent être induits via des techniques, des rituels et ou des substances récréatives spécifiques comme l'ayahuasca, une décoction hallucinogène d'Amazonie à base de lianes. Fait singulier à l'Occident, si elles ont été imaginées et utilisées très tôt par l'humanité, les techniques permettant d'induire des états de conscience modifiés ont été abandonnées par le champ médical au début du xx^e siècle. « La médecine occidentale voulait gagner en scientificité, et l'approche expérimentale était en plein essor. Or les phénomènes d'états de conscience modifiés impliqués dans ces pratiques étaient jugés "impurs" – pour reprendre l'expression de la philosophe

des sciences Isabelle Stengers à propos de l'hypnose – autrement dit, ils sentaient le souffre ! », explique Antoine Bioy. La médecine ne se réintéressera vraiment à ces approches qu'à partir de la seconde moitié du xx^e siècle. Aujourd'hui, il est possible de faire le bilan de leur efficacité.

Hypnose ubiquë, preuves menues

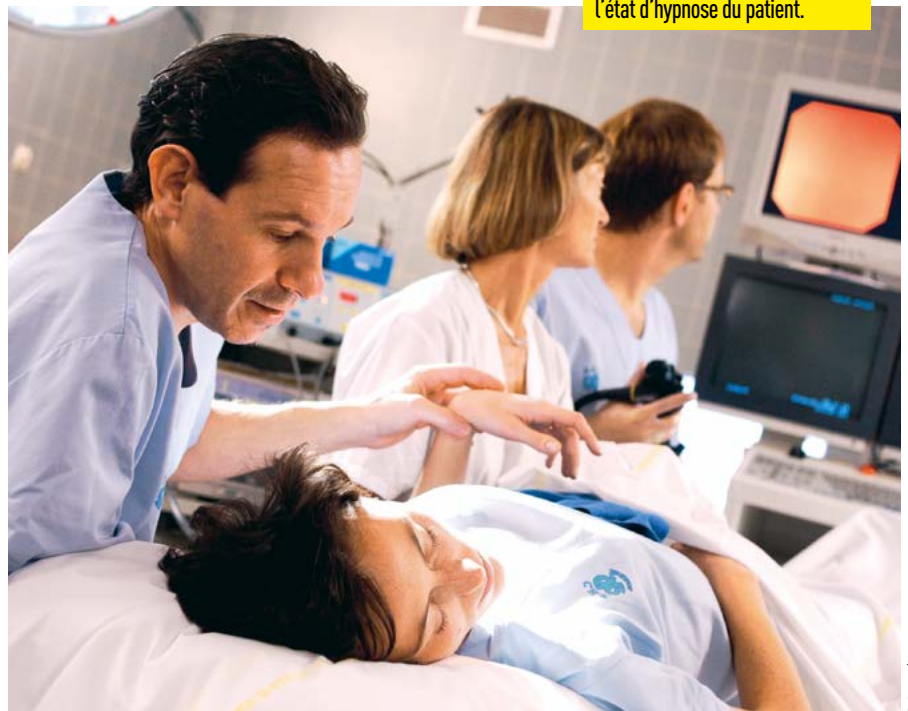
Le retour en grâce de l'hypnose est récent. En pratique, cette approche vise à provoquer un état de conscience intermédiaire entre la veille et le sommeil, grâce à des suggestions hypnotiques qui émanent d'un praticien formé à cette pratique (hypnothérapeute) ou du patient lui-même, après un certain entraînement (auto-hypnose). « L'état hypnotique induit peut aider à dévier l'attention du patient du trouble ciblé (douleur, anxiété...) et à amplifier ses ressources internes ; ce qui lui permet de moins ressentir les symptômes ou de les faire disparaître », éclaire Antoine Bioy, qui pratique cette technique.

À partir du début des années 1990, l'hypnose a commencé à être réintégrée dans les milieux de la recherche académique et médicaux, notamment sous l'impulsion de Marie-Élisabeth Faymonville, au CHU de Liège. Pionnière dans ce domaine, cette anesthésiste-réanimatrice a développé

l'hypnosédation, qui combine hypnose, administration d'un calmant et anesthésie locale ; cette technique vise à augmenter le confort du patient lors d'un acte chirurgical ou endoscopique, en diminuant l'anxiété et la douleur liées à l'intervention. Ainsi, on évite l'anesthésie générale et ses possibles effets secondaires (pertes de mémoire, nausées, vertiges...).

Un tournant majeur dans l'histoire récente de l'hypnose a été la découverte, au milieu des années 1990, de l'action spécifique de cette technique sur le cerveau : une diminution de l'activité des régions cérébrales impliquées dans la perception subjective de la douleur, dont le cortex cingulaire antérieur (à l'avant et au milieu du cerveau). Ceci, grâce à des travaux d'imagerie cérébrale menés par l'équipe de Marie-Élisabeth Faymonville et celle de Pierre Rainville, neuropsychologue à l'Université de Montréal. « Ces résultats ont rendu tangible un phénomène qui restait jusque-là impalpable. Ils ont contribué à construire la scientificité de l'hypnose », observe Antoine Bioy.

Le service des maladies de l'appareil digestif du CHU de Rennes réalise des coloscopies sous hypnose. La catalepsie de la main indique la profondeur de l'état d'hypnose du patient.



Vincent Laprèvote : unité 1114 Inserm/Université de Strasbourg, Neuropsychologie cognitive et physiopathologie de la schizophrénie

P. Rainville et al. *Science*, 15 août 1997 ; doi : 10.1126/science.277.5328.968

P. Maquet et al. *Biol Psychiatry*, 1^{er} février 1999 ; doi : 10.1016/s0006-3223(97)00546-5

Depuis, l'hypnose fait l'objet de nombreux essais cliniques qui visent à évaluer son efficacité et sa sécurité. Dans le cadre de la réalisation d'un rapport publié en 2015 par l'Inserm, un groupe d'experts a analysé les résultats d'une vingtaine d'études cliniques et de revues de la littérature concernant l'efficacité de l'hypnose pour certaines de ses indications : hypnosédation, hypno-analgésie (accouchement, intervention chirurgicale), pathologies fonctionnelles (colopathie, bouffées de chaleur), ou psychiatriques (addictions, stress post-traumatique). Conclusion ? « Les résultats sont variables, [mais] il existe suffisamment d'éléments pour affirmer que l'hypnose a un intérêt thérapeutique potentiel, en particulier en anesthésie peropératoire ou dans la colopathie fonctionnelle (syndrome du côlon irritable) ». Avant de préciser que « dans d'autres indications comme le sevrage tabagique ou la prise en charge de la douleur lors de l'accouchement, [...] les données actuelles sont insuffisantes, voire décevantes. »

Anesthésie, douleur, anxiété... désormais, « l'hypnose est l'une des pratiques non conventionnelles parmi les plus utilisées

« L'hypnose est l'une des pratiques non conventionnelles parmi les plus utilisées en santé »

en santé », constate Antoine Bioy. Malgré tout « d'autres recherches sont encore nécessaires. Nous devons continuer à étudier les processus cérébraux de l'hypnose, afin de pouvoir identifier des marqueurs électriques, métaboliques [consommation d'oxygène par le cerveau, ndlr.] permettant d'affirmer qu'une personne est bien dans un état hypnotique », relève Audrey Vanhauzenhuyse, neuropsychologue à l'Université de Liège, qui étudie cet état de conscience modifié depuis une trentaine d'années. Selon la chercheuse, détecter une signature cérébrale de l'hypnose aiderait à étendre significativement son utilisation en médecine. Car, souligne-t-elle, « si cette pratique est mieux acceptée qu'il y a 30 ans, elle n'est pas encore devenue un outil accessible à tous les centres de santé. Notamment en raison de la réticence persistante d'un grand nombre de médecins, qui doutent de son efficacité, et la voient encore – à tort – comme une approche ésotérique. »

Le monde sous silence

Une autre pratique ancienne est entrée depuis quelques décennies dans les bonnes grâces de la médecine contemporaine : la méditation. « Désormais, cette approche est enseignée aux futurs médecins et utilisée dans le milieu des soins, comme approche complémentaire aux méthodes thérapeutiques plus conventionnelles », se réjouit **Antoine Lutz**, directeur de recherche Inserm, qui étudie l'efficacité et les mécanismes neurophysiologiques de cette approche, au Centre de recherche en neurosciences de Lyon. Selon lui, « ce regain d'intérêt pour cette méthode, qui incite à cultiver certaines dispositions mentales permettant de prévenir ou de favoriser la guérison de certains troubles, pourrait mener à une médecine plus humaniste et préventive ».

Pratique millénaire, la méditation serait née il y a plus de 5 000 ans en Orient, sans doute dans des temples chinois et indiens, où des moines taoïstes, puis bouddhistes et hindouistes l'ont développée dans une visée holistique : cultiver plus de sérénité. Puis lors de la seconde moitié du XX^e siècle, elle s'est étendue en Occident, « à la faveur de la mondialisation, qui a contribué à accéder à des traditions d'autres cultures », précise Antoine Bioy.

L'hypnose pour soigner les troubles neurofonctionnels ?

Certains troubles neurologiques, dits fonctionnels, correspondent à des déficits neurologiques (paralysie d'un membre, troubles du langage, de la mémoire) en l'absence de lésions neuronales observables. À ce jour, ces pathologies ne bénéficient pas de traitements efficaces. Cela pourrait changer, grâce à des travaux publiés en mars 2022 par Esteban Munoz-Musat et ses collègues ! Après avoir induit, via suggestion hypnotique, une surdité transitoire chez une femme en bonne santé, l'équipe a analysé son activité électrique cérébrale grâce à la technique de l'électroencéphalographie (EEG) à haute densité. Les résultats indiquent que la surdité hypnotique est liée à un mécanisme inhibiteur déclenché consciemment par l'individu, qui accepte de suivre la consigne d'induction hypnotique, et mobilisant une région cérébrale dite « cortex cingulaire antérieur ». D'où l'hypothèse selon laquelle les troubles neurologiques fonctionnels seraient liés à un processus d'inhibition auto-suggéré par le patient ; lever cette inhibition par l'hypnose pourrait mettre fin au trouble. Afin de vérifier cette hypothèse, l'équipe s'apprête à lancer une étude chez une trentaine de patients. Les résultats seront disponibles à partir du second semestre 2023.

E. Munoz-Musat et al. *Front Neurosci.*, 17 mars 2022 ; doi : 10.3389/fnins.2022.756651

Esteban Munoz-Musat : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau et de la moelle épinière

De fait, la méditation ne correspond pas à une seule technique mais plutôt à des familles de pratiques : méditation de pleine conscience, méditation de l'amour bienveillant-compassion, méditation transcendantale... La plupart consistent à concentrer l'attention sur un objet : res-

Antoine Lutz : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Jean-Monnet - Saint-Étienne/Université Claude-Bernard - Lyon 1

Inserm. *Évaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose*, 2015 ; inserm.fr/rapport



⬇ Cette statuette en bronze est une des traces archéologiques de méditation découvertes en Inde, dont certaines datent de plus de 2 000 ans avant J.-C.



© Jeff Miller

⬆ Le moine bouddhiste Matthieu Ricard se prépare pour un EEG dans le cadre d'une étude sur les ondes cérébrales au cours d'une séance de méditation. Ce type de démarche entretient un dialogue entre la science et la méditation depuis une trentaine d'années.

montré qu'en fait la méditation ne modifie pas l'intensité de la douleur ressentie, mais notre rapport à la douleur, de manière à la rendre moins dérangeante. Plus prononcée chez les experts, cette régulation du ressenti était associée à une modulation de l'activité d'une région cérébrale, l'insula », explique Antoine Lutz.

À l'avenir, le champ des applications de la méditation pourrait s'élargir à une nouvelle problématique, qui représente un enjeu sanitaire et sociétal majeur dans les sociétés occidentales, confrontées au vieillissement de leurs populations : le mieux vieillir. « Utilisée chez des personnes vieillissantes, nous pensons que la méditation pourrait réduire le stress, la dépression et l'anxiété, connus pour affecter le sommeil, la cognition et la santé mentale, et pour augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Ce faisant, cette technique pourrait préserver le bien-être et retarder, au moins de quelques années, l'apparition de cette pathologie », explique

Gaël Chételat, directrice de recherche Inserm au groupement d'intérêt public Cyceron de Caen, dont l'équipe travaille sur cet axe en collaboration avec celle d'Antoine Lutz.

Lors d'une étude pilote publiée en 2017, les chercheurs caennais et lyonnais ont examiné en neuroimagerie le cerveau de 6 adeptes de la méditation (entre 15 000 et 30 000 heures de pratique) et de 6 non-méditants (groupe contrôle), âgés tous de 65 ans en moyenne. Bingo ! Ils ont observé que comparés aux non-méditants, les méditants présentaient un volume de matière grise et/ou un métabolisme plus important au niveau de deux régions cérébrales connues pour décliner significativement avec l'âge : le cortex frontal cingulaire et l'insula. Cela suggère que la pratique de la méditation pourrait aider à préserver la structure et les fonctions cérébrales du déclin lié à l'âge.

À la suite de ces travaux exploratoires, les neuroscientifiques ont reçu un financement de six millions d'euros par la Commission européenne pour tenter de confirmer ces premiers résultats sur un plus grand nombre de personnes. C'est le projet Silver Santé Study, coordonné par Gaël Chételat et incluant dix équipes de recherche de six pays européens (France, Suisse, Angleterre, Allemagne, Belgique et Espagne). « Lancée en 2016, notre étude vise à évaluer les bienfaits de programmes de méditation, d'apprentissage de l'anglais ou d'éducation à la santé, suivis pendant

piration, bruits environnants, amour de soi et des autres, mantra (son ou mot sans signification). Cela induit progressivement un état de conscience modifié spécifique où la conscience de soi et de son propre corps et celle de l'environnement sont augmentées. Côté recherche, la technique la plus étudiée est sans conteste la méditation de pleine conscience, un programme de méditation laïque et standardisé conçu dès les années 1970 par le biologiste américain Jon Kabat-Zinn à partir des pratiques des moines bouddhistes. Gestion du stress, anxiété, dépression, addictions... lors des trente dernières années, de nombreuses études ont testé l'efficacité de cette approche pour plusieurs troubles. En 2019, des chercheurs de l'université de Wisconsin-Madison, aux États-Unis, ont analysé les résultats de pas moins de 167 travaux publiés sur ce sujet depuis 1992. Ils ont conclu à « des preuves

solides indiquant que des interventions fondées sur la méditation de pleine conscience, correctement conçues et dispensées, peuvent avoir une efficacité comparable à celle de traitements standards pour la dépression, l'anxiété, la douleur et les addictions ». Les scientifiques américains rapportent également des données « en faveur d'applications potentielles aux troubles de l'alimentation, au stress post-traumatique et aux maladies mentales graves [troubles psychotiques, bipolaires..., ndlr.] », mais, soulignent-ils, il s'agit ici de « preuves préliminaires », qui nécessitent donc d'être confirmées.

Méditer en images

En parallèle, des études en imagerie cérébrale ont permis de mesurer l'impact des pratiques de la méditation sur le cerveau. Ainsi il y a une dizaine d'années, Antoine Lutz et son équipe ont utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (qui permet de voir les zones cérébrales actives lors d'une tâche donnée) pour comparer le cerveau de 14 adeptes de longue date de la méditation pleine conscience – cumulant plus de 10 000 heures de pratique – et de 14 novices. Cela, alors que les participants méditaient et se voyaient appliquer un stimulus douloureux, soit une forte température au niveau de l'avant-bras. « Nos résultats ont

Gaël Chételat : unité 1237 Inserm/Université de Caen Normandie, Physiopathologie et imagerie des maladies neurologiques

🔗 J. Wielgosz et al. *Annu Rev Clin Psychol.*, 7 mai 2019 ; doi : 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093423

🔗 A. Lutz et al. *Neuroimage.* 19 septembre 2012 ; doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.09.030

🔗 G. Chételat et al. *Sci Rep.*, 31 août 2017 ; doi : 10.1038/s41598-017-07764-x

🔗 silversantestudy.eu

2 et 18 mois, sur le bien-être et la santé mentale. Cela chez 316 personnes âgées, dont 30 méditants experts et 286 novices, et via l'examen de différents paramètres : qualité du sommeil, taux de certaines hormones dans le sang, activité cérébrale... », détaille Gaël Chételat. Les résultats principaux sont attendus pour l'automne 2022.

Des techniques fantastiques ?

Toutes les techniques fondées sur les états de conscience modifiés, et disponibles à ce jour, ne sont pas aussi anciennes que l'hypnose et la méditation... Quelques-unes sont bien plus récentes et moins connues – et pour cause ! Leurs protocoles peuvent sembler extravagants, et ne suscitent pas facilement l'adhésion et la confiance. Parmi elles : l'EMDR (pour *eye movement desensitization and reprocessing*, soit « désensibilisation et retraitement par mouvements oculaires »). Une approche notamment utilisée dans le trouble de stress post-traumatique (TSPT), une maladie liée à un vécu traumatisant (accident grave, viol, attentat...) et caractérisée par des flash-back à l'origine d'une anxiété sévère, d'insomnie et de dépression.

L'EMDR vise à induire un état de conscience proche de l'hypnose, afin de transformer le souvenir traumatique pour le rendre moins douloureux. En pratique, elle combine un rappel mental, par le patient, du souvenir traumatisant et des « stimulations sensorielles bilatérales alternées » (SSBA). « Il s'agit soit de mouvements oculaires induits en demandant au patient de suivre du regard un objet déplacé devant lui de gauche à droite (stylo, doigt...), soit de sons ou des tapotements (tapping), déclenchés alternativement à droite et à gauche, au niveau des oreilles et des genoux, respectivement. Ces stimulations sont appliquées pendant 20 à 30 secondes », détaille Stéphanie Khalfa, psychologue et chercheuse à Aix-Marseille Université et praticienne EMDR.

C'est en 1987 que la psychologue américaine Francine Shapiro a l'idée de développer cette technique. Selon l'anecdote, en proie à une anxiété liée au diagnostic d'un cancer, elle a constaté la disparition de pensées intrusives après avoir suivi des

→ L'EMDR est efficace dans la prise en charge du trouble de stress post-traumatique chez l'adulte.



© VisioPhanie

« Une seule session d'EMDR a réussi à désensibiliser les souvenirs traumatisants des patients »

yeux, de droite à gauche, des oiseaux qui volaient dans un parc. D'où son idée de tester les effets d'un tel balayage oculaire chez 22 personnes souffrant de souvenirs traumatiques.

Et dès cette première étude, les effets de l'EMDR s'avèrent spectaculaires ! « Une seule session d'EMDR a réussi à désensibiliser les souvenirs traumatisants des patients », lit-on dans l'article qui relate ces travaux.

Depuis, ces premiers résultats ont été confirmés par de nombreux autres. Par exemple, « lors de notre étude Everest, qui a permis de tester cette approche chez 80 personnes souffrant d'un TSPT – et dont les résultats pourraient être publiés avant la fin de l'année 2022 –, au bout de 3 mois, nous avons observé une disparition des signes cliniques chez plus de 50 % des patients », illustre Isabelle Chaudieu, chargée de recherche à l'Inserm et neuropsychiatre au CHU de Montpellier. Pas étonnant, dans ces conditions, que l'EMDR soit recommandée pour le TSPT par l'Organisation mondiale de la santé, la Haute Autorité de santé française ou encore l'Inserm. Mais comment des stimulations sensorielles alternées aussi rudimentaires peuvent-elles soulager un trouble aussi grave ? « Selon nos travaux en neuroimagerie, ces stimuli activent et synchronisent de grands réseaux de neurones localisés dans des structures cérébrales impliquées dans le traitement émotionnel et la mémoire,

comme le précuneus, l'insula et le thalamus. Cela favoriserait la transformation du réseau neuronal qui sous-tend le souvenir traumatique, via l'intégration de nouvelles informations. Par exemple, le fait d'être, désormais, en sécurité », éclaire Stéphanie Khalfa.

En 2019, la psychologue a proposé une nouvelle approche qui ne nécessite pas que le patient ravive son traumatisme en en faisant le récit pendant des heures au risque de déclencher des flash-back... une méthode pénible, pourtant très courante en thérapies du psychotraumatisme. Il s'agit de la thérapie Mosaic, fondée sur l'EMDR et les sensations physiques en général. Celle-ci fait déjà l'objet de plusieurs études.

Entrer en transe très sérieusement

Outre l'EMDR, une autre pratique encore plus récente intrigue chercheurs et patients : la transe cognitive auto-induite, héritée des pratiques traditionnelles chamaniques de Mongolie. Son histoire commence en 2001 quand, lors d'un reportage en Mongolie, l'écrivaine et musicienne Corine Sombroun entre soudainement en transe à l'écoute des sons des tambours, au point de ne plus contrôler ses mouvements. À la suite de cette expérience, lui vient la conviction que cet état

Isabelle Chaudieu : unité 1061 Inserm/Université de Montpellier, Neuropsychiatrie : recherche épidémiologique et clinique

F. Shapiro. *J Trauma Stress*, avril 1989 ; doi : 10.1002/jts.2490020207

S. Khalfa. *Rev Neuropsychol*, octobre-décembre 2019 ; doi : 10.1684/nrp.2019.0522

de conscience modifié est accessible à tous, et pas uniquement aux chamanes. Elle se rapproche alors d'Élie Le Quemener, chargé de recherche à INRAE, et modélise avec lui des séquences de tambour qui permettent d'induire un état de transe. Elle teste ensuite ces « boucles de sons » auprès d'étudiants nantais aventureux. Surprise, la majorité entre en transe... Forte de ce résultat, Corine Sombrun crée alors un protocole standardisé qui permet d'entrer en transe par la seule volonté, sans rituel ni chamane. Ainsi naquit la technique de transe cognitive auto-induite. Mais comment vérifier son efficacité et installer sa scientificité ? Lors de travaux publiés en 2017, le neuropsychiatre canadien Pierre Flor-Henry, du Alberta Hospital, examine l'activité cérébrale de Corine Sombrun en transe, via la technique d'électroencéphalogramme. Et, bingo, il y détecte une modification très nette de l'activité cérébrale avec un passage de dominance de l'hémisphère gauche, impliqué dans la logique et l'analyse, à l'hémisphère droit, lié à l'imagination, à l'intuition et aux rêves ; ce qui indique que cette technique a bien une action spécifique sur le cerveau. Deux ans plus tard, les résultats de cette « étude de cas » sont corroborés par une autre – toujours menée sur le cerveau de Corine Sombrun –, réalisée cette fois par une équipe belge connue pour son expertise au sujet des états de conscience modifiés : celle d'Olivia Gosseries et d'Audrey Vanhaudenhuyse, neuropsychologues et

« La transe cognitive auto-induite pourrait avoir des bénéfices similaires à d'autres techniques. »

chercheuses au CHU et à l'Université de Liège. La transe cognitive auto-induite fait alors l'objet de plusieurs protocoles d'étude en Belgique. Les possibles applications thérapeutiques ? « Elles sont encore méconnues et commencent tout juste à être étudiées rigoureusement. Mais comme cette transe produit un état de conscience modifié, nous soupçonnons qu'elle pourrait avoir des bénéfices similaires à d'autres techniques telles que l'hypnose ou la méditation : diminution de la douleur, de la dépression... », indique Audrey Vanhaudenhuyse.

Avec Charlotte Grégoire, Nolwenn Marie et d'autres collègues liégeois, la neuropsychologue a lancé un important projet en 2021 : une large étude prévue auprès de 160 patients atteint d'un cancer, qui vise à évaluer les possibles bénéfices d'un an de pratique régulière de transe cognitive auto-induite, d'hypnose ou de méditation. « S'il ressort que la transe cognitive auto-induite améliore significativement la qualité de vie, en diminuant la douleur, la détresse émotionnelle, la fatigue ou les troubles du sommeil, elle pourrait être proposée pour faire face à ce type de symptômes, en cas de cancer par exemple », anticipe la chercheuse. Les premiers résultats sont attendus pour 2024.

Stimuler pour moduler

À l'avenir, grâce à l'essor récent de la recherche dans ce domaine, l'éventail des thérapies qui agissent sur la conscience pourrait encore s'élargir. Une des idées les plus auda-

cieuses explorées actuellement vise à stimuler le cerveau... pour « réveiller » la conscience de patients en état végétatif ou en état de conscience minimale. Pour y arriver, l'équipe de **Béchir Jarraya**, neurologue et chercheur au sein de l'unité Neuroimagerie cognitive, parie sur la technique de stimulation cérébrale profonde, ou DBS (de l'anglais *deep brain stimulation*). Déjà utilisée en dernier recours contre les tremblements liés à la maladie de Parkinson, cette approche consiste à implanter, chirurgicalement, des électrodes au cœur du cerveau, afin de délivrer un courant électrique de faible intensité capable de stimuler des groupes précis de neurones. Lors de travaux rapportés en mars 2022, les chercheurs ont montré pour la première fois, chez un singe, que cette technique peut effectivement rétablir une conscience altérée. En pratique, ils ont plongé l'animal dans un coma artificiel en lui administrant une anesthésie générale profonde. Puis, ils ont stimulé une structure nichée au cœur de son cerveau, le thalamus, connu pour intégrer l'information venant de plusieurs autres régions cérébrales. Le tout avec un espoir : rétablir des communications qui auraient pu être altérées entre le thalamus et le cortex, la couche de substance grise à la surface du cerveau, responsable des fonctions les plus élevées (cognition, mémoire...). Observation étonnante : le macaque – bien qu'inconscient – a ouvert les yeux, repris une respiration spontanée, et même remué les bras et les jambes spontanément ! Le réveil de certaines de ses facultés a été confirmé par deux techniques d'analyse de l'activité cérébrale (IRMf et EEG). Une fois le courant coupé, l'animal a aussitôt replongé dans un état de sédation profonde. Désormais, l'équipe réfléchit à un projet qui viserait à vérifier ces résultats chez des humains avec une conscience altérée. « J'espère qu'une telle étude pourra être lancée d'ici 3 ans », précise Béchir Jarraya.

À l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, l'équipe de Lionel Naccache espère aussi matérialiser la possibilité de réveiller un grand nombre de patients avec une conscience « éteinte », en stimulant leur cerveau. Lui et

⬇ La transe, élément central du chamanisme mongol, est aujourd'hui un véritable sujet d'étude.



© Piers Jungthipkietkiet/Alamy/Alamy Stock

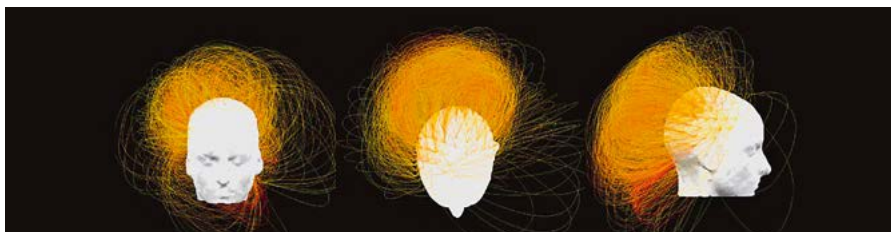
Béchir Jarraya : unité 992 Inserm/CEA/Université Paris-Saclay

🔗 P. Flor-Henry *et al.* *Cogent Psychol.*, 24 avril 2017 ; doi : 10.1080/23311908.2017.1313522

🔗 O. Gosseries *et al.* *Clin Neurophysiol.*, 27 novembre 2019 ; doi : 10.1016/j.clinph.2019.11.011

🔗 C. Grégoire *et al.* *Front Psychol.*, 10 février 2022 ; doi : 10.3389/fpsyg.2022.807741

🔗 J. Tasserie *et al.* *Sci Adv.*, 18 mars 2022 ; doi : 10.1126/sciadv.ab15547



⬇ Réponse à la stimulation par stimulation électrique transcrânienne en courant continu, qui permet de mesurer la connectivité fonctionnelle à longue distance entre les régions préfrontales et pariétales (chaque « cheveu » représente une paire d'électrodes)

© 2020, B. Hermann et al.

ses collègues misent sur une autre approche : la stimulation électrique transcrânienne en courant continu, ou tDCS (pour *transcranial direct current stimulation*), dans laquelle les électrodes de stimulation cérébrale sont posées cette fois sur le cuir chevelu – et non à l'intérieur du cerveau. Dès 2014, plusieurs études ont montré que cette technique peut améliorer des consciences altérées. Problème : elle n'est pas efficace chez tous les patients, ni à chaque tentative. « *Nous devons tenter de comprendre pourquoi il existe une telle variabilité dans l'effet produit. Cela, afin d'améliorer la technique, ou de mieux sélectionner les patients qui peuvent en bénéficier* », souligne Bertrand Hermann, ancien doctorant de l'équipe de Lionel Naccache. En 2020, lui et ses collègues ont rapporté des résultats éclairants. « *Prises ensemble, nos données – en faveur d'un effet réel de la tDCS – indiquent qu'il faut peut-être personnaliser cette approche à l'anatomie du cerveau de chaque patient, qui peut être très altéré après un accident grave. Cela, en variant le nombre d'électrodes, leur positionnement et/ou l'intensité du courant administré* », développe le neurologue.

Lors de travaux prépubliés en ligne en mai 2022, et menés chez des volontaires faisant la sieste, l'équipe de **Delphine Oudiette** (également à l'Institut du cerveau) a d'ailleurs détecté l'existence de « petites fenêtres de réactivité à l'environnement » pendant le sommeil. « *Si nous parvenons à repérer ces petites fenêtres chez les personnes dans le coma ou en état végétatif, on pourrait imaginer augmenter la durée de ces phénomènes et potentiellement restaurer plus rapidement la conscience* », évoque la chercheuse.

Les psychédéliques, c'est pas automatique

À l'avenir, l'arsenal thérapeutique contre les troubles mentaux pourrait s'étoffer d'un autre type de thérapies en vue de moduler

l'esprit : les psychothérapies augmentées, qui associent la psychothérapie classique (par la parole) avec la prise... de psychédéliques ! « *L'idée est d'accroître les bénéfices de la première, via les effets des seconds* », éclaire Lucie Berkovitch, psychiatre et chercheuse postdoctorale à la faculté de médecine de l'Université de Yale aux États-Unis, spécialiste de ces substances.

Illicite en France, cette famille de psychotropes – des molécules capables d'agir sur le cerveau – regroupe différents composés naturels ou synthétiques, dont la psilocybine des champignons hallucinogènes du genre *Psilocybe*, la DMT (N, N-diméthyltryptamine) extraite de la plante sud-américaine chacruna (*Psychotria viridis*) ou encore le LSD (acide lysergique diéthylamide), un composé synthétique. Connus pour induire des « expériences psychédéliques » caractérisées par une distorsion perceptive, qui peut aller jusqu'à des hallucinations, « *ils modulent la façon dont on se représente le monde extérieur et notre monde intérieur, et donc la conscience de soi et de l'environnement. Selon une hypothèse encore débattue, ils pourraient même accroître la capacité à percevoir des informations, et donc la conscience* », explique Lucie Berkovitch.

⬇ *Psilocybe Cubensis* est le champignon hallucinogène le plus consommé dans le monde.



© iStockphoto/Alamy

Comme pour l'hypnose, la méditation et les autres thérapies centrées sur la conscience, le recours aux psychédéliques n'est pas nouveau : certains (psilocybine, ayahuasca...) sont utilisés depuis des millénaires dans des rites religieux ou mystiques, dans certaines sociétés d'Amérique du Sud et d'Afrique. Quant à la recherche, elle s'y est fortement intéressée dès les années 1950 et 1960, surtout en Amérique du Nord, avant de s'en éloigner – notamment à cause de l'interdiction de ces substances en 1971. Cependant, la réglementation concernant leur utilisation en recherche change progressivement, et le domaine connaît un regain d'intérêt sans précédent. Lors des vingt dernières années, plusieurs travaux ont indiqué que les psychédéliques pourraient soulager différents troubles résistants aux traitements. Ainsi, lors d'une revue de la littérature publiée en 2021, Lucie Berkovitch et ses collègues ont examiné les résultats de 25 études parues entre 1990 et 2020, qui ont évalué différents psychédéliques contre plusieurs troubles psychiatriques : anxiété, dépression, addictions, syndromes anxio-dépressifs liés à la fin de vie...* Selon les chercheurs, ces substances constituent « *des thérapeutiques prometteuses, d'efficacité rapide* », avec des bénéfices pouvant durer « *plusieurs mois après une prise unique* ». Leur mécanisme d'action ? « *Les psychédéliques agissent sur des récepteurs à la sérotonine. Cela module l'activité et la connectivité cérébrales, notamment au niveau des neurones pyramidaux impliqués dans la prise de conscience. En matière de ressenti, cet état modifié de conscience est l'occasion d'un changement radical de perspective qui permet un apaisement* », répond Lucie Berkovitch.

Reste que ce mécanisme doit être confirmé et précisé, et que l'efficacité des psychédéliques doit être validée via des essais cliniques en double aveugle et randomisés. C'est-à-

* voir Magazine de l'Inserm n° 52, C'est notre santé « Santé mentale. Thérapies psychédéliques : une panacée ? », p. 12-13

Delphine Oudiette : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université

⬇ A. Thibaut et al. *Neurology*, 1^{er} avril 2014 ; doi : 10.1212/WNL.0000000000000260

⬇ B. Hermann et al. *Sci Rep.*, 9 mars 2020 ; doi : 10.1038/s41598-020-61180-2

⬇ B. Türker et al. *BioRxiv*, 5 mai 2022 ; doi : 10.1101/2022.05.04.490484

⬇ L. Berkovitch et al. *Encephale*, 20 avril 2021 ; doi : 10.1016/j.encep.2020.12.002



↑ Le témezcal (« maison de chaleur » en nahuatl) est une expérience chamannique de tradition maya qui consiste à méditer dans un sauna.

©Aldabe Struck

dire dans lesquels les patients reçoivent au hasard soit le traitement, soit un placebo, sans que ni eux, ni leurs soignants, n'en connaissent la nature. Ces études devront également inclure 100 patients au minimum – ce qui n'est pas le cas de la grande majorité des essais réalisés jusqu'ici. Fin 2021, **Luc Mallet**, psychiatre au CHU Henri-Mondor à Créteil, et ses collègues ont entamé une étude qui remplit quasiment toutes ces conditions. Baptisé Adely LSD, « ce projet comprend un essai randomisé, en double aveugle, qui inclura au moins 210 patients qui seront suivis pendant 6 mois dans 8 services d'addictologie d'Île-de-France. Coordonné par Florence Vorspan, addictologue à l'hôpital Fernand-Widal à Paris, cet essai évaluera les possibles bénéfices

du LSD contre la dépendance alcoolique. Cela, via une approche translationnelle, qui combine l'essai clinique susmentionné et des études chez des rongeurs, menées par les équipes de **Mickaël Naassila** à l'université de Picardie Jules-Verne et d'**Éric Burguière** à l'Institut du cerveau », décrit Luc Mallet. Le projet devrait durer 2 ans. Avec, à l'horizon, la possibilité de mieux cerner un biais inhérent aux techniques qui visent à modifier les états de conscience : leur efficacité dépend considérablement du niveau d'engagement du patient (surtout si le traitement demande une grande implication émotionnelle), et de la relation avec le thérapeute.

Divaguer en toute sécurité ?

Ainsi, la recherche sur la conscience et les thérapies qui visent à soigner en « manipulant » cette propriété mentale s'accélère. Cependant, à mesure que s'accumulent les résultats sur le potentiel thérapeutique de ces approches, la question de leur sécurité devient plus prégnante. C'est ce qu'illustre le rapport *Évaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose* de l'Inserm publié en 2015 ; il souligne que si « les études [concernant l'hypnose] sont rassurantes [...], il faut toutefois être vigilant sur les dérives éthiques que les techniques de suggestion peuvent entraîner ».

De fait, selon la Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires (Miviludes), le domaine des méde-

cines alternatives – auquel appartiennent les thérapies fondées sur la modulation de la conscience – est fortement exposé au risque de dérives sectaires, à savoir de « mise en œuvre, par un groupe organisé ou par un individu isolé, de pressions ou de techniques ayant pour but de créer, de maintenir ou d'exploiter chez une personne un état de sujétion psychologique ou physique, la privant d'une partie de son libre arbitre ». * Or, sous une telle emprise, le danger est grand de se voir soutirer une somme importante d'argent, de subir des violences sexuelles, de rompre les liens avec ses proches mais aussi de diminuer drastiquement ses chances de guérison, du fait de l'abandon de traitements éprouvés. On risque également de mettre en danger les autres en cas de refus, par exemple, de la vaccination, si le discours sectaire se révèle aussi anti-vaccins. « Dans le champ des médecines alternatives, le risque de dérives sectaires est majoré : en plus d'être mal évaluées, voire pas du tout, ces approches ne sont pas réglementées, ni standardisées. Résultat, n'importe qui peut se prétendre thérapeute et appliquer des idées ou protocoles de soin plus ou moins fantaisistes. Ce qui accroît le risque d'emprise », souligne **Bruno Falissard**, psychiatre et directeur du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif. Pour réduire ces dangers, une solution est d'intégrer les approches centrées sur la conscience aux parcours médicaux classiques. Or, ceci implique de démontrer rigoureusement, au préalable, leur efficacité pour des indications précises. Intensifier la recherche sur la conscience et les techniques pour la moduler sera crucial, non seulement pour lever le voile sur le potentiel – parfois ignoré, parfois surestimé – de ces approches, mais aussi pour garantir la sécurité des personnes en situation de vulnérabilité. C'est la condition *sine qua non* pour laisser, enfin, notre esprit divaguer à bon escient. ■

* voir *Magazine de l'Inserm* n° 53, À la Une « Dérives sectaires en santé. Une période de crise ? », p. 4-5

Luc Mallet, Éric Burguière : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, ICM, équipe Neurophysiologie des comportements répétitifs

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

Bruno Falissard : unité 1018 Inserm/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris-Saclay

Un hallucinogène dans la toundra sibérienne

Au cours de l'été 2019, dans le cadre de sa thèse au Laboratoire d'anthropologie sociale du Collège de France à Paris, Amélie Barbier s'est rendue aux confins de l'Extrême-Orient russe, dans le village de Tymlat, pour étudier l'usage d'un champignon hallucinogène non encore évalué par la recherche, mais utilisé depuis des siècles dans cette région pour soigner l'esprit : le *v'apaq*, ou amanite tue-mouches. « Là-bas, cet hallucinogène est ingéré pour augmenter l'imagerie mentale, les expériences sensorielles, dans le but d'entrer en relation avec des défunts et d'inspirer des mélodies. Ainsi, il peut avoir des effets bénéfiques sur les

émotions », relève l'anthropologue. De quoi soulager des angoisses et améliorer le bien-être. Le hic : à une certaine dose ce champignon est neurotoxique...

↳ A Barbier. *Terrain*, 8 novembre 2021 ; doi : 10.4000/terrain.22467

↓ Chasseur de *v'apaq* dans la toundra en août 2019



© Amélie Barbier

MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

DE CHAIR
ET D'OS

Jouets, pièces informatiques, prothèses, porte-crayons... Les imprimantes 3D donnent vie aux concepts issus de l'imaginaire ou de la vie courante. Et désormais, aux organes humains ! Selon des procédés qui auraient peut-être enthousiasmé le docteur Frankenstein, l'ingénierie tissulaire permet d'imprimer et de recréer fidèlement des tissus biologiques vivants en trois dimensions, dans l'optique de faire pousser des greffons sur mesure. Bien que les technologies aient nettement progressé au cours des dernières années, la bioimpression est encore dans son enfance : reproduire l'aspect des organes de façon très convaincante est désormais possible, mais les intégrer durablement dans un organisme hôte, pas encore. Pour la plupart, ces organoïdes se cantonnent au rôle d'outil de recherche et apportent des connaissances toujours plus approfondies sur le fonctionnement du corps humain et des maladies. Ils se font aussi le support de tests thérapeutiques au profit de l'évaluation médicale. Pour autant, des tissus imprimés ont déjà été implantés avec succès chez l'animal et l'humain : l'unité **TONIC**, pour Toulouse neuroimaging center, développe différentes techniques de biofabrication d'organes humains ex vivo. Les chercheurs ont entre autres développé, imprimé et greffé, en collaboration avec des chirurgiens, une alternative à la greffe osseuse autologue.





ToNIC - unité 1214 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Toulouse neuroimaging center

tonic.inserm.fr



Aujourd'hui, lorsqu'un os est endommagé par un traumatisme ou une tumeur, et nécessite une ablation, les chirurgiens le remplacent par un fragment osseux prélevé au niveau de la hanche ou du péroné. Mais cette technique n'est pas optimale, avec des conséquences souvent invalidantes qui réduisent les mouvements du patient, privé d'un os. Pierre Layrolle et son équipe ont développé une alternative moins invasive. Ils impriment sur mesure des morceaux d'os parfaitement adaptés à la morphologie des patients pour la reconstruction de grands défauts osseux.



L'unité ToNIC sait segmenter et convertir des images médicales de n'importe quel organe en fichier de stéréolithographie, c'est-à-dire prototypé pour l'impression en 3D. Les chercheurs peuvent ainsi fabriquer des guides sur mesure pour les chirurgies, et des biomatériaux anatomiques quasiment identiques à la partie du corps à reconstruire.

L'unité est équipée de trois technologies d'impression 3D :

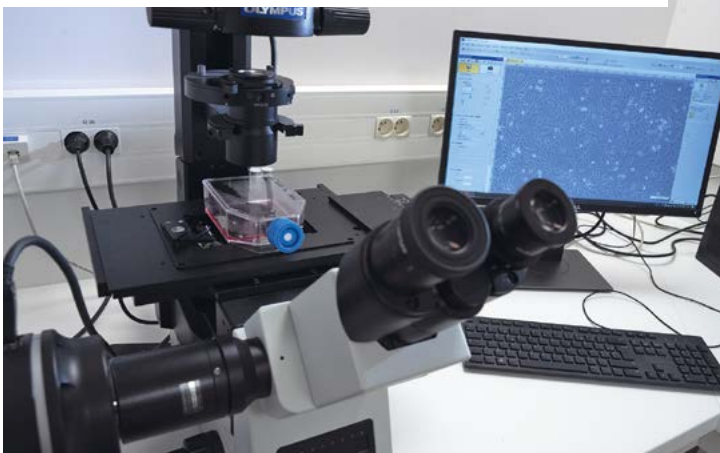
des imprimantes FMD (*fused deposition modeling*) classiques utilisées pour imprimer des organes en plastique à l'échelle, mais également deux types d'imprimantes biologiques. La première utilise la lumière bleue pour polymériser un hydrogel biocompatible, qui contient les cellules humaines, et se rigidifie après impression. L'autre permet de former un organe complexe couche par couche.



Pour finaliser la transformation en os, différentes cellules souches sontensemencées sur le biomatériau auquel elles adhèrent. Elles sont essentielles à la reconstruction des tissus humains et à la régénération en os : sans elles, le biomatériau 3D reste inerte. Pour chaque type de cellules souches utilisé, différents tissus humains peuvent être biofabriqués. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques se différencient en ostéoblastes, qui produisent la matrice osseuse, tandis que la vascularisation est assurée par des cellules endothéliales.

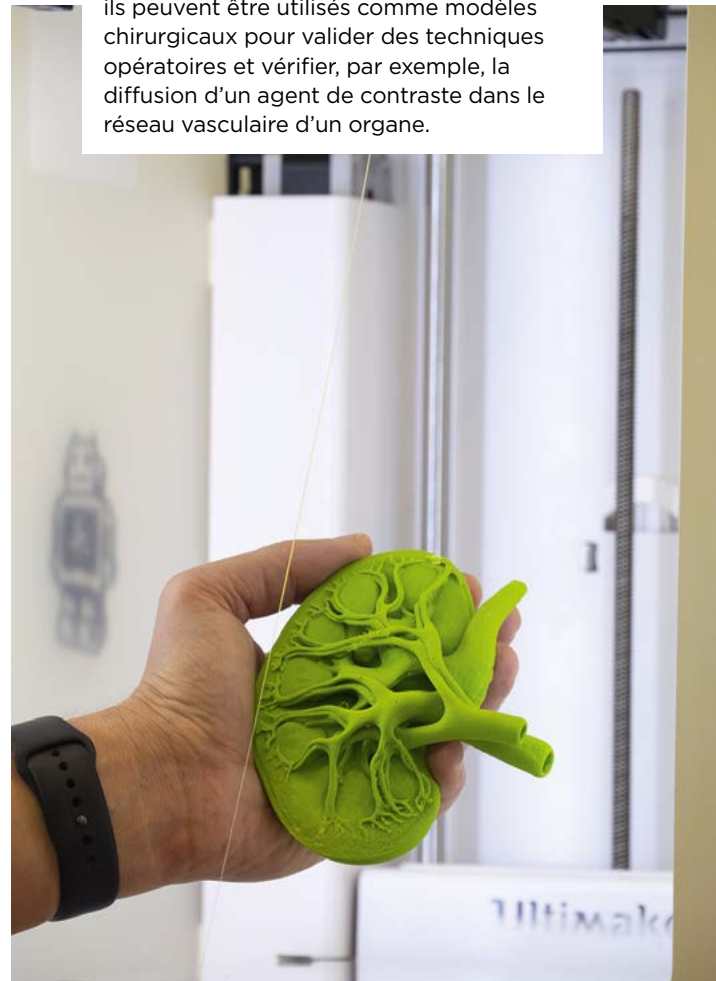
L'encre utilisée pour l'impression des fragments osseux est composée d'un phosphate de calcium analogue au minéral osseux ;

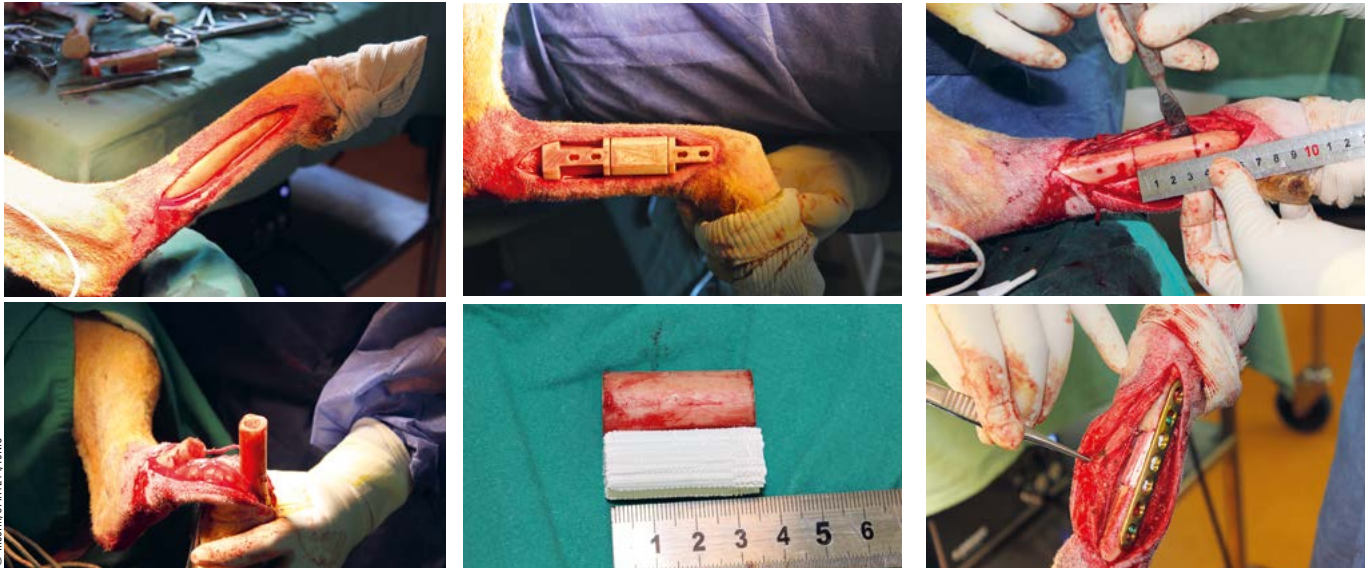
il ressemble à une pâte de dentifrice et durcit par hydrolyse, comme le plâtre. Les biomatériaux 3D sont construits avec une porosité interne qui permet de « planter » des cellules souches et de guider la cicatrisation, ce qui garantit une repousse osseuse optimale.



Pierre Layrolle et son équipe utilisent également les images médicales prises par IRM pour en faire des impressions 3D en polymères réalistes et personnalisées.

Bien que ces objets ne soient pas des tissus vivants, ils peuvent être utilisés comme modèles chirurgicaux pour valider des techniques opératoires et vérifier, par exemple, la diffusion d'un agent de contraste dans le réseau vasculaire d'un organe.





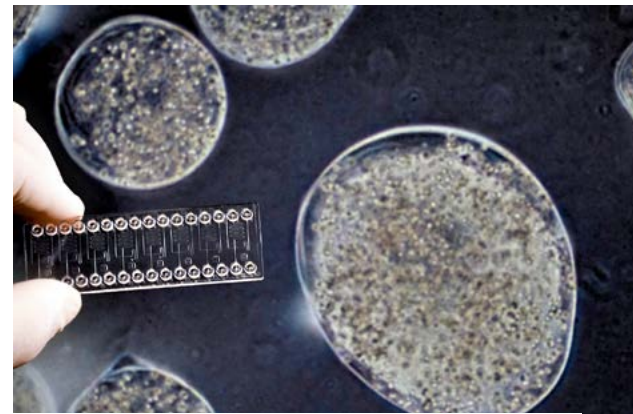
© Inserm/UMR1214/InNIC

Le biomatériau imprimé est chirurgicalement implanté à l'endroit souhaité ; ici, le métatarse d'une brebis. Pour vitaliser et accélérer la régénération du tissu, un vaisseau est détourné et placé à l'intérieur du biomatériau. En quelques semaines, la bioimpression 3D se transforme en tissu osseux et remplace l'os réséqué. Pour le moment, ces travaux restent au stade préclinique mais des études pour évaluer la sécurité et l'efficacité de cette procédure chez l'humain sont en cours.



Outre l'impression d'organes, le grand défi de la bioimpression médicale est de fournir un support plus réaliste à la science pour mieux comprendre le vivant.

En effet les cultures cellulaires classiques en 2D ne prennent pas en compte l'organisation des cellules entre elles : une partie de l'information est perdue. La culture cellulaire en 3D permet de recréer les conditions des différents microenvironnements cellulaires rencontrés dans le corps, et de faire de meilleures prédictions grâce aux modèles in vitro.



On ne sait pas encore imprimer les cellules une par une.

En revanche, il est possible de cultiver des gels à base de cellules vivantes qui serviront à construire des tissus spécifiques. Pierre Layrolle développe actuellement une encre super concentrée en cellules souches neurales, encapsulées dans des billes. Elle permet de fabriquer des organoïdes de cerveau à l'échelle millimétrique.



© Inserm/UMR1214/InNIC

Ce modèle de mini-cerveau ultra réaliste et fonctionnel possède des marqueurs spécifiques des neurones, des axones – les prolongements des cellules nerveuses – et de la vascularisation. Il émet même une activité électrique équivalente à celui d'un fœtus de quelques semaines ! À la différence des organoïdes réalisés jusqu'ici, ceux-ci possèdent une organisation spatiale bien structurée, peuvent être reproduits à l'identique et conservés plusieurs semaines en culture. Loin d'être des cerveaux humains, ils permettront de mieux comprendre le développement et les rouages fonctionnels du cerveau, mais aussi de tester l'action de candidats médicaments. À mi-chemin entre modèles in vivo et cultures de cellules in vitro, ce sont des outils prometteurs qui prendront une place cruciale dans la recherche de demain.

IMMUNITÉ

Créateur d'anticorps sur mesure

Les anticorps sont un outil central dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre les cancers. Mabqi, une spin-off de l'Inserm créée en 2017, en conçoit désormais sur mesure pour le compte d'entreprises biopharmaceutiques. Mais la société s'attelle également au développement de molécules anticancéreuses pour ses propres recherches.

Les anticorps sont des protéines spécifiques produites par l'un de nos types de cellules immunitaires, les lymphocytes B. Ils ont pour rôle de s'attacher à des cibles, comme des virus, des bactéries ou des cellules tumorales, afin que notre système immunitaire les identifie et les élimine impitoyablement. Découverts il y a plus d'un siècle par les physiologistes Jules Héricourt et Charles Richet en France, et Emil Adolf von Behring en Allemagne, plus d'une centaine d'anticorps sont aujourd'hui utilisés en immunothérapie : chacun d'entre eux est spécifique d'une cible particulière. Aujourd'hui, des entreprises se sont même spécialisées dans l'identification de nouveaux anticorps humains qui répondent à des cahiers des charges précis (ciblage d'une cellule, robustesse, facilité de production...), et dont le potentiel pourrait guider le développement de nouveaux médicaments. C'est le cas de Mabqi, une spin-off de l'Inserm créée en 2017 par une poignée de chercheurs, parmi lesquels le pharmacologue **Pierre Martineau**, directeur de recherche Inserm. Ce dernier, que nous avons rencontré avec Sylvain Yon,

Pierre Martineau : unité 1194 Inserm/Centre de lutte contre le cancer/Institut du cancer de Montpellier/Université de Montpellier, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, équipe Criblage fonctionnel et ciblage du cancer



➡ Amplification de l'ADN in vitro par PCR pour produire des clones d'un segment spécifique de l'ADN

© Inserm/François Guéret

directeur général de la société, n'a pourtant pas cru dès le départ au potentiel de cette démarche entrepreneuriale, fortement liée à ses travaux académiques.

À la recherche de sa voie

Diplômé de Polytechnique en 1985, Pierre Martineau n'est cependant pas un fervent de l'école. « Je n'ai intégré l'X que parce que j'hésitais sur le choix du domaine où m'investir », raconte le scientifique. Il opte finalement pour la biotechnologie en réalisant sa thèse de microbiologie à l'institut Pasteur à Paris. Durant cette période, il découvre l'immunologie. Son intérêt pour le sujet le pousse à rejoindre en 1994 le laboratoire de Grégory Winter à Cambridge, pionnier dans l'ingénierie des anticorps monoclonaux – c'est-à-dire produits par une même lignée de lymphocytes B. Pierre Martineau y

mène son stage postdoctoral où il participe aux recherches autour des technologies de production des anticorps thérapeutiques [sir Grégory Winter obtiendra le prix Nobel de chimie en 2018 pour ces réalisations, ndlr]. « Je travaillais sur des aspects fondamentaux, à savoir la stabilité de fragments d'anticorps dans des milieux non physiologiques. À l'époque, nous ne nous intéressions pas du tout aux possibles applications thérapeutiques », précise le chercheur. Il s'imprègne cependant des technologies de production des anticorps. En 1997 il rentre en France, puis pose ses valises à Montpellier un an plus tard en tant que chercheur Inserm, au sein du laboratoire dirigé par Bernard Pau. L'objectif ? Poursuivre ses travaux sur l'ingénierie des anticorps et des protéines... toujours sans la moindre ambition liée au soin.

➡ L'équipe de la société montpelliéraine Mabqi, spécialisée dans la découverte d'anticorps monoclonaux humains



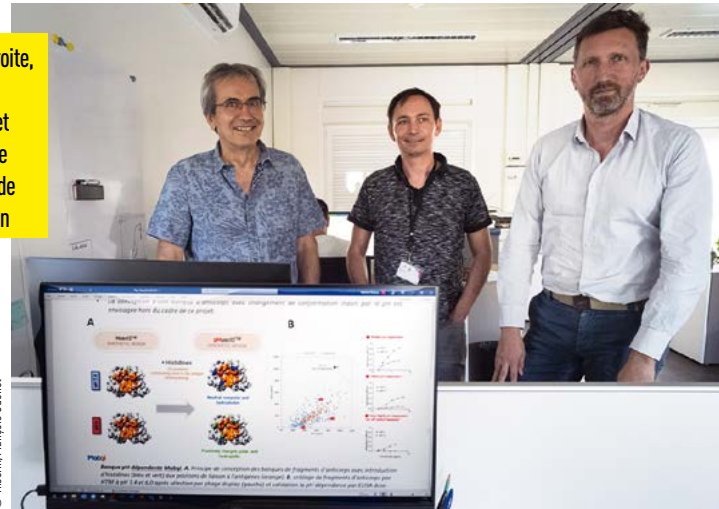
© Inserm/François Guéret

Celle-ci émerge en 2010 via la création de l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier (IRCM). En 2011, l'équipe participe à la création du laboratoire d'excellence Mabimprove. Rassemblant 25 autres équipes à Tour et à Montpellier qui travaillent au développement des anticorps thérapeutiques, elle octroie au chercheur un formidable réseau de compétences, dont il peut s'inspirer. Trois ans plus tard, sous l'impulsion de Bruno Robert, chercheur spécialiste des anticorps dans une autre équipe de l'IRCM, Inserm Transfert contacte le chercheur : « Ils souhaitent développer des anticorps à destination de laboratoires Inserm dont les projets impliquaient l'utilisation de ces protéines, mais qui ne disposaient pas de la technologie nécessaire pour les identifier [à savoir le *phage display*, technique in vitro utilisant des bactériophages[∴], ndlr.]. Un des tout premiers anticorps développé et breveté était dirigé contre le récepteur de l'orexine de type 1, impliqué dans les cancers digestifs, pour le laboratoire du directeur de recherche Inserm **Alain Couvineau**, à Paris ». Une plateforme académique, GenAc, est alors créée et localisée à l'IRCM. Fonctionnant de manière très étroite avec l'équipe de Pierre Martineau, elle bénéficie également des compétences du chercheur Inserm **Bruno Robert**, qui intègre l'équipe en 2015, en matière de validation des anticorps sur le modèle animal. À partir de ses banques d'anticorps humains, GenAc est capable de sélectionner les fragments d'anticorps qui ciblent un antigène d'intérêt du laboratoire commanditaire. Le service rendu par GenAc aux académiques suscite le plus vif intérêt des industriels... auxquels la plateforme publique n'était pas destinée. L'idée de créer une structure commercialisant ce service auprès des laboratoires privés est alors sur les rails.

Au service des entreprises

« Personnellement, je n'y croyais pas vraiment, avoue, rieur, Pierre Martineau. Je ne voyais pas quel modèle d'affaires nous pouvions mettre en place. Puis je me suis dit qu'en l'absence de risque financier, il fallait tenter quelque chose. » Et pour cause, le modèle envisagé est une société fournissant un service aux entreprises, qui paient un prix couvrant les coûts de développement. Convaincu, le chercheur, accompagné de Bruno Robert, Bernard Pau et trois autres scientifiques créent Mabqi en septembre 2017. L'activité démarre réellement au printemps

➔ De gauche à droite, les cofondateurs Pierre Martineau et Gautier Robin, et le directeur général de Mabqi, Sylvain Yon



© Inserm/François Guénet

2018, notamment grâce à l'arrivée de Sylvain Yon, serial entrepreneur dans le domaine des biotechs.

« L'activité de Mabqi est d'identifier un anticorps qui vise une cible et possède des caractéristiques précises, comme pénétrer dans la cellule ou avoir un effet antagoniste[∴] », indique Sylvain Yon. Et Pierre Martineau d'ajouter : « Nous livrons ainsi une séquence d'acides aminés qui compose l'anticorps et répond à un cahier des charges (cible visée, inhibition ou activation de réactions cellulaires, mode de production...) établi par le client. Ensuite, ce dernier peut éventuellement la protéger par un brevet, puis produire l'anticorps en grandes quantités. » En quelques mois, l'entreprise s'est fait connaître sur le marché, notamment par la qualité des anticorps conçus, comme leur robustesse ou la facilité à les produire en masse. En 2020, la *spin-off* comptait ainsi six salariés... Aujourd'hui, ils sont seize. Cette année-là, les fondateurs de Mabqi ont aussi décidé de lancer « le deuxième étage de la fusée », à savoir développer des anticorps thérapeutiques pour lesquels l'entreprise engagerait ses propres recherches en vue d'en faire des médicaments. « Notre environnement académique est l'oncologie. De fait, nous envisageons des anticorps visant des tumeurs », expose le dirigeant qui ne nous révélera pas les cancers concernés par sa stratégie. Les premières cibles thérapeutiques que visent Mabqi devraient être rendues publiques en juin 2023, lors du BIO, le congrès international de biotechnologie qui se tiendra à San Diego. Le rendez-vous est pris.

Pascal Nguyen

∴ **Bactériophage (ou phage)**. Virus infectant des bactéries

∴ **Effet antagoniste**. L'anticorps bloque ou diminue l'effet physiologique de la cellule ciblée

Alain Couvineau : unité 1149 Inserm/CNRS/Université de Paris, Centre de recherche sur l'inflammation

Bruno Robert : unité 1194 Inserm/Centre de lutte contre le cancer/ Institut du cancer de Montpellier/Université de Montpellier, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, équipe Criblage fonctionnel et ciblage du cancer

RETOUR SUR...

Orixha a le vent en poupe

Créée en 2018, la *spin-off* Orixha a mis au point un dispositif médical fondé sur la ventilation liquidienne des poumons. Il permet d'abaisser la température du corps à 33 °C en 30 minutes, contre 4 heures avec les techniques conventionnelles. Ce délai raccourci octroie de meilleures chances de survie aux victimes réanimées après un arrêt cardiaque. Nous avons rencontré l'équipe début 2020*. Depuis, elle a validé la performance et la sécurité de son prototype in vivo. Fin 2021, elle réalise une levée de fonds de deux millions d'euros pour le lancement de son essai clinique dont les résultats sont attendus en 2023. En mars dernier, elle a remporté le prix de l'Innovation lors de Medi'Nov, organisée par Lyonbiopôle.

* voir S&S n° 46, *Entreprendre* « Sauver des vies avec la ventilation liquide », p. 40-41

Prescriptions

Donne-t-on trop de médicaments aux enfants ?

En 2013, le rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France constatait le caractère inapproprié de très nombreuses prescriptions médicamenteuses. Il proposait de remédier à ce « dérapage » massif par le recueil et l'analyse des données de santé nationales, par des programmes de surveillance ciblés, et par une meilleure information des professionnels de santé et du grand public. Récemment, des chercheurs et médecins français ont pointé l'important excès, en France, de prescriptions pédiatriques, notamment d'antibiotiques et de corticoïdes, par rapport à des pays de niveau économique équivalent. Pourquoi ces disparités et à quoi sont-elles dues ? Y aurait-il contradiction entre la liberté de prescrire, âprement défendue par le corps médical français, et la nécessité de protéger la santé publique des enfants ? Quels sont les leviers d'action possibles ? Deux médecins-chercheurs et une sociologue de la santé nous livrent leur analyse.

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

📄 M. Taine et al. *JAMA Netw Open.*, 25 avril 2022 ; doi : 10.1001/jamanetworkopen.2022.5964

Marion Taine

pédiatre et chercheuse au groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE et au Cress (unité 1153 Inserm/INRAE/Université de Paris/Université Sorbonne Paris Nord)



©Coll. privée

OUI

Deux publications récentes ont confirmé le constat de prescriptions médicamenteuses ambulatoires excessives et inappropriées en France chez les enfants et les adolescents ;

ceux-ci sont pourtant vulnérables à leurs effets indésirables en raison de l'immaturité de leur organisme en développement.

À partir du Système national des données de santé, la fréquence de ces prescriptions pédiatriques a été calculée en 2018-2019 et comparée avec celle de 2010-2011, puis à celle de dix autres pays de niveau économique similaire. Il en ressort qu'en France, les moins de 18 ans étaient 108 fois plus susceptibles qu'au Danemark de recevoir une prescription de corticoïdes oraux, souvent établie de façon inappropriée pour des affections ORL banales, et 5 fois plus de recevoir une prescription d'antibiotiques qu'aux Pays-Bas. En 2018-2019, 57 % des moins de 6 ans et 41 % des moins de 18 ans ont eu au moins une prescription d'antibiotique par an en France, le plus souvent inadaptée, pour des affections virales. Cette fréquence a toutefois diminué de 12 % en 10 ans pour les antibiotiques à large spectre d'action, favorisant l'émergence de bactéries antibiorésistantes. Une telle décroissance s'explique en partie par de nouvelles recommandations sur la prise en charge des infections respiratoires hautes en pédiatrie et la rémunération sur objectifs de santé publique¹. Elle nécessite d'être poursuivie pour atteindre les taux des pays d'Europe qui ont le plus réduit les prescriptions inadéquates. Quant aux corticoïdes oraux, malgré leurs effets indésirables connus, plus d'un tiers des moins de 6 ans et 21 % des moins de 18 ans en ont eu au moins une prescription chaque année en France, sans évolution notable entre 2010 et 2019. Une meilleure compréhension des déterminants de ces prescriptions excessives permettrait de mettre en place des campagnes d'information de la population et des formations ciblées destinées aux médecins.

¹ **Rémunération sur objectifs de santé publique.** Créé en 2011, ce système de rémunération forfaitaire annuel s'ajoute à la rémunération à l'acte et incite les médecins traitants libéraux et conventionnés à respecter des directives de santé publique

Behrouz Kassai

professeur de pharmacologie,
médecin-chercheur en
pharmacologie infantile (CIC 1407
Inserm/Hospices civils de Lyon/
Université Claude-Bernard-
Lyon-1)



©Coll. privée

Laura Duprat

sociologue de la santé, chercheuse
associée au Cermes 3 (unité 988
Inserm/EHES/Université de Paris),
chargée d'études à l'Observatoire
français des drogues et
des tendances
addictives



©Emmanuel Steinitz

**OUI
MAIS**

Beaucoup de médicaments sont prescrits sans autorisation spécifique de mise sur le marché (AMM), avec une simple adaptation au poids de l'enfant de la dose conçue pour l'adulte.

Cette prescription inappropriée fait l'objet de recherches depuis le début des années 2000. L'augmentation du risque d'événements indésirables (urticaire, somnolence, vomissement) lié à ces prescriptions hors AMM a conduit en 2007 à une loi européenne imposant que toute demande d'AMM inclue un plan d'investigation pédiatrique si le médicament peut être utilisé chez l'enfant, ou d'en justifier l'absence par un rapport bénéfices-risques défavorable. Cette loi est, aussi, incitative : les laboratoires qui la suivent peuvent prolonger leur brevet d'exploitation de 6 mois et augmenter leurs bénéfices sur cette période. Ainsi, le nombre d'évaluations pédiatriques croît – elles demandent 10 à 15 ans, du début de l'essai clinique au plan de développement d'un médicament approprié ! Reste que nous, médecins, sommes formés à prescrire, plutôt que de ne pas proposer de traitement, ou à l'interrompre. La surprescription pédiatrique constatée en France par rapport à d'autres pays est difficile à interpréter sans connaître le contexte clinique individuel. Il est très plausible qu'elle soit inappropriée : les indicateurs de santé de ces pays sont similaires. Ces pratiques entraînent un gaspillage et grèvent notre système de santé de dépenses inutiles. Certes, les médecins manquent d'alternatives, et n'ont pas toujours accès aux données actuelles de la science lors de la prescription. Mais, peut-être grâce à l'intelligence artificielle – notamment ses techniques permettant d'analyser de gros volumes de littérature scientifique – de nouveaux outils pourraient rendre disponibles en temps réel et de façon digeste ces informations. D'ailleurs, patients et parents sont de plus en plus cultivés, en particulier sur les maladies rares. Ils nous poussent progressivement à abandonner la culture paternaliste médicale traditionnelle – au médecin de s'y adapter et de partager ses décisions en les justifiant !

OUI

De 1950 à 1990, la hausse des prescriptions médicamenteuses est restée inaperçue, l'innovation thérapeutique étant symbolisée par des médicaments comme les antibiotiques et les hormones stéroïdiennes.

Depuis, les épidémiologistes fournissent des indicateurs qui font apparaître la surprescription et la surconsommation comme des problèmes publics. On sait ainsi depuis longtemps que la France tient souvent la première place dans ces domaines, notamment aux âges extrêmes de la vie. Selon les centres régionaux de pharmacovigilance, 10 à 20 % des hospitalisations de personnes âgées, souvent « polymédiquées », proviennent d'effets indésirables médicamenteux. Mais la surprescription revient régulièrement dans le discours médiatique et politique, avec dramatisation, après l'échec d'autres leviers d'action publique – comme le déremboursement ou les campagnes de sensibilisation au bon usage du médicament – sans finalement s'imposer dans l'agenda politique. Par ailleurs, d'une surprescription, on ne peut pas déduire une surconsommation : les décisions de prescription et d'usage s'inscrivent dans des échanges et négociations entre plusieurs acteurs, au-delà de la seule relation médecin-patient. Ainsi, pour un enfant d'âge scolaire, parents et enseignants peuvent intervenir. Le médecin, quant à lui, s'appuie sur sa connaissance du patient, suit ou non les données scientifiques, recommandations, ou pratiques des collègues. Et les laboratoires pharmaceutiques forment à leurs médicaments les praticiens hospitaliers, dont les ordonnances sont souvent renouvelées en ville. Cette relation de marketing joue un rôle, tout comme la solvabilité du marché du médicament en France, assurée par la généralisation de la couverture de l'assurance maladie. Enfin, un modèle curatif et pharmaceutique du soin s'est imposé dans les années 1970, autour de l'hôpital et de la recherche clinique ; soigner, pourtant, ce n'est pas seulement prescrire, c'est prendre soin de l'autre !

RECHERCHE PARTICIPATIVE

L'Inserm organise ses premières rencontres Sciences et société

Pionnier sur l'inclusion d'associations de malades, de patients experts et autres membres de la société civile dans les recherches sur la personne humaine, l'Institut réaffirme l'importance de la recherche participative grâce au nouvel élan de son pôle Sciences et société. Le 10 juin dernier, il organisait ainsi à Paris les premières rencontres du même nom. Retour sur cet événement avec Fabian Docagne, responsable du service dédié au sein du département de l'Information scientifique et de la communication.

Comment ces rencontres Sciences et société ont-elles été accueillies ?

Fabian Docagne : Cet événement était très attendu et a rapidement été complet, avec 200 inscrits et plus de 150 participants, en majorité des membres d'associations de patients, des chercheurs et quelques représentants institutionnels. Les témoignages, tables-rondes et ateliers, qui comptaient près de 30 intervenants – chercheurs et associatifs –, ont suscité beaucoup d'enthousiasme !

À travers cette manifestation, quelle vision de la recherche participative l'Institut défend-t-il ?

F. D. : Pour l'Inserm, c'est avant tout une façon de produire des connaissances scientifiques en interaction avec la société civile. Les modalités peuvent être multiples, selon que l'initiative vienne d'un chercheur, d'une association de malades ou de proches, de collectifs d'accompagnement ou de professionnels du soin. La diversité des projets tient aussi aux disciplines concernées, qui ne se bornent pas à la recherche clinique et aux sciences humaines et sociales. Certains se penchent sur des questions très fondamentales. Grâce au financement d'une association, l'équipe de Didier Lacombe à l'unité bordelaise Maladies rares : génétique et métabolisme a par exemple créé un modèle animal du syndrome de Costello, une maladie rare qui entraîne de multiples déficits et malformations. Après observation des jeunes patients et des familles, l'hypothèse scientifique formulée a permis de breveter une molécule thérapeutique en attente d'essai clinique. D'autres font ainsi intervenir des géographes de la santé, des architectes... pour faire évoluer les politiques publiques en faveur des mobilités urbaines.

L'Inserm dispose-t-il d'outils spécifiques pour soutenir ces projets ?

F. D. : Il faut parfois plusieurs mois pour transformer un questionnement de patient en question scientifique, se familiariser au dialogue avec les partenaires et réaliser quelques expériences préliminaires. En plus du conseil et de l'accompagnement qu'offre le service Sciences et société, l'Institut



propose donc un fonds d'amorçage pour aider les porteurs de projets à structurer leur démarche et à prendre le temps de la réflexion méthodologique.

Quelles sont les bonnes pratiques en la matière ?

F. D. : Le plus important est de considérer de façon égale tous les partenaires et d'accorder un pouvoir décisionnaire aux représentants de la société civile dans la gouvernance des projets. Il faut ensuite que chaque co-chercheur comprenne son rôle. La possibilité de cosigner les publications, la liberté d'accès aux données et la communication des résultats sont aussi des aspects essentiels de la réussite des projets. Cette démarche globale modifie la perception des scientifiques par la société, et inversement. Elle constitue un élément clé pour faire avancer la science et améliorer le déploiement des innovations en santé !

Propos recueillis par Annie Metais

En savoir plus :

- inserm.fr > La recherche à l'Inserm > La recherche participative
- Pro.inserm.fr > Rechercher responsable > Recherche participative

Contacter le service Sciences et société :
sciences.societe@inserm.fr



HISTOIRE DE L'INSERM

Colloque

Le Comité pour l'histoire de l'Inserm organisera son prochain colloque sur le thème « *Imagerie médicale : XIX^e-XXI^e siècles. Recherche, industrie et santé* ». L'imagerie médicale s'est trouvée associée, ces dernières années, à de nouveaux enjeux médicaux. Par ailleurs, il est apparu que « voir » l'intérieur du corps redéfinit le rapport des soignants et des patients à la santé. L'avancée des technologies questionne le statut du médecin, sa place dans le dispositif et, pour les évolutions les plus récentes (l'intelligence artificielle par exemple), le rôle même du spécialiste dans le diagnostic. Le colloque se propose donc d'aborder l'ensemble de ces



perspectives sous un angle historique, depuis les premières utilisations des rayons X aux dernières innovations de l'imagerie multimodale.

29 septembre 2022 - 8 h - 18 h 30
Auditorium de l'Institut du cerveau,
Paris 13^e

Programme complet et inscriptions :
inserm.fr

Collaboration

Santé publique France et l'Inserm

Santé publique France et l'Inserm ont signé, le 16 mai 2022, un accord visant à encadrer, renforcer et développer leur collaboration. Plusieurs thématiques prioritaires ont été identifiées pour les cinq prochaines années : maladies infectieuses émergentes et modélisation, facteurs environnementaux et santé, nutrition, inégalités sociales, et santé périnatale. L'objectif ? Une alliance scientifique renforcée de la recherche avec la surveillance et la prévention-promotion de la santé, en appui aux décisions publiques.

Vient de paraître

Plan d'action pour la mise en œuvre de la stratégie européenne de l'Inserm

L'Inserm s'investit fortement pour inscrire sa recherche dans le contexte européen, aux côtés des autres grands partenaires de recherche français et internationaux. L'Institut déploie ainsi une politique volontariste



©Inserm/Françoise Guénel

Palmarès

L'Inserm à l'honneur

Le magazine *Le Point* a demandé en juin dernier à un jury d'experts de désigner les 100 innovations de demain. Au palmarès figure Francine Behar-Cohen, chirurgienne ophtalmologue, chercheuse au Centre des Cordeliers à Paris (unité Inserm 1138) et fondatrice de la start-up Eyeevensys. Créée en 2012, l'entreprise développe notamment un médicament à partir d'une protéine : la transferrine. Injectable dans l'œil, cette dernière a démontré sa capacité à freiner la dégénérescence des cellules de la rétine chez l'animal. Ses travaux et leur valorisation avaient valu à la chercheuse le Prix Innovation de l'Inserm en 2021.

Lire le portrait de Francine Behar-Cohen :
inserm.fr/portrait/laureat-prix-inserm/francine-behar-cohen-prix-innovation-2021

COMMUNICATION

L'Inserm valorise sa science

« On gagne tous les jours à s'intéresser à la santé » : telle est l'invitation faite à toutes et à tous par cette nouvelle campagne de l'Institut dont l'objectif est de valoriser de façon simple l'utilité de la recherche Inserm et son bénéfice pour la santé quotidienne de chacun. Le premier temps fort de cette campagne est visible sous la forme d'affiches dans la majorité des gares de France



©Inserm

et dans le métro parisien. Il s'accompagne d'un concours sur les réseaux sociaux.

En savoir plus et participer au concours :
[@Inserm sur Instagram](https://www.instagram.com/inserm)



pour encourager et guider ses chercheurs dans leur participation aux différents programmes d'Horizon Europe. Ce plan d'action répond notamment à l'un des objectifs du Plan stratégique Inserm 2020-2025. Structuré

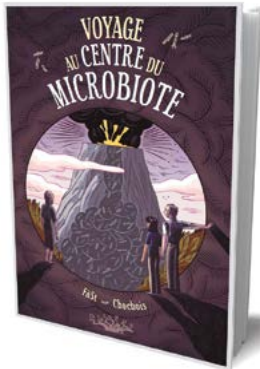
autour de trois axes principaux (influencer, inciter, accompagner), il propose des actions concrètes, dont certaines sont déjà mises en place et ont prouvé leur efficacité et d'autres qui seront déployées progressivement.

Découvrir le plan :
inserm.fr,
rubrique Documents stratégiques

Rubrique réalisée par
Marie-Charlotte Ferran

BANDE DESSINÉE

VOYAGE AU CENTRE DU MICROBIOTE



Chochois, FäSt. 2022,
Delcourt, coll. « Octopus »,
184 p., 19,99 €

Si Jules Verne avait connu le concept de microbiote, soit l'ensemble des virus, bactéries et levures qui vivent dans notre corps, y aurait-il vu un monde à explorer ? C'est le pari d'une nouvelle bande dessinée, qui signe une collaboration entre l'Inserm – dans son rôle de conseiller scientifique – et les éditions Delcourt. Sur l'île du Pacifique fictive de Microbiota, les relations entre les organismes ne sont pas toujours ce qu'elles semblent être... Rencontre avec Pierre Da Silva, responsable Information, communication et culture scientifique pour la région Inserm Grand Ouest, qui a piloté le projet.



© Inserm

Pierre Da Silva

responsable Information,
communication et culture scientifique
pour la région Inserm Grand Ouest

Quels sont les enjeux de santé publique qui concernent le microbiote et qui, identifiés par l'Inserm, sont représentés dans cette fiction en bande dessinée ?

Pierre Da Silva : L'objectif de cet ouvrage est de sensibiliser à la notion de microbiote dans son ensemble. On le réduit souvent à celui des intestins, mais nous abritons plusieurs microbiotes (pulmonaire, dermatologique, génital, digestif...) interdépendants. Or, cette fiction apporte les éléments nécessaires à la compréhension d'un sujet scientifique plus familier mais non moins complexe, qui permet de saisir les liens de dépendance entre les différents milieux et populations d'organismes au sein de notre corps : l'écosystème. On sait aujourd'hui que de nombreuses affections sont liées à un déséquilibre des microbiotes, notamment celui des intestins ; des maladies comme Parkinson ou Alzheimer, des troubles du spectre de l'autisme ou des troubles anxieux y trouveraient leur origine.

La recherche a également découvert de nouvelles associations entre microbiote pulmonaire et affections respiratoires, microbiote de la peau et allergies... Finalement l'étude de nos « écosystèmes personnels » nous incite à repenser certaines maladies et pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

Quel est le fil conducteur de cette BD ? Comment les chercheurs du laboratoire Inserm TENS ont-ils travaillé avec les scénaristes Stéphane Nappes et Fabrice Chillet, et l'illustratrice Héloïse Chochois ?

P. D. S. : L'idée audacieuse (et plutôt amusante) développée dans la BD est que nous pourrions améliorer notre santé en absorbant le microbiote idéal par suppositoire ! En effet, le récit présente le personnage haut en couleurs d'un milliardaire qui aurait fabriqué un cocktail de bactéries de haute précision, destiné à aider l'humanité à vivre mieux et plus longtemps : l'Eubiosa. Des journalistes accourent dans son laboratoire à ciel ouvert, qui emprunte la forme d'une île tropicale peuplée de créatures de toutes sortes. Ce concept de microbiote idéal, c'est à la fois une utopie issue de l'esprit d'un inventeur fou, mais aussi la métaphore des promesses, souvent excessives, de la réduction du vivant à quelques principes simples. De quoi stimuler des auteurs autant que des chercheurs ! Tout est parti d'une rencontre aux Utopiales, le festival international de la science-fiction à Nantes, avec Héloïse Chochois et Maxime Mahé, chercheur au laboratoire nantais TENS. Puis, des

contacts multiples ont permis d'établir une petite équipe de professionnels de la BD et de chercheurs Inserm, avec l'aide de Carine Gimbert qui gère le projet Mibiogate (qui regroupe plusieurs laboratoires Inserm et INRAE). Un projet formel a été envoyé à Delcourt, qui l'a accueilli avec enthousiasme ! Un partenariat Delcourt/Inserm était né, sous la forme d'échanges ininterrompus, que j'ai participé à structurer et à organiser.

À quels aspects de notre écosystème intérieur personnel cette histoire nous permet-elle de réfléchir ?

P. D. S. : Cette bande dessinée met en perspective nos habitudes de vie, et notre propension à opter pour des comportements peu contraignants, plutôt que de rester attentifs à notre environnement. Tout ce qui nous entoure interagit avec nous, avec notre corps : il est essentiel d'évaluer l'impact de ce que nous ingérons, et des substances auxquelles nous sommes exposés. Notre alimentation et notre environnement jouent un rôle primordial dans notre santé. Non seulement nous faisons partie d'un écosystème complexe, mais nous sommes un écosystème complexe ! La science nous permet de mieux appréhender le monde qui nous entoure, mais ne constituera jamais un outil universel pour vaincre toutes les maladies, résoudre tous les problèmes liés à l'évolution de notre environnement. À nous de nous en saisir. Ce qui est valable pour notre microbiote l'est aussi pour la planète.

Propos recueillis par Marie Simon

TENS : unité 1235 Inserm/Nantes Université, Le système nerveux entérique dans les maladies digestives et du cerveau

30 MINUTES SANTÉ



5G : UN IMPACT SUR NOTRE SANTÉ ?

La 5G est une véritable révolution dans le monde des télécoms qui offre des débits permettant de télécharger des films en un clin d'œil, de jouer à des jeux vidéo sans temps de latence... Pourtant, cette technologie inquiète parce qu'elle émet des ondes électromagnétiques. Invisibles et imperceptibles, celles-ci transportent de l'énergie qui peut induire certains effets biologiques quand elles nous traversent. Quels pourraient être les risques propres à la 5G ? Les ondes électromagnétiques sont-elles dangereuses ? Quels sont les effets des radiofréquences et de la 5G sur la santé ? Autant de questions auxquelles répondront Yves Le Dréan, chercheur à l'Irset (unité Inserm 1085) dans l'équipe Évaluation de l'impact des ondes électromagnétiques sur la santé humaine à Rennes ; Anna Pereira de Vasconcelos, chercheuse Inserm au Laboratoire d'imagerie et de neurosciences cognitives à Strasbourg et membre du groupe évaluation 5G à l'Anses ; et Norbert Friant, responsable du service numérique de la métropole de Rennes, qui a coordonné la consultation publique auprès des habitants de la métropole. Cette nouvelle émission de la série 30' santé sera diffusée en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm et disponible en replay.

27 septembre 2022 - 20 h 30
> la chaîne YouTube de l'Inserm

À noter

La prochaine émission 30' santé aura pour thème « *ARN : vaccin et autres promesses ?* » et sera diffusée le 22 novembre 2022.

SOIRÉE

LA NUIT EUROPÉENNE DES CHERCHEUR·E·S

Une invitation à partager une même soirée avec des chercheurs et chercheuses dans des centaines de villes d'Europe, dont 14 en France : tel est l'objectif de cet événement. À Marseille et à Nice, retrouvez l'Inserm et son *escape game* Opération cortex ainsi que son jeu vidéo ViRaI, en réalité virtuelle. L'occasion également de découvrir l'application mobile gratuite Street Science (un projet Inserm/IRD) qui propose au grand public d'aborder des thématiques « santé » grâce à la réalité augmentée via une balade pédagogique nomade.



© IR

30 septembre 2022

Programme complet par ville :
> nuitdeschercheurs-france.eu

CINÉ-DÉBAT

DROGUES ET ADDICTIONS : COMPRENDRE, PRÉVENIR ET SOIGNER

L'Inserm, le CNRS et les cinémas MK2 proposent un cycle de ciné-débats dans le cadre de l'Année de la biologie ; l'occasion pour des scientifiques de présenter leurs



travaux de recherche et d'échanger avec les citoyens. Le premier film projeté sera le drame biographique américain de Felix Van Groeningen sorti en 2018, *My Beautiful Boy*. Il raconte la vie d'un jeune homme accro à la méthamphétamine et le désespoir de son père prêt à tout pour le sauver. Le film sera suivi d'un débat avec la chercheuse et sociologue Marie Jauffret-Roustide du Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale et société (Cermes3, unité 988 Inserm) à Villejuif autour de la consommation de drogues et des comportements addictifs à risque au sens large.

3 octobre 2022 - 20 h

MK2 Nation, Paris 12^e
Tarifs et réservation sur :
> mk2.com

À VOS AGENDAS

FÊTE DE LA SCIENCE 2022

L'Inserm est, comme chaque année, partenaire de ce rendez-vous incontournable organisé par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Pour sa 31^e édition, la Fête de la science aura pour thème le changement climatique. Pendant une dizaine de jours, familles, scolaires, étudiants, amateurs ou passionnés de sciences échangeront à l'occasion de milliers d'événements gratuits organisés partout en France. Stéphanie Blandin, chargée de recherche Inserm au laboratoire Réponses immunitaires chez les moustiques à Strasbourg sera l'ambassadrice de l'Institut tout au long de l'événement. La Fête de la science s'invitera au Muséum

national d'histoire naturelle de Paris où un dispositif exceptionnel et ouvert à tous sera déployé du 7 au 9 octobre dans la Grande galerie de l'évolution. Une série d'émissions sera animée par Fred Courant de L'Esprit sorcier et retransmise en direct sur le site Internet de la Fête de la science.

7 - 17 octobre 2022 | France métropolitaine

10 - 27 novembre 2022 | International et Outre-mer

Programme complet :
> fetedelascience.fr



SALON DU LIVRE

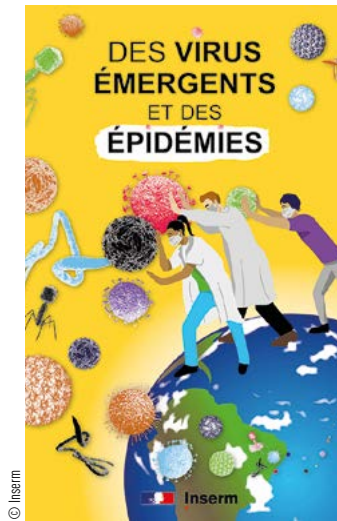
LES SCIENCES SUR LA PLACE

Pour la 17^e année consécutive, le stand collégial Les sciences sur la place reconduit sa présence au salon littéraire nancéien Le livre sur la place. Trois causeries scientifiques avec des chercheurs Inserm sont au programme dont une autour des livres *Fake News santé* (coédité par l'Inserm et Le cherche midi) et *Toxic Data* du

EXPOSITION DES VIRUS ÉMERGENTS ET DES ÉPIDÉMIES

Toujours soucieux de décliner l'actualité de la santé de manière innovante, l'Inserm lance une exposition numérique, *Des virus émergents et des épidémies*. La crise de la Covid a révélé que les connaissances du grand public sur ce sujet, qui tient maintenant une place centrale dans nos vies, étaient parfois vagues ou incomplètes. Pour contribuer à les consolider, ce petit concentré de connaissance répond aux questions les plus pressantes sur le risque pandémique, sous la forme d'un parcours ludique et créatif.

➔ En parcourant cette exposition, le visiteur découvre les grandes épidémies du passé, la vie des virus, les armes dont notre organisme est doté pour les combattre, et les actions mises en œuvre par les scientifiques pour lutter contre les épidémies que les pathogènes provoquent.



© Inserm

Tout au long de l'exposition, qui se dévoile sous la forme d'une planche web à dérouler, le public s'embarque pour un voyage passionnant qui retrace l'évolution des pandémies à travers les âges, explique le comportement des pathogènes dans l'organisme l'humain... et dessine les conséquences néfastes de la mondialisation et du réchauffement climatique sur l'émergence et la propagation des virus. D'abord, le visiteur virtuel est confronté à un flash-back historique rappelant à sa mémoire près de 5 000 ans d'épidémies. De la tuberculose à la Covid,

en passant par la grippe de Hong Kong et le choléra, c'est un périple étonnant – et effrayant ! – à travers l'espace et le temps qui lui est proposé.

Puis, il s'agit d'entrer dans le vif du sujet : la virologie, avec un clin d'œil à la star malheureuse de ces dernières années, le coronavirus. Vie et mort des virus, méthodes d'infiltration et de répllication... rien n'est gardé sous silence. On découvre plus loin la section zoonose, qui explique en détail le rôle des animaux dans l'émergence des épidémies. Une approche éco-sociale très intéressante pour qui désire comprendre en quoi les changements météorologiques, environnementaux et les contacts rapprochés avec les espèces sauvages ont facilité l'expansion des maladies infectieuses.

Ultime étape de l'exposition : un zoom sur le travail des laboratoires. Surveillance épidémiologique, conception de vaccins et de traitements efficaces, de quoi dissiper les doutes : non, il n'y a pas de 5G dans les vaccins, pas plus que de substances néfastes ! Le propos se termine par un appel fort à la responsabilité

collective, explique Samia Sayah, conceptrice de l'exposition et responsable du pôle Événements de l'Inserm : « Cette planche était vraiment importante pour moi dans le contexte pressant du changement climatique ; nous avons tous, aujourd'hui, pris conscience de la multiplication des épidémies de grande ampleur. » Pour matérialiser cette préoccupation, rien de mieux que de donner la parole aux citoyens. « Et vous, après avoir vu cette exposition, quels comportements adopterez-vous pour lutter contre les risques infectieux ? C'est une question centrale », ajoute-t-elle.

La version « physique » de l'exposition, mise à disposition des enseignants, documentalistes, chefs d'établissements scolaires..., permet d'élargir encore le public. Le résultat d'un beau travail de collaboration avec les experts Inserm. « Cet outil de médiation a aussi été conçu grâce à la collaboration avec **Stéphanie Blandin**, **Ali Amara** et **Rodolphe Thiébaud**, chercheurs et membres du comité scientifique de l'exposition, qui se sont fortement investis en plus de leur mobilisation contre la Covid ! », précise Samia Sayah. Si l'exposition visait au départ la jeunesse, le format numérique a favorisé l'élargissement de l'audience... à la satisfaction de tous.

Estelle Decoop

Stéphanie Blandin : unité 1257 Inserm/ Université de Strasbourg/CNRS, Réponses immunitaires chez les moustiques

Ali Amara : unité 944 Inserm/Université Paris Diderot/CNRS, Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique

Rodolphe Thiébaud : CIC 1401 Inserm/ Université de Bordeaux ; unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux/Ifsttar/Inria, Bordeaux Population Health Research Center



© Inserm

Expo disponible sur : inserm.fr, rubrique Culture scientifique

mathématicien David Chavalarias le samedi 10 septembre à 15 h.

9-11 septembre 2022

Place de la Carrière, Nancy

Programme complet :

> sciencesurlaplace.fr

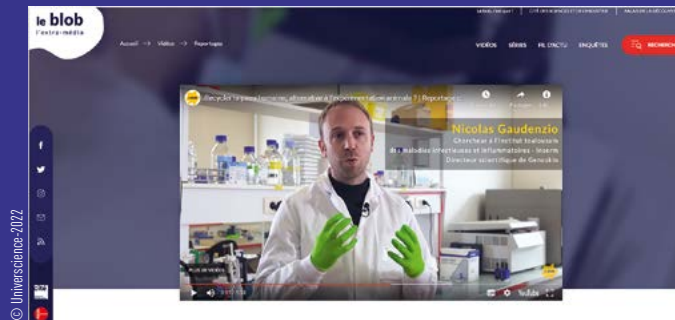
JEUNESSE

DANS LE COIN DU CIBOULOT !

« Dans le coin du ciboulot ! » est le podcast junior de l'Institut du cerveau (unité Inserm 1127) dans lequel chercheuses et chercheurs répondent de manière simple et ludique aux questions des enfants, à partir de 5 ans, sur tout ce que le cerveau permet de faire d'incroyable au quotidien. Pourquoi je suis parfois dans la lune ? Pourquoi je préfère la pizza aux courgettes ? Comment j'apprends à lire ? Sommeil, langage et lecture, créativité, motricité, émotions, attention et prise de décision... autant de thématiques pour découvrir ces grandes fonctions cérébrales.

À écouter sur :

> podcasts.com/podcast/dans-le-coin-du-ciboulot



© Universcience 2022

VIDÉOS

POURQUOI RECYCLER LA PEAU HUMAINE ?

Crèmes, pommades, vaccins... Quelles sont les alternatives pour les fabriquer sans recourir à l'expérimentation animale ? Reportage dans un laboratoire qui utilise... de la peau humaine recyclée, récupérée après des opérations de chirurgie plastique. Une innovation qui promet de simplifier et d'accélérer la fabrication de médicaments sans risque. L'occasion de découvrir les travaux de Nicolas Gaudenzio, chercheur Inserm à l'Institut Infinity de Toulouse (unité 1291 Inserm).

À voir sur :

> leblob.fr/videos/recycler-la-peau-humaine-alternative-experimentation-animale

LA RECHERCHE SUR LES TROUBLES DYS AU CRNL



© Inserm/CRNL/ANRS/UCBL

Les troubles du neurodéveloppement touchent plus de 10 % de la population. Ils affectent le développement cognitif de l'enfant avec un impact au quotidien sur le plan scolaire, social et familial. Le Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL, unité 1028 Inserm), en collaboration avec les services cliniques, œuvre pour trouver des solutions innovantes, notamment pour les troubles visuo-spatiaux dans la dyslexie et la dyspraxie.

À voir sur :

> la chaîne YouTube de l'Inserm

SCIENCE PARTICIPATIVE

SCIENCE À LA PELLE : TROUVER DES MÉDICAMENTS SOUS NOS PIEDS

Pour faire avancer plus rapidement la recherche dans le domaine de l'antibiorésistance, des chercheurs de l'Inserm et d'Université Paris Cité lancent un programme de recherche participative pour trouver de futurs médicaments grâce aux bactéries qui vivent dans les sols. Chaque

citoyen et citoyenne est invité à prendre part au projet Science à la pelle et à recueillir des échantillons de terre sur tout le territoire français tout au long de l'été 2022. Ces contributions concourront collectivement à faire avancer la recherche sur les médicaments pour lutter contre les maladies infectieuses.



En savoir plus :

> science-a-la-pelle.fr

PODCAST

VULGARISER LA SCIENCE : VULGAIRE ?

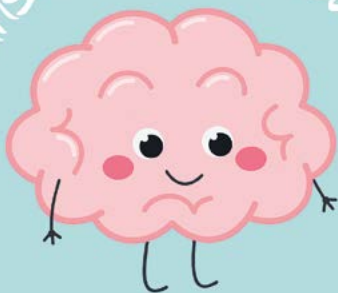
Vulgariser la science et en particulier la recherche médicale, est-ce vulgaire ? On peut se le demander quand on voit que c'est si difficile pour certains scientifiques de se mettre à la portée de toutes et tous. Sophie Desmonde, chercheuse Inserm au Centre d'épidémiologie et de recherche en santé des populations à Toulouse, et Anne-Claire Jolivet, responsable du service de diffusion de la culture des sciences et des techniques de l'Université fédérale Toulouse Midi-Pyrénées, débattent dans un programme préparé par Christine Ferran, chargée de communication à la délégation régionale de l'Inserm Occitanie Pyrénées. Une émission diffusée en juin dernier sur Campus FM, dans le cadre du festival InScience 2022.

Écouter l'émission :

> mixcloud.com/CampusFM/es-inscience2022



Dans le coin du ciboulot !



Le podcast futé de l'Institut du Cerveau

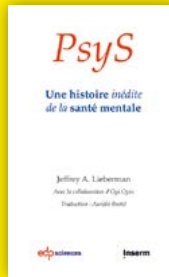
COÉDITION

PsyS. Une histoire inédite de la santé mentale

Jeffrey A. Lieberman

septembre 2022, EDP Sciences/Inserm, 400 p., 24 €

L'Inserm, au cœur de la recherche en santé mentale, a pris l'initiative de faire traduire et d'éditer pour les lecteurs français cet ouvrage de référence américain préfacé par le Dr Gilles Bloch, son président-directeur général. Le livre raconte l'histoire des origines, de la disparition et de la rédemption de la psychiatrie. Mais, comme le révèle son auteur, le psychiatre Jeffrey A. Lieberman, le chemin vers la légitimité du « mouton noir de la médecine » a été tout sauf facile. De sa naissance comme pseudoscience mystique à l'époque du culte des « psys » jusqu'à sa maturité en tant que véritable science au service de la santé de tous, ce livre est un appel urgent à faire de la psychiatrie un véritable domaine de recherche et à considérer enfin qu'il n'y a pas de santé sans santé mentale.

**Les lésions dangereuses. Enquête sur l'endométriозe**

Camille Grange, Mathilde Manka

avril 2022, Flush, 220 p., 20 €

Ce roman graphique a vu le jour grâce à une campagne de financement participatif. Camille Grange, journaliste, raconte ses découvertes auprès de médecins, d'associations, de chercheurs, d'entreprises pharmaceutiques, d'institutions et surtout de patientes. Épaulée par les illustrations de Mathilde Manka, elle démystifie la maladie et nomme ses enjeux avec rigueur, pédagogie, causticité et poésie. 50 % des bénéfices seront reversés à la recherche sur l'endométriозe, en partenariat avec l'équipe Inserm Génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction à l'institut Cochin de Paris (unité 1016).

**Idées reçues sur les TOC**

Margot Morgiève, Antoine Pelissolo

février 2022, Éditions du Cavalier Bleu, coll. « Idées reçues », 160 p., 12 €

Qui n'a jamais vérifié deux fois que sa porte était bien fermée à clé ?

Où mettre la limite entre le simple effet d'une inattention et le pathologique ? Lorsque ces troubles obsessionnels compulsifs empêchent une vie quotidienne satisfaisante, il devient essentiel de poser un diagnostic, de trouver quelles en sont les causes et d'identifier les traitements adaptés. Antoine Pelissolo, professeur de psychiatrie et chercheur à l'institut Mondor de recherche biomédicale (unité Inserm 955), et Margot Morgiève, chargée de recherche Inserm au Cermes 3 (unité Inserm 988), mettent à profit leur expérience pour une analyse scientifique, clinique mais également sociologique des TOC.

**Guérir la vieillesse**

Jean-Marc Lemaître

mars 2022, Humensciences, coll. « Quoi de neuf en sciences ? », 320 p., 19 €

Avec son équipe Plasticité du génome et vieillissement à

l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier (unité Inserm 1183), Jean-Marc Lemaître a réussi à rajeunir des cellules en les reprogrammant dans le but de régénérer nos organes vieillissants. L'application de ses découvertes sur la souris donne déjà des résultats. Celles qui sont traitées vivent 30 % plus longtemps que les autres et sont en meilleure forme, intellectuelle comme physique. Le chercheur raconte les derniers progrès de la science pour ralentir, voire inverser le cours du vieillissement. Et si la vieillesse était une maladie et qu'on pouvait en guérir ?

**Je marche donc je pense**

Le philosophe et le neurologue

Roger Pol-Droit, Yves Agid

mai 2022, Albin Michel, 214 p., 19,90 €

Deux amis se promènent. Ils dialoguent

librement en cherchant à comprendre ce qui se passe pendant leur marche. Celle-ci favorise-t-elle la pensée ? Si oui, pourquoi ? Quels rapports entre ces caractéristiques de l'espèce humaine : penser, parler, marcher debout ? Ils évoquent enfin les relations entre sciences et philosophie. Roger-Pol Droit est philosophe et écrivain, Yves Agid est spécialiste des maladies neurodégénératives et co-fondateur de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris (unité Inserm 1127).

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

#54

Septembre 2022

Écrire à la rédaction :

redaction-mag@inserm.fr

S'abonner gratuitement :

magazine.inserm.fr

Écrire au service abonnement :

abonnement-mag@inserm.fr

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



FABRIQUE EN FRANCE



PEFC 10-01-1001 Centre PEFC info@pefc.org

Directeur de la publication Gilles Bloch Directrice de la rédaction Carine Delrieu Directrice adjointe de la rédaction Priscille Rivière
Rédacteur en chef Yann Cornillier Rédactrice en cheffe adjointe 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, Estelle Decoop, Séverine Duparcq, Françoise Dupuy Maury, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Aude Rambaud, Nicolas Rigaud, Mia Rozenbaum, Bruno Scala Conception graphique Primo&Primo Direction artistique Myriem Belkacem, Primo&Primo Iconographie Cécile Depot Archives disponibles sur ipubl. inserm.fr Crédit de couverture Illustration : Sébastien Huertas Impression Aubin Imprimeur N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne)
Dépôt légal Septembre 2022

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



cité

**sciences
et industrie**

cancers

**exposition
6 septembre 2022
— 8 août 2023**

Doc Levin Studio / Jeanne Tribouil, Léo Queriglas.



M > Porte de la Villette
Cité-sciences.fr
#ExpoCancers

En partenariat avec



En collaboration avec



Avec le soutien de



30 minutes santé,
la nouvelle émission
proposée par l'Inserm



5G : un impact sur notre santé ?

Mardi 27 septembre à 20h30

en direct et en replay sur la chaîne YouTube Inserm



En savoir plus sur le site
inserm.fr