



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#56

MARS 2023

Articulations

Des rouages
vitaux à mieux
protéger

CBD

Quel impact sur la santé ?

Diabète

Un bilan de santé via une dent
connectée

Maladies neurodégénératives

Traquer Alzheimer et Parkinson
dans les intestins



La science, CQFD.



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

16H - 17H
DU LUNDI
AU JEUDI

Natacha
Triou

En partenariat avec

Inserm

La science pour la santé
From science to health



L'esprit
d'ouver-
ture

ÉDITO



Seule la recherche changera la donne !

Les maladies articulaires représentent la première cause de handicap au monde et la première cause d'arrêts maladie et d'indemnisation pour maladies professionnelles en France. Les douleurs chroniques qu'elles occasionnent expliquent en grande partie l'épidémie de décès par mésusage des opioïdes observée aux États-Unis ces dernières années. L'arthrose, maladie articulaire la plus fréquente, augmente la mortalité cardiovasculaire de plus de 50% dès lors qu'elle provoque une sédentarité due à une limitation de la marche. Or, seule la recherche, qu'elle soit fondamentale, translationnelle, clinique ou épidémiologique, permettra de changer la donne, de trouver les solutions thérapeutiques à ces fléaux

qui entraînent dépression, isolement social et précarité. Mais point d'avancées à espérer sans prise de conscience collective de la nécessité d'investir dans cette recherche. Les acteurs réunis dans l'initiative Ensemble contre les rhumatismes — l'Inserm, Aviesan, la Société française de rhumatologie, la Fondation Arthritis et 15 associations de patients — ont un seul et même objectif : faire comprendre à tous — public, tutelles, journalistes et décideurs — que souffrir et être handicapé à cause d'une maladie articulaire n'est pas une fatalité et que la recherche est la solution. À condition qu'on y mette les moyens. Il est grand temps qu'un plan national sur les maladies ostéoarticulaires voie le jour. Plus de 10 millions de Français l'attendent.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

CBD Quel impact sur la santé ?

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Alzheimer Chez le lémurien, des anticorps contre la β -amyloïde

Covid-19 Quand le contact se perd, la réponse s'altère

MICI Une seule protéine vous manque et tout est dérégulé

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Recherche citoyenne L'humain, au cœur de la cohorte Constances

16 C'EST POUR DEMAIN

Diabète Un bilan de santé via une dent connectée

19 C'EST AILLEURS

Congo et Guinée/Maladie du sommeil Un nouveau médicament ?

20 TÊTES CHERCHEUSES

À L'HONNEUR

Maria-Christina Zennaro Mieux diagnostiquer l'hypertension, un défi européen !

22 L'INSTANT OÙ

Fabrice Laval « J'ai découvert un gène crucial pour reprogrammer les cellules souches »

23 PREMIER SUCCÈS

Marion Lecorguillé Scruter la vie des parents pour prévenir l'obésité infantile

36 REPORTAGE

Maladies neurodégénératives Traquer Alzheimer et Parkinson dans les intestins

40 ENTREPRENDRE

Insuffisance rénale Suivre son potassium pour un traitement optimisé

42 OPINIONS

Fertilité masculine Y a-t-il péril en la demeure ?

44 VIE DE L'INSERM

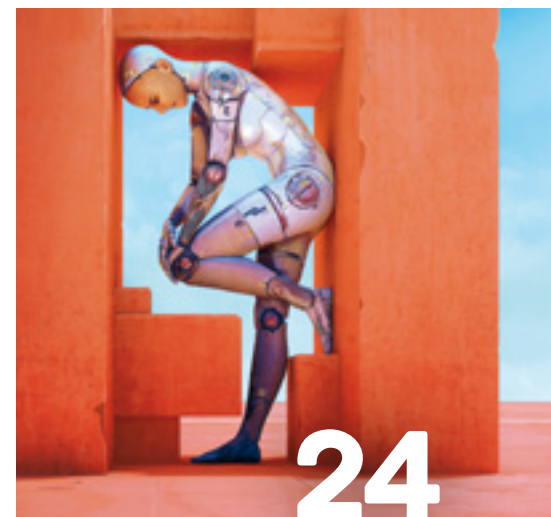
Didier Samuel « Il faut se donner les moyens d'aller vers le médicament »

46 BLOC-NOTES

Réseaux sociaux Thibault Fiolet démonte les fausses informations

Médiation Des ateliers de science pour les mineurs détenus

GRAND ANGLE



ARTICULATIONS

Des rouages
vitaux à mieux
protéger

CBD

Quel impact sur la santé ?

Les ventes de produits CBD se multiplient, mettant en avant des vertus « bien-être ». Mais scientifiquement, rien n'est prouvé sur les éventuels effets thérapeutiques du cannabidiol.

À chaque coin de rue, les boutiques de CBD fleurissent. Des rayons dédiés surgissent dans les grandes surfaces et Internet n'est pas en reste. Si l'on se fie aux étiquettes, le cannabidiol fait tout ou presque : « réduction des douleurs », « antistress », « antifatigue », « stimulant » ... Vraiment ? Pour l'instant, la science reste prudente.

Les essais cliniques manquent pour confirmer d'éventuels effets thérapeutiques du CBD sur l'anxiété, le sommeil ou autre, ou ne concernent que de trop petites cohortes de patients pour être représentatifs. « *Le CBD n'est pas un produit brevetable en tant que tel, donc peu d'essais cliniques sont financés* », indique **Tangui Barré**, du laboratoire Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (Sesstim) à Marseille. Certaines pistes font tout de même l'objet de recherches, comme celles d'utiliser le CBD contre les addictions.

Substituer le THC par du CBD ?

Chez la souris, une méta-analyse réalisée en 2019 par des équipes françaises de l'Inserm semble indiquer que l'usage du CBD induit une diminution de la consom-

mation d'alcool et une très légère réduction des lésions au foie. Reste à voir si ces effets sont transposables chez l'humain. **Benjamin Rolland**, du centre hospitalier du Vinatier, à Lyon, va lancer l'étude Caramel, un premier essai clinique sur le traitement de l'alcoolodépendance par CBD, au deuxième semestre 2023. En parallèle, **Clémence Casanova**, post-doctorante au Sesstim, travaille sur l'acceptabilité d'un tel traitement.

Côté addiction au cannabis, l'usage du seul CBD, sans THC, peut-il être une bonne substitution ? Contrairement au THC, le CBD ne provoque en effet pas de dépendance. Une étude menée par Tangui Barré sur 1 500 personnes a montré que 11 % d'entre elles utilisaient le CBD pour diminuer leur consommation de cannabis, avec succès dans un peu plus de la moitié des cas. « *Le CBD pourrait permettre de réduire l'usage de cannabis, mais impossible de substituer brutalement et complètement en cas de dépendance*, détaille Bruno Revol, du centre d'addictovigilance de Grenoble. *Car le CBD ne se fixe pas sur les mêmes récepteurs que le THC dans le système endocannabinoïde.* »

« *Il se fixe par contre sur le récepteur sérotoninergique 5-HT1A, donc nous pouvons en attendre un effet anxiolytique, qui pourrait atténuer les symptômes de manque. Il n'est pas dénué d'intérêt* », poursuit-il. Effet prévisible mais qui reste encore à démontrer. « *Ce n'est pas parce qu'une molécule s'accroche à un récepteur qu'il en découle un effet thérapeutique*, modère **Nicolas Authier**, spécialiste en pharmacologie et en addictologie à Clermont-Ferrand. *Que des patients affirment ressentir des effets bénéfiques n'est pas un problème,*

Tangui Barré,
Clémence

Casanova : unité 1252
Inserm/IRD/Aix-Marseille Université

Benjamin

Rolland : unité 1028
Inserm/CNRS/Université Claude-Bernard - Lyon 1, Centre de recherche en neurosciences de Lyon

Nicolas Authier :

unité 1107 Inserm/Université
Clermont Auvergne, NeuroDot

J. De Ternay *et al.* *Front*
Pharma., 31 mai 2019 ;
doi : 10.3389/fphar.2019.00627

D. Fortin *et al.* *Front*
Psychiatry., 17 mars 2022 ;
doi : 10.3389/fpsy.2022.829944

à condition qu'il n'y ait pas de perte de chances par rapport à un éventuel autre traitement. »

Plus d'interdiction autour du CBD

Un seul médicament au cannabidiol est pour l'instant autorisé en France, l'Epidyolex. Il est réservé au traitement de crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut et au syndrome de Dravet. Bien que le mécanisme d'action précis du CBD comme anticonvulsivant ne soit pas connu, il semble réduire l'hyperexcitabilité des neurones. Cette unique indication thérapeutique du cannabidiol n'empêche pas le marché de se développer largement. Comme le rappelle Nicolas Authier, auteur du *Petit livre du CBD* : « La France est le premier producteur de chanvre en Europe, et le marché des extraits de chanvre, hors fleurs, y représente 700 millions d'euros. »

Fin 2022, le Conseil d'État a levé la dernière interdiction concernant le cannabidiol, en annulant le décret qui empêchait la vente de fleurs et de feuilles ayant un taux de THC inférieur à 0,3 %. En matière de santé publique, Nicolas Authier rappelle que « le problème majeur n'est pas que ces fleurs désormais autorisées contiennent du CBD, mais qu'elles sont fumées, souvent en association avec du tabac. Il est prouvé que la combustion provoque des atteintes graves des voies respiratoires, dont des cancers », avertit le pharmacologue.

Un manque d'étiquetage et de contrôle qualité

Plus de 10 % des Français ont déjà essayé un produit contenant du CBD, selon une enquête menée par Tangui Barré et le Sessim. Et 5 % en consomment au moins une fois par semaine. Si le CBD ne provoque effectivement pas de dépendance, la substance n'en reste pas moins psychotrope car elle interagit avec des récepteurs du système nerveux central. « Le cannabidiol a des effets psychotropes, mais cela ne veut pas dire que c'est une substance addictive ni thérapeutique », détaille Nicolas Authier. Avant de pointer du doigt que la molécule se retrouve « classée comme substance vénéneuse dans le cas de l'Epidyolex et non réglementée dans les boutiques de CBD. »

Pour les spécialistes, ce flou met en danger les consommateurs. « Le CBD ne fait pas l'objet d'un contrôle qualité ni d'un étiquetage réglementaires, indique Tangui Barré. Or, les produits peuvent varier grandement selon la plante, la culture, le séchage, l'extraction... » Certains peuvent contenir des métaux lourds ou des résidus de produits phytosanitaires. Quant au seuil légal de moins de 0,3 % de THC, il peut suffire à altérer la conduite automobile. Sans compter les effets indésirables qui

THC vs. CBD

THC (delta 9 - tétrahydrocannabinol) et CBD (cannabidiol) sont tous deux des cannabinoïdes, présents dans le cannabis. Le THC est illégal en France. Il a d'importants effets psychotropes, et provoque une forte dépendance avec syndrome de sevrage à l'arrêt. Le CBD est autorisé en France et ne présente pas de risque de dépendance.

peuvent apparaître, comme la somnolence, la fatigue, des diarrhées, une perte d'appétit... Une étude récente menée chez la souris par **Olivier Manzoni** et **Pascale Chavis** à l'Institut de neurobiologie de la méditerranée à Marseille montre même des déficits cognitifs et de communication lors d'une exposition au CBD in utero.

Enfin, des risques d'interactions médicamenteuses existent. « Même à faible dose, le CBD peut interagir avec de nombreuses molécules dans l'organisme, comme les hormones thyroïdiennes, des antiépileptiques, des antidépresseurs, des anticoagulants et des anti-inflammatoires », décrit Tangui Barré. « Globalement, tous les médicaments dits à marge thérapeutique étroite, ceux qui ont un mécanisme d'action très précis, avec

un équilibre délicat entre efficacité et toxicité, doivent faire l'objet d'attention car le CBD peut fausser la donne », résume Bruno Revol. De quoi rester prudent face à des stratégies marketing parfois très agressives.

Audrey Dufour

« Que des patients affirment ressentir des effets bénéfiques n'est pas un problème, à condition qu'il n'y ait pas de perte de chances par rapport à un éventuel autre traitement »

**Olivier Manzoni,
Pascale Chavis :**
unité 1249 Inserm/Aix-Marseille
Université

C. Casanova et al. *BMC Public Health*, 29 août 2022 ;
doi : 10.1186/s12889-022-14057-0

T. Willeman et al. *Therapie*,
5 décembre 2022 ;
doi : 10.1016/j.herap.2022.11.006

D. Iezzi et al. *Transl Psychiatry*, 5 décembre 2022 ;
doi : 10.1038/s41398-022-02271-8

⬇ Les boutiques de CBD attribuent de nombreux mérites au cannabidiol mais aucun n'est prouvé scientifiquement.



ALZHEIMER

Chez le lémurien, des anticorps contre la β -amyloïde

Le lémurien, qui développe des troubles cérébraux et cognitifs avec l'âge, pourrait être un modèle animal de choix dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer. La preuve avec une récente étude qui valide l'innocuité et l'intérêt d'un « vaccin thérapeutique » ciblant la β -amyloïde.

La maladie d'Alzheimer est la cause de démence la plus fréquente dans le monde. Malgré de nombreux essais cliniques, il n'existait fin 2022 aucun traitement modifiant réellement le pronostic de cette maladie neurodégénérative. Cependant, la physiopathologie et la physiogénèse de la maladie s'avèrent désormais assez bien connues et mettent en cause la protéine Tau et les peptides β -amyloïdes. Ces derniers forment le composant principal des plaques amyloïdes, retrouvées dans les neurones affectés par des maladies neurodégénératives comme Alzheimer. L'accumulation de β -amyloïdes marquerait le



La β -amyloïde, ici en orange, s'accumule et forme des plaquettes chez les malades d'Alzheimer.

© National Institute on Aging/NIH

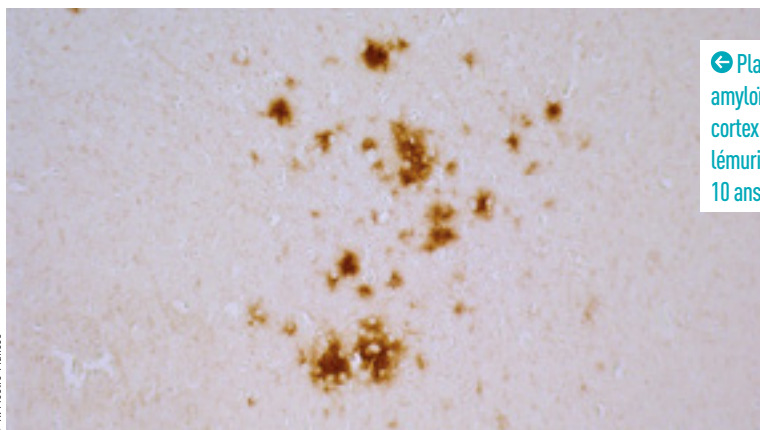
point de départ de la maladie, avec des lésions synaptiques, une perte neuronale et des troubles cognitifs. « Cette "hypothèse amyloïde" a conduit au développement d'immunothérapies, notamment des anticorps ciblant la β -amyloïde ou ses dérivés. Mais les essais cliniques se heurtent à des effets indésirables graves chez l'humain et aux limites des modèles animaux utilisés, le plus souvent des souris transgéniques, contextualise Nadine Mestre-Francès, responsable de l'équipe Vieillesse cérébrale et pathologies neurodégénératives à Montpellier et spécialiste des lémuriens. D'où l'intérêt de disposer de modèles animaux se rapprochant le plus possible, phylogénétiquement, de l'Homme. » C'est ici qu'intervient le microcèbe, un primate lémuriforme, plus facile d'accès que les singes, et chez qui le vieillissement entraîne des troubles cérébraux et cognitifs, similaires à un début de maladie d'Alzheimer. Ce lémurien se révèle donc un modèle inté-

ressant dans une approche de recherche translationnelle.

Afin de valider ce modèle animal et de vérifier l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin thérapeutique anti-amyloïde, l'équipe de Nadine Mestre-Francès a administré à 32 vieux lémuriens (âgés de 4 à 10 ans) quatre injections d'un dérivé de la β -amyloïde. Ce dernier induit chez le lémurien une sécrétion contre le peptide. Et, même si cette sécrétion est faible, l'analyse des cerveaux des lémuriens ayant reçu le produit a montré une réduction significative de la quantité de β -amyloïde intracellulaire, sans risque inflammatoire ou hémorragique accru. L'administration du dérivé atténue donc le dépôt de β -amyloïde, mais n'a pas d'effet sur la protéine Tau. Fait intéressant, les chercheurs ont observé une amélioration cognitive chez les animaux traités, probablement due à la diminution en β -amyloïde circulante. « Alors que de nombreux essais cliniques sont en cours et que des traitements se profilent contre la maladie d'Alzheimer, l'intérêt majeur de notre étude est de démontrer la pertinence du microcèbe, détaille Nadine Mestre-Francès. L'utilisation de lémuriens âgés permet de disposer d'un modèle animal naturel de la maladie, ce qui constitue un atout précieux pour accélérer les phases de recherche et développement de futurs candidats-médicaments. » Alexandra Foissac

Nadine Mestre-Francès : unité 1198 Inserm/Université de Montpellier/EPHE, Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives

S. Trouche et al. *Brain Behav Immun.*, 30 décembre 2022 ; doi : 10.1016/j.bbi.2022.12.021



Plaques amyloïdes dans le cortex pariétal d'un lémurien âgé de 10 ans

SENIORS

Le mauvais sommeil sous influence

Les personnes âgées souffrent fréquemment de nuits hachées par de longs éveils, qui affectent leur qualité de vie.

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) est une protéine nécessaire à une régulation efficace du sommeil. Or, ses taux sont modulables par des variants génétiques et par modifications épigénétiques, comme la méthylation. **Isabelle Jaussent, Yves Dauvilliers** et leurs collègues de l'Institut des neurosciences de Montpellier se sont demandé si ces mécanismes pouvaient être associés aux nuits pertur-

bées des personnes âgées qui prennent, ou pas, des psychotropes contre la dépression par exemple. Chez celles sans traitement, deux variants du BDNF associés à de longues plages d'éveil ont été identifiés. En outre, les seniors sous psychotrope qui ont de longs éveils nocturnes présentent des niveaux de méthylation du BDNF élevés, alors qu'ils sont faibles chez ceux sans traitement et dont les éveils sont

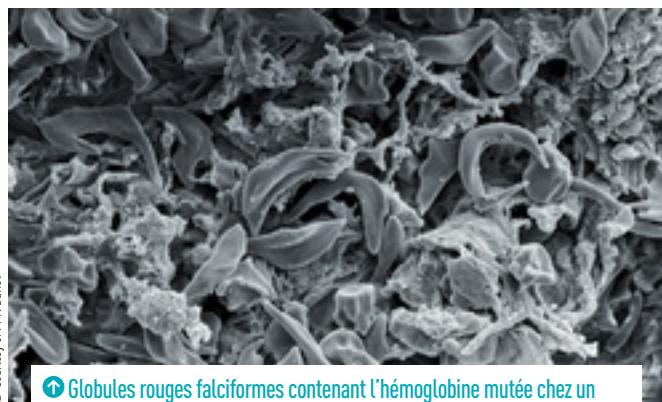
courts. Ces résultats suggèrent que si la méthylation du BDNF peut être un biomarqueur du sommeil haché des seniors, la prise de psychotropes et des variants génétiques du BDNF peuvent modifier ce lien. **F. D. M.**

🔗 **Méthylation.** Processus dans lequel certains éléments de base de l'ADN peuvent être modifiés par l'addition d'un groupement méthyle

Isabelle Jaussent, Yves Dauvilliers : unité 1298 Inserm/Université de Montpellier

📄 M.-L. Ancelin *et al.* *J Sleep Res.*, 3 février 2023 ; doi : 10.1111/jsr.13838

Drépanocytose Cap sur l'origine de l'inflammation



© Courtesy of Pr P. Buffet

🔗 Globules rouges falciformes contenant l'hémoglobine mutée chez un patient drépanocytaire

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde. Elle est due à des mutations du gène de l'hémoglobine – la protéine chargée de transporter l'oxygène aux organes – contenue dans les globules rouges. Ces derniers se déforment et « meurent » prématurément. Les malades souffrent d'anémie, de douleurs violentes, d'une sensibilité accrue aux infections et d'une inflammation chronique dont l'origine vient d'être identifiée par **Thiago Trovati Maciel** et **Slimane Allali** de l'institut Imagine à Paris. Lorsque les globules rouges « malades » sont détruits, ils libèrent dans le sang l'hémoglobine mutée. Celle-ci se fixe alors à un récepteur présent sur les monocytes, TLR4 (pour *Toll-like receptor 4*), pour lequel elle a une grande affinité contrairement à l'hémoglobine normale. Ainsi activés, ces globules blancs libèrent à leur tour des molécules pro-inflammatoires. L'identification de ce mécanisme est une avancée majeure qui ouvre la voie à des pistes thérapeutiques pour enrayer efficacement l'inflammation, laquelle est délétère sur de nombreux organes (foie, reins, cœur...) et « corrélée à la mortalité des patients drépanocytaires », souligne Slimane Allali. **F. D. M.**

Thiago Trovati Maciel, Slimane Allali : unité 1163 Inserm/Université Paris Cité, équipe Mécanismes cellulaires et moléculaires des désordres hématologiques et implications thérapeutiques

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

Génétique Quand la machine cellulaire redémarre

Polluants, radiations mais aussi radicaux libres et dérivés naturels de notre respiration peuvent endommager l'ADN et menacer la stabilité génomique des cellules. Ces attaques génotoxiques quotidiennes sont à l'origine de mutations impliquées dans de nombreuses maladies comme le cancer. Pour maintenir son intégrité génétique, la cellule agressée se met en pause quelques heures. Elle stoppe les processus cellulaires importants, tels que la réplication ou la transcription des gènes, pour éviter qu'ils ne soient perturbés par les lésions. Une fois l'ADN réparé et les dangers éliminés, la cellule redémarre, et ce, en partie grâce à l'enzyme EXD2, ont montré **Frédéric Coin** et ses

collègues strasbourgeois de l'équipe Expression et réparation du génome. EXD2 s'associe à l'ARN polymérase II, qui reprend alors son activité de transcription et de production d'ARN messagers (ARNm). Dans le détail, EXD2 vient dégrader les ARNm en cours de synthèse lors de l'attaque génotoxique et encore bloqués dans la machine de production. Dégagee, l'expression génétique reprend normalement. **M. R.**

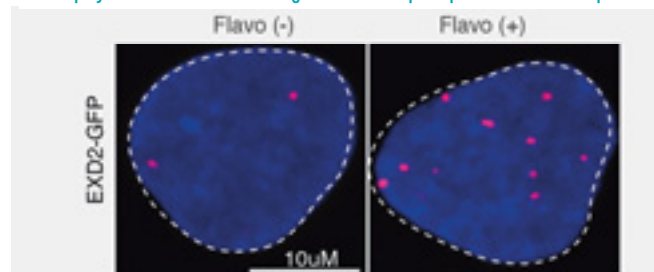
🔗 **Transcription.** Première étape de la synthèse des protéines, qui produit un ARN à partir de l'ADN.

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

Frédéric Coin : unité 1268 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

📄 J. Sandoz *et al.* *Nat Commun.*, 20 janvier 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-35922-5

🔗 Immunomarquage mettant en évidence une interaction (en rose) entre EXD2 et l'ARN polymérase II suite à un blocage de la transcription par l'inhibiteur flavopiridol



© Frédéric Coin/IGBMC

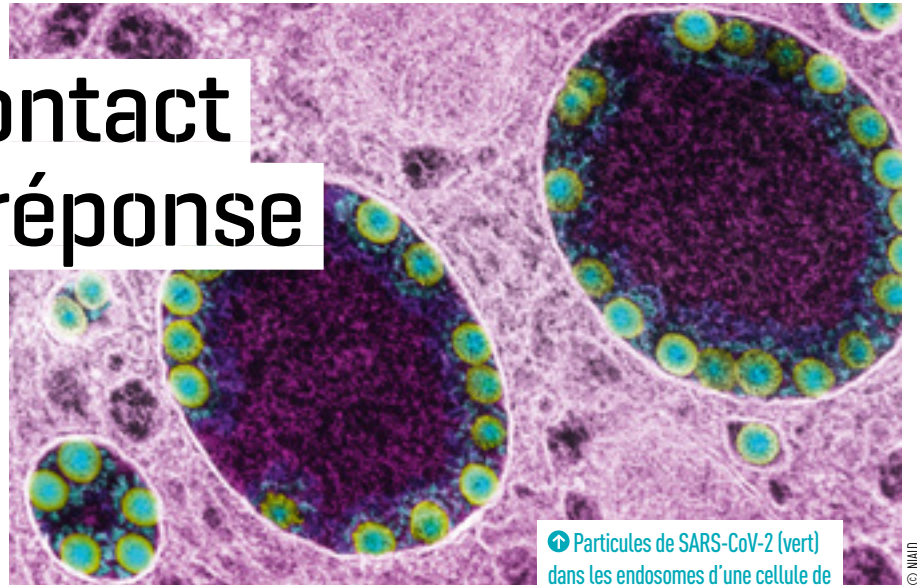
COVID-19

Quand le contact se perd, la réponse s'altère

Les formes graves de Covid-19 sont souvent liées à une production trop faible et tardive des interférons, qui protègent de l'infection. Ce défaut de réponse immunitaire pourrait trouver sa source dans des cellules du système immunitaire, les cellules dendritiques plasmacytoïdes.

Pourquoi certains malades de la Covid-19 n'ont qu'un gros rhume tandis que d'autres se retrouvent en réanimation ? L'équipe de **Marlène Dreux**, directrice de recherche au Centre international de recherche en infectiologie à Lyon, a mis en avant que la mobilisation des cellules dendritiques plasmacytoïdes, les pDC, est défectueuse chez les patients les plus sévèrement touchés.


En cas d'infection, ces cellules du système immunitaire viennent normalement se coller au contact des cellules infectées. Via un récepteur de reconnaissance de l'agent pathogène, la molécule TLR-7, les pDC perçoivent l'ARN viral. En bonnes sentinelles du système immunitaire, ces cellules se mettent alors à produire rapidement une grande quantité d'interférons. Ces derniers alertent les cellules avoisinantes pour bloquer la réplication du virus SARS-CoV-2. Mais chez les patients gravement malades, cette réponse des interférons s'avère défaillante et, par conséquent, l'infection s'emballe. « Nous savions déjà que la production et l'action des interférons peuvent être réduites par des anti-interférons, ce qui limite la réaction antivirale, débute Marlène Dreux. Avec nos travaux, nous montrons désormais que la mauvaise réponse des interférons peut venir, en par-



➔ Particules de SARS-CoV-2 (vert) dans les endosomes d'une cellule de l'épithélium nasal olfactif infectée

© NMD

tie, d'une perte d'activité des pDC. » Avec une question encore sans réponse : le problème a-t-il lieu au niveau de la détection des cellules infectées par les pDC, ou à l'étape suivante, lors de la production des interférons ?

Les pDC pourraient être déjà épuisées, dépassées par le taux de réplication du virus. « Nous pensons à une perturbation de leur capacité à répondre à l'infection, avance la directrice de recherche. L'environnement pro-inflammatoire, surchargé en cytokines, désoriente en quelque sorte les pDC, qui perdent alors leur capacité. » Il a déjà été montré que, pour la Covid-19, une sécrétion anormalement massive des cytokines , appelée « orage cytokinique », aggrave l'état des patients.

Si d'autres études sont nécessaires pour mieux cerner le mécanisme en jeu au

niveau des pDC, ces travaux permettent déjà d'esquisser des pistes de traitement. « On peut imaginer booster ces cellules pour qu'elles produisent plus d'interférons, ou bien diminuer la présence de cytokines pro-inflammatoires grâce à des bloqueurs », cite Marlène Dreux, qui se félicite de l'importante synergie déployée dans son équipe et par ses collaborateurs pour faire progresser la compréhension de l'infection par le SARS-CoV-2.

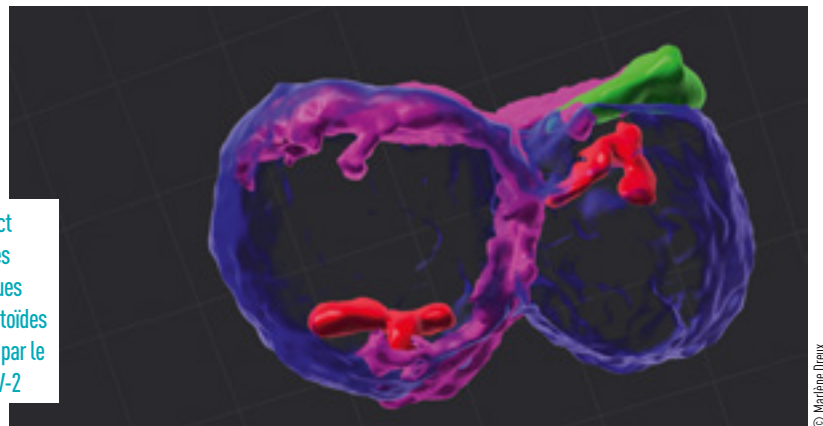
Audrey Dufour

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

Marlène Dreux : unité 1111 Inserm/CNRS/ENS de Lyon/ Université Claude-Bernard - Lyon 1

 M. Venet et al. *Nat Commun.*, 8 février 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-36140-9

➔ Contact de cellules dendritiques plasmacytoïdes infectées par le SARS-CoV-2



© Marlène Dreux

HÉPATITE C

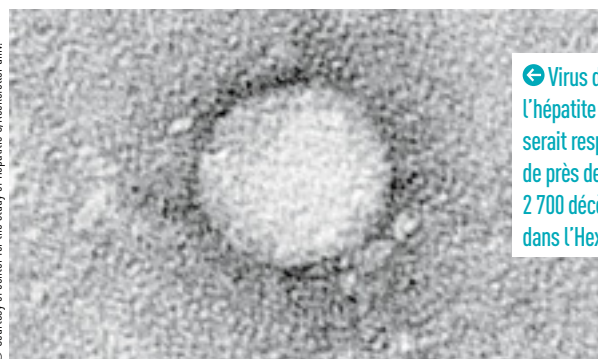
Le lieu de réplication du virus déniché

Une proportion importante de malades de l'hépatite C n'élimine pas le virus (VHC) dès l'infection et développe une maladie chronique qui conduit généralement à une cirrhose. Identifier comment et où le virus se réplique est donc capital. Une question à laquelle **Birke Bartosch** du Centre de recherche en cancérologie de Lyon répond pour partie. Elle confirme qu'un élément clé de la réplication du VHC est le point de jonction entre deux organites de la cellule : la mitochondrie et le réticulum endoplasmique. De fait, dans les cellules infectées, des

protéines du VHC s'associent à ce point de jonction. En outre, le virus semble détourner à son profit l'un des canaux qui contribue normalement au bon fonctionnement de la mitochondrie. Néanmoins, le virus a besoin que l'intégrité de la jonction soit préservée, faute de quoi sa réplication diminue. Il reste maintenant à étudier si le virus influe sur l'activité de ce point de jonction et/ou des mitochondries. **F. D. M.**

Birke Bartosch : unité 1052 Inserm/CNRS/Centre Léon-Bérard/Université Claude-Bernard - Lyon 1

↳ S. Duponchel *et al.* *JHEP Rep.*, 9 décembre 2022 ; doi : 10.1016/j.jhepr.2022.100647



↳ Virus de l'hépatite C qui serait responsable de près de 2 700 décès par an dans l'Hexagone.

© Courtesy of center for the study of Hepatitis C/flickr/feller.univ.

RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE

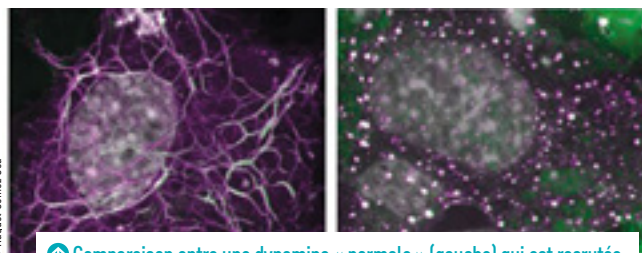
Le gras au secours des muscles ?

La régénération d'un muscle squelettique lésé fait intervenir diverses cellules, dont des progéniteurs fibro-adipogéniques, qui forment une « niche » dans laquelle les cellules

souches du muscle œuvrent à sa régénération. De récentes études ont montré que plusieurs sous-types de ces progéniteurs interviennent, mais les avis divergent quant à leur origine. Selon l'équipe Stromagics de **Coralie Sengenès** de l'université de Toulouse, les progéniteurs retrouvés un jour après la lésion viennent du tissu adipeux sous-cutané. Les chercheurs ont en effet observé que ce tissu renferme des cellules leur ressemblant fortement : les

Myopathies

Dynamine 2 : une double casquette inattendue



© Raquel Gomez-Oca

↳ Comparaison entre une dynamine « normale » (gauche) qui est recrutée sur des tubules membranaires et une dynamine avec une mutation de patient avec myopathie qui coupe ces tubules membranaires (droite)

La dynamine 2 (DNM2) est une protéine impliquée dans plusieurs myopathies congénitales, des maladies génétiques du muscle. Ainsi, quand elle est mutée dans la myopathie centronucléaire, elle devient à tort « hyperactive », tandis qu'elle est surexprimée dans sa forme « normale » dans la myopathie myotubulaire liée à l'X. L'équipe de **Jocelyn Laporte** de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Illkirch avait montré que diminuer son expression corrige les atteintes musculaires chez des modèles murins de ces maladies, une piste thérapeutique prometteuse. Mais l'affaire pourrait se révéler plus complexe. Les chercheurs viennent d'observer que deux formes de dynamine 2 cohabitent dans le muscle – une spécifique au muscle (M-DNM2) et une ubiquitaire (Ub-DNM2), présente également dans d'autres tissus – et qu'elles n'y ont pas les mêmes effets pathologiques. L'Ub-DNM2 mutée est plus délétère pour le muscle que son homologue musculaire. De même, l'Ub-DNM2 « normale » est un facteur plus aggravant de la myopathie myotubulaire liée à l'X que la M-DNM2. Ces résultats suggèrent que les futurs traitements de ces myopathies devront cibler la dynamine 2 ubiquitaire présente dans le muscle, tout en l'épargnant dans les autres organes. **F. D. M.**

Jocelyn Laporte : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

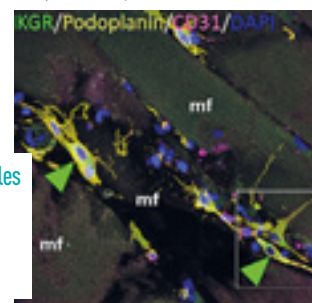
↳ R. Gómez-Oca *et al.* *Nat Commun.*, 11 novembre 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-34490-4

cellules stromales adipeuses. De plus, ils ont montré que la graisse libère ces dernières dès qu'un muscle est blessé pour la coloniser. Si cette libération est empêchée, le muscle lésé est moins bien régénéré. Ces travaux soulèvent également des questions sur la façon dont le vieillissement peut affecter la régénération mus-

culaire, en lien avec la composition du tissu adipeux. **F. D. M.**

Coralie Sengenès : unité 1301 Inserm/CNRS/EFES/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Restore

↳ Q. Sastourné-Arrey *et al.* *Nat Commun.*, 5 janvier 2023 ; doi : 10.1038/s41467-022-35524-7



↳ Libération de cellules stromales adipeuses (flèches vertes) entre des fibres musculaires endommagées chez la souris

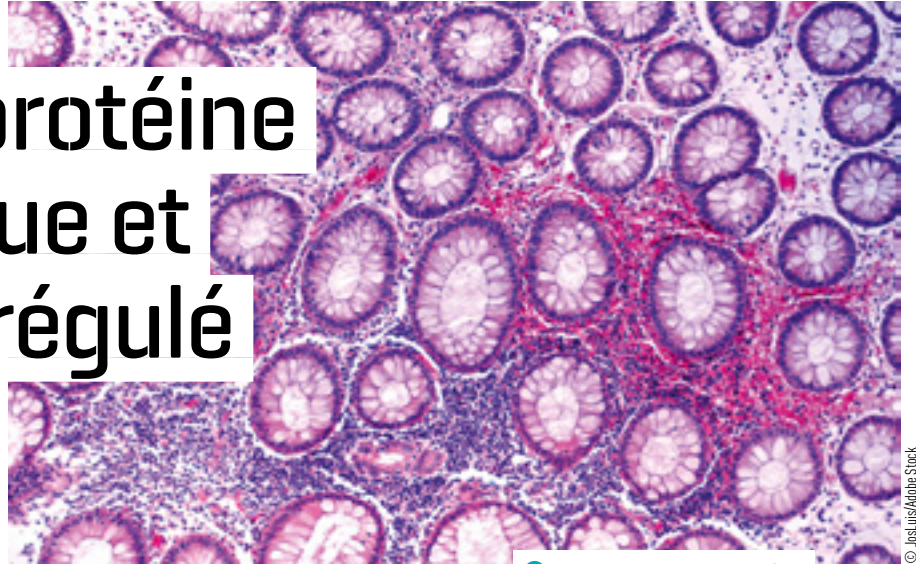
© M. Mahieu, C. Barreau/Stromagics Institut Restore

MICI

Une seule protéine vous manque et tout est dérégulé

La rectocolite hémorragique se traduit par une inflammation récurrente du rectum et du côlon. Des erreurs dans le métabolisme de l'ARN sont corrélées à la gravité de la maladie. Un mécanisme impliquant la protéine HP1 semble jouer un rôle important.

Est-on passé à côté d'un facteur primordial au sujet de la rectocolite hémorragique ? Cette maladie, de la famille des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), se caractérise par une inflammation du rectum et du côlon. Mais un autre mécanisme, outre l'inflammation, semble jouer un rôle prépondérant, a découvert l'équipe de Laurence Arbibe, à l'institut Necker-Enfants malades à Paris. Au centre de cette découverte, une protéine – HP1 – bien connue de Laurence Arbibe. « Je m'y suis intéressée dans les années 2010, lorsque je travaillais à l'institut Pasteur sur les relations hôte-pathogène dans l'intestin, retrace-t-elle. Nous avons montré que des bactéries pathogènes étaient capables d'injecter des protéines se localisant dans le noyau des cellules de l'intestin pour prendre le contrôle des gènes de l'inflammation. La protéine HP1 était impliquée dans le processus anti-inflammatoire, en réponse à cette attaque. » Aujourd'hui, elle est à nouveau dans la lumière : « Dans un modèle murin qui ne synthétise pas HP1, nous observons une inflammation colique et une altération du microbiote intestinal, comme chez les patients MICI. » L'analyse des tissus de 206 enfants atteints par la maladie a d'abord permis de découvrir le rôle précis de cette protéine HP1. En étudiant l'ensemble des brins d'ARN



ⓘ Inflammation chronique du côlon

© Jost Uns/Adobe Stock

servant à la synthèse des protéines (le transcriptome), les scientifiques se sont rendu compte que certains brins n'étaient pas présents chez les sujets non malades. « Non seulement HP1 réprime l'inflammation de l'intestin, mais elle contrôle également l'épissage, c'est-à-dire l'étape de sélection des morceaux d'ARN en vue de la synthèse des protéines », résume la chercheuse. En d'autres termes, lorsque HP1 est absente, cette étape d'épissage ne se déroule pas normalement.

En conséquence, certaines protéines ne sont pas fabriquées, tandis que d'autres le sont alors qu'elles n'auraient pas dû. « Et plus il y a d'erreurs lors de cette étape, plus la forme de la maladie est sévère », a constaté Laurence Arbibe. Pour aller plus loin et savoir comment HP1 sécurise l'épissage, les auteurs des travaux ont réalisé une analyse protéomique, qui permet d'identifier avec quelles protéines HP1 interagit principalement. « Ses partenaires privilégiés sont des molécules qui reconnaissent et surtout sélectionnent les sites d'épissage pour éviter un découpage aberrant de l'ARN », décrit la scientifique. Ces erreurs de découpage entraînent des conséquences dramatiques, comme l'ont découvert les chercheurs. Une des protéines non synthétisées est indispensable au bon fonctionnement des jonctions adhérentes, lesquelles assurent normalement l'imperméabilité entre les cellules de l'épithélium. En l'absence de cette protéine, bactéries et autres pathogènes peuvent se faufiler

vers la circulation sanguine. Autre erreur fréquente : une protéine toxique, la progérine, est indûment synthétisée. Or, elle est connue pour provoquer un vieillissement accéléré des cellules. Ce lien entre HP1 et la progérine va inciter les chercheurs à vérifier si le vieillissement des tissus est en partie dû à des erreurs d'épissage. En parallèle, forts de cette découverte, ils vont aussi tenter de mettre au point des outils thérapeutiques permettant de réguler cet épissage. **Bruno Scala**

Laurence Arbibe : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité

J. Mata-Garrido *et al.* *Nat Commun.*, 18 novembre 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-34556-3

ⓘ La progérine (en rouge) est une protéine toxique impliquée dans le vieillissement accéléré des cellules, ici dans l'épithélium intestinal (ADN du noyau en bleu).



© Jorge Mata-Garrido

MALADIE DE NASH

Mauvais rôle des vésicules extracellulaires

Les bactéries du microbiote dialoguent en continu avec l'organisme via des molécules libérées et transportées dans des vésicules extracellulaires elles-mêmes absorbées par l'intestin. Un déséquilibre de la flore intestinale chamboule cette conversation, non sans conséquences. Cette dysbiose est notamment observée chez les patients atteints de la maladie de Nash (aussi appelée « maladie du foie gras » ou « maladie du soda »), qui connaissent une accumulation excessive de graisses dans leur foie. L'équipe de **Ramaroson Andriantsitohaina** à Montpellier a montré que des agents pathogènes, envoyés via ces vésicules, sont impliqués dans les dégâts hépatiques chez ces malades. Ces vésicules augmentent la perméabilité intestinale et entraînent à terme une inflammation et des lésions hépatiques. Leur composition, qui évolue avec la progression de la pathologie, pourrait servir de biomarqueur. Pour l'avenir, les chercheurs envisagent un nouveau type de prébiotique spécifique, composé de vésicules bénéfiques, dans l'espoir d'inverser ces lésions. **M. R.**

Ramaroson Andriantsitohaina : unité 1046 Inserm/CNRS/Université de Montpellier, Physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles, équipe Vésicules extracellulaires et maladies métaboliques

L. Fizanne et al. *J Extracell Vesicles*, 28 janvier 2023 ; doi : 10.1002/jev2.12303

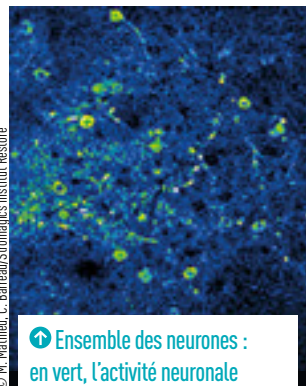


⬆️ Tissu d'un foie atteint de la maladie de Nash. Les taches blanches sont des gouttelettes de graisse en excès qui remplissent les cellules hépatiques (hépatocytes).

© Richard Boyce

Neurones

Chez la souris, le sommeil « déconnecte » le cerveau



© M. Mahieu, C. Barreau/Stomages Institut Pasteur

⬆️ Ensemble des neurones : en vert, l'activité neuronale (bleu/noir : inactif). Les cellules sont les cercles, les fils sont les axones et dendrites.

Dans le cerveau, les neurones fonctionnent en petites troupes, appelées « assemblées » par les scientifiques. « Nous voyons en effet qu'un ensemble de neurones s'active localement, puis un autre, explique **Rosa Cossart**, directrice de l'Institut de neurologie de la Méditerranée à Marseille et Prix Recherche Inserm 2016. Avec **Richard Boyce**, nous souhaitons établir – chez des

souris éveillées ou naturellement endormies placées sous un microscope, ce qui est une première – si ces changements d'assemblées se reflétaient sur l'activité globale du cerveau. » Il s'avère que ce n'est pas le cas en toutes circonstances. En état de veille calme, l'activité cérébrale et les changements d'assemblées sont coordonnés, mais pas au cours du sommeil. « Il y a alors une sorte de déconnexion du cerveau », précise la chercheuse. L'équipe va maintenant vérifier si cela s'applique chez l'Homme. Si oui, « il sera intéressant d'établir si des dysfonctionnements de cette règle pourraient être associés à des états pathologiques, comme la schizophrénie », conclut Rosa Cossart.

F. D. M.

Rosa Cossart, Richard

Boyce : unité 1249 Inserm/Aix-Marseille Université

R. Boyce et al. *Cell Rep.*, 29 janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.celrep.2023.112053

QESACO

Connectome

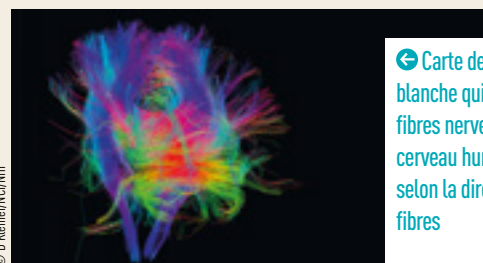
Plusieurs projets tentent d'établir une carte détaillée des connexions neuronales du cerveau, ou connectome, grâce à l'imagerie et à la neurochirurgie. En décembre 2022, une équipe du département de zoologie de l'université de Cambridge, au Royaume-Uni, a publié un plan en trois dimensions du cerveau de la mouche à fruit (*Drosophila melanogaster*), qui compte 3 013 neurones et 544 000 synapses. D'autres initiatives, plus ambitieuses, espèrent modéliser les quelque 70 millions de neurones de la souris dans une dizaine d'années, grâce aux progrès constants des traitements de données. Mais le projet le plus fou vise à cartographier le cerveau humain, avec plus de 100 milliards de neurones et 10 000 fois plus de connexions... « C'est un défi colossal, car cet organe est connu pour sa plasticité et donc son évolution permanente », explique **Hugues Duffau**, neurochirurgien et chercheur à l'Institut de génomique fonctionnelle à Montpellier. L'enjeu est primordial : « Mieux comprendre la communication

entre neurones et les interactions entre zones cérébrales permet déjà de mieux opérer les patients souffrant de tumeurs ou d'épilepsie. À terme, cela pourrait faciliter la détection d'anomalies de connectivité dans les maladies psychiatriques, comme la schizophrénie ou l'autisme. » Avec l'espoir d'améliorer la qualité de vie des patients. **A. M.**

Hugues Duffau : unité 1191 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

M. Winding et al. *BioRxiv*, 28 novembre 2022 ; doi : 10.1101/2022.11.28.516756

G. Herbet, H. Duffau. *Physiol Rev.*, 20 février 2020 ; doi : 10.1152/physrev.00033.2019



© D. Klémer/INMHI

⬆️ Carte de la matière blanche qui entoure les fibres nerveuses, dans un cerveau humain, colorisée selon la direction des fibres

RECHERCHE CITOYENNE

L'humain, au cœur
de la cohorte
Constances

En novembre 2022, la cohorte Constances fêtait son dixième anniversaire. L'occasion de revenir sur les grandes avancées scientifiques qu'elle a permises mais aussi de rappeler l'intérêt de ce type d'infrastructure pour la recherche biomédicale et plus largement pour la société.

« Une cohorte, c'est une enquête qui suit de façon individuelle un groupe de personnes », explique d'entrée de jeu Marie Zins, directrice de l'unité de service Cohortes épidémiologiques en population, à Villejuif. Si les cohortes de malades sont centrées sur une pathologie, celles en population, comme Constances, s'intéressent à la santé en général.

Bien que généraliste, la cohorte Constances est unique par sa taille. « Dès le départ, nous avons visé le club très fermé des

mégacohortes », se rappelle Marie Zins. Avec ses 220 000 volontaires, malades ou non, âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion, Constances représente le plus important projet de recherche d'épidémiologie et de santé publique en France. Cet échantillon, visant à la représentativité de la population adulte en métropole, constitue une source d'informations extrêmement détaillée. En effet, tous les volontaires passent, lors de leur inclusion puis tous les quatre ans, un examen de santé complet : mesures physiques, auditives, visuelles, pulmonaires, biologiques mais aussi cognitives à partir de 45 ans... « Pour plus d'un quart des participants, nous avons pu prélever du sang et des urines, ajoute la responsable de la cohorte. Soit au total une biobanque de 1 400 000 échantillons. »

Ces données objectives sont complétées chaque année par des questionnaires : pathologies, alimentation, activité physique, consommation d'alcool et de tabac... Des items récurrents auxquels s'ajoutent d'autres thèmes, ponctuels, selon les projets en cours : « asthme et rhinites, exposition aux pesticides, moisissures et produits ménagers... La liste est longue! », commente Marie Zins.

Dernière source d'information non négligeable : les bases administratives. Depuis l'origine, Constances est reliée au Système national des données de santé (SNDS), qui regroupe remboursements de soins, affections de longue durée, hospitalisations,

accidents du travail et causes de décès. « C'est aussi la seule cohorte en France couplée aux bases de l'assurance vieillesse, qui retracent toute la trajectoire sociale et professionnelle des volontaires », se réjouit l'épidémiologiste.

La quantité, la qualité et la variété des données pseudonymisées recueillies permettent d'étudier le rôle – même faible – d'agents biologiques, génétiques ou environnementaux dans certaines pathologies. « La valeur d'une cohorte s'accroît avec le temps et la survenue d'"incidents" de santé », éclaire Marie

Zins. Constances n'en est qu'au tout début de ce qu'elle peut nous apprendre. »

Informers les politiques publiques

Grâce aux projets achevés ou en cours – à ce jour 130, dont un grand nombre déposés par l'Inserm –, on sait que le SARS-CoV-2 circulait en France dès la première semaine de novembre 2019, que l'addiction à l'alcool est environ 2,5 fois plus fréquente chez les inactifs que chez les actifs,

Marie Zins : unité mixte de service 11 Inserm/Université Paris Cité, Université Paris Saclay, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

📄 F. Carrat *et al.* *Eur J Epidemiol.*, 6 février 2021 ; doi : 10.1007/s10654-020-00716-2

📄 Mildeca, *Les conduites addictives de la population active*. Chiffres clés issus de la cohorte Constances, mars 2021

📄 M.-C. Delmas *et al.* *BMC Pulm Med.*, 14 octobre 2021 ; doi : 10.1186/s12890-021-01688-z



© Romaine/Adobe Stock



📌 Les 1 400 000 échantillons de sang et d'urine des volontaires Constances sont conservés dans des cuves d'azote liquide, à la Biobank of Luxembourg.

© DIM-HBBL

que les troubles ventilatoires obstructifs sont sous-diagnostiqués, que la pollution atmosphérique augmenterait le risque de déficit cognitif, ou encore qu'un Français sur quatre souffre d'une déficience auditive mais que peu d'entre eux sont appareillés. « *Les pouvoirs publics sont impatients de savoir si le meilleur remboursement des prothèses auditives va augmenter le taux d'appareillage* », précise la chercheuse. Les divers résultats publiés pourraient aussi conduire à généraliser les tests respiratoires en médecine de ville, ou à lancer des campagnes de prévention ciblées sur les addictions, la bronchite chronique...

Les données recueillies – plusieurs téraoctets – sont en outre accessibles : « *La communauté scientifique peut s'en emparer et, à certaines conditions, soumettre de nouvelles questions ou examens aux volontaires* », explique Marie Zins. L'activité de la cohorte s'enrichit donc en permanence, avec plus de 190 chercheurs de tous horizons (Europe, Canada, États-Unis...).

Innover, toujours

Depuis janvier, Olivier Laurent, chercheur à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), pilote ainsi le projet Corale sur les rayonnements ionisants, cancérogènes. Via un questionnaire et différentes bases administratives, il recense l'exposition environnementale, médicale et professionnelle, depuis la naissance, de 80 600 vo-

lontaires qui ont déclaré leur historique résidentiel. Des données qu'il complètera par des mesures de radon sur 1 000 d'entre eux. Objectif? Évaluer les effets, souvent tardifs, d'une faible radioactivité sur des pathologies non cancéreuses et les interactions avec d'autres facteurs de risques.

En 2023, 2 000 prélèvements de salive vont par ailleurs être séquencés sous la houlette d'**Emmanuelle Génin**, lauréate du prix Recherche Inserm 2017 et directrice de l'unité Génétique, génomique fonctionnelle et biotechnologies à Brest. Les variations génétiques détectées dans l'ADN permettront d'améliorer le diagnostic de certaines maladies.

Autre nouveauté : **Alban Redheuil**, responsable scientifique de la plateforme d'imagerie de l'IHU ICAN (Fondation pour l'innovation en cardiométabolisme et nutrition) à Paris, lance avec la fondation MSD Avenir le projet Iconic auprès de 2 400 volontaires franciliens. « *Constances deviendra ainsi la première cohorte française d'imagerie de population en multimodalité (échographie et IRM) étudiant à la fois le cœur, les vaisseaux, le foie et les tissus adipeux avec les dernières technologies et incluant les moins de 40 ans pour visualiser les processus du vieillissement* », détaille Marie Zins. Une première mondiale ! D'autres innovations se préparent avec des partenaires privés, par exemple des jumeaux numériques de patients afin de choisir « *pour chaque individu le bon traitement au bon moment* ».

« Constances va devenir la première cohorte française d'imagerie de population en multimodalité »

Dans cet écosystème, le respect des données de santé prime. L'association des volontaires Constances, créée en juin 2020 – une initiative inédite au monde –, a ainsi œuvré pour que les données du SNDS restent en Europe. Les données sensibles de Constances sont quant à elles gérées en France au Centre d'accès sécurisé des données (CASD).

Volontaire et fier de l'être

La première mission de l'association consiste cependant à « *faire le lien entre les travaux de la cohorte et les volontaires, éparpillés dans l'Hexagone, pour qu'ils comprennent l'utilité de leur participation citoyenne*, éclaire sa présidente, Frédérique Anne. *Nous ne sommes pas une association de malades qui ont un intérêt immédiat dans les résultats de recherche. En dehors des examens médicaux, l'apport de Constances pour chaque individu n'apparaît qu'à travers l'évolution des politiques de santé publique.* »

Pour améliorer encore la quantité et la qualité des données, et *in fine* les opportunités de recherche et de financement, il est primordial de mobiliser les 220 000 individus inclus pendant toute la durée légale d'utilisation des données, soit 30 ans voire plus !

Outre ses actions de communication pour valoriser les participants, l'association Constances mène donc une réflexion sur les questionnaires afin d'augmenter les taux de réponse : « *80 % ont déjà répondu à au moins un questionnaire, mais 57 % "seulement" les ont tous remplis* », illustre la présidente. L'association s'est aussi récemment lancée dans une démarche participative : les adhérents préparent une synthèse des publications en santé-environnement adossées à Constances pour identifier de nouvelles questions de recherche. Grâce à leurs échanges réguliers avec les chercheurs, ils contribuent ainsi à faire avancer la science, ensemble.

Annie Metais

⬇ L'association Constances, unique en son genre, organise des rencontres régulières entre les volontaires et les chercheurs qui utilisent leurs données de santé.



Emmanuelle Génin : unité 1078 Inserm/EFS/Université de Bretagne occidentale

Alban Redheuil : unité 1146 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Laboratoire d'imagerie biomédicale

M. J. Z. Sakhvidi et al. *Lancet Planet Health*, mars 2022 ; doi : 10.1016/S2542-5196(22)00001-8

O. Lisan et al. *JAMA Netw Open*, 1^{er} juin 2022 ; doi : 10.1001/jamanetworkopen.2022.17633

En savoir plus :
constances.fr
assoconstances.fr
vimeo.com/793284330

SENIORS

Le sport c'est bien,
l'adapter c'est mieux

Pratiquer 20 minutes d'activité modérée à vigoureuse par jour (comme la marche rapide) permet de maintenir une bonne santé. Cependant, l'objectif peut être difficile à atteindre, notamment pour les personnes âgées sédentaires. **Mathilde Chen, Séverine Sabia, Benjamin Landré** et leur équipe parisienne ont voulu apporter des éléments pour affiner et diversifier les recommandations actuelles afin de les rendre plus réalisables. Au lieu de s'intéresser à la seule durée de l'activité physique, les chercheurs ont étudié 21 caractéristiques, aussi bien de l'activité physique que de la sédentarité, en équipant des seniors avec des accéléromètres. Onze critères se sont avérés importants pour prédire la mortalité, dont le niveau d'activité, sa durée, sa fragmentation et sa fréquence. Pour les personnes âgées, l'activité peut être distribuée tout au long de la journée, en fragmentant la sédentarité avec des exercices plus ou moins intenses. Tout mouvement est donc bénéfique pour la santé, même si cela ne représente pas 20 minutes continues de sport. **M. R.**

Mathilde Chen, Séverine Sabia, Benjamin Landré : unité 1153 Inserm/INRAE/ Université Paris Cité/ Université Sorbonne Paris Nord, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques

M. Chen *et al.* *EClinicalMedicine*, 13 décembre 2022 ; doi : 10.1016/j.eclinm.2022.101773



© Beahinche/Adobe Stock

Climat

Un impact sur les naissances prématurées

Coups de chaud et canicules affectent la santé, en particulier celle des personnes fragiles, dont les femmes enceintes. Facteurs de déclenchement de l'accouchement, les vagues de chaleur sont associées à un risque accru de prématurité, et donc à une diminution du poids de naissance et à de

futures complications pour la santé de l'enfant. Sous les climats tempérés, ce risque intervient quelques jours avant la naissance mais aussi dès le début de la grossesse, dans les premières semaines après la conception, ont montré les Grenoblois **Johanna Lepeule** et **Ian Hough**, en surveillant plus de 5 300 naissances issues des cohortes mère-enfant Eden, Pelagie et Sépages, entre 2002 et 2018. Ce risque lié à l'exposition des femmes enceintes à des chaleurs nocturnes excessives existe aussi en cas d'exposition au froid. En

Cancer de la prostate

Une exposition différente aux pesticides

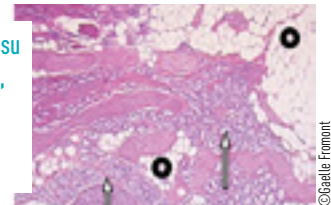
Si la majorité des pesticides organochlorés a été retirée du marché depuis plusieurs années, ils restent très présents dans l'environnement. Chez l'Humain, ces pesticides s'accablent principalement dans les tissus adipeux, qui s'avèrent donc de bons indicateurs de l'exposition. L'équipe de **Gaëlle Fromont** de l'unité Nutrition, croissance et cancer à Tours a analysé, en collaboration avec le Laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments de Nantes, la présence éventuelle de 29 types de pesticides organochlorés dans le tissu adipeux périprostatique de 160 patients de France métropolitaine et des Antilles atteints d'un cancer de la prostate. Résultat ? Il existe une importante variation ethnogéographique de l'exposition.

La plupart de ces pesticides se retrouvent en concentration plus élevée chez les patients de la métropole, mais les dérivés du DDT, le mirex et la chlordécone sont nettement plus présents chez ceux des Antilles. La chlordécone n'est d'ailleurs détectable que dans leur tissu adipeux. Après ajustement des données en fonction des autres facteurs de risques, aucune association franche n'a par contre été révélée entre ces teneurs en pesticides et l'agressivité du cancer. L'équipe poursuivra ses travaux par une étude sur 1 000 patients de Martinique, financée par l'Institut national du cancer. **J. P.**

Gaëlle Fromont : unité 1069 Inserm/ Université de Tours

J.-P. Antignac *et al.* *Environ. Res.* 1^{er} janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.envres.2022.114809

➔ Cancer de prostate infiltrant le tissu adipeux (ronds noirs) périprostatique, site de stockage des polluants organiques persistants. Les flèches blanches indiquent les tumeurs.



© Gaëlle Fromont

France, le froid peut aussi être un facteur de prématurité au cours des dernières semaines de grossesse. Compte tenu des changements climatiques à l'œuvre, ces résultats sont à

prendre en compte dans les politiques de santé publique. **M. R.**

Johanna Lepeule, Ian Hough : unité 1209 Inserm/CNRS/Université Grenoble-Alpes, Institut pour l'avancée des biosciences

I. Hough *et al.* *Int. J. Epidemiol.*, 24 octobre 2022 ; doi : 10.1093/ije/dyac190

⬇ Un enfant est considéré comme prématuré s'il naît avant 8 mois et demi de grossesse.



© Borek/Adobe Stock

SUICIDE

Prévenir la crise en scrutant les rêves

Et si l'analyse des rêves pouvait aider à prévenir les futurs comportements suicidaires ? Pour répondre à cette question, **Pierre Alexis Geoffroy** et son équipe du laboratoire NeuroDiderot à Paris se sont intéressés aux contenus oniriques d'une quarantaine de patients hospitalisés entre janvier et mai 2021 pour crise suicidaire (pensées et tentatives de suicide). L'étude a

observé que 80 % des patients connaissaient des rêves altérés. Parmi eux, 67,5 % avaient des mauvais rêves, 52,5 % faisaient des cauchemars (mauvais rêves avec réveils nocturnes) et 22,5 % rapportaient que leurs songes comportaient des scénarios suicidaires. En outre, un véritable compte à rebours se met en place avant la crise suicidaire : les mauvais rêves

apparaissent 4 mois avant, les cauchemars 3 mois avant, et enfin, les scénarios suicidaires pendant les rêves sont rapportés dans les 6 semaines précédant la crise. Ces travaux pourraient ainsi permettre de revoir les signaux d'alerte dans la pratique clinique. **J. P.**

Pierre Alexis Geoffroy : unité 1141 Inserm/Université Paris Cité, équipe NeoPhen

✉ P. A. Geoffroy et al. *J Clin Psychiatry*, 23 novembre 2022 ; doi : 10.4088/JCP.22m14448

➔ L'analyse des rêves s'avère un outil simple pour prédire une tentative de suicide.



©Trincan / Adobe Stock

Insuffisance cardiaque aigüe

Un suivi qui sauve la vie



©Arminy Picca / Adobe Stock

Chaque année, des millions de personnes sont hospitalisées en urgence pour une insuffisance cardiaque aigüe. Pris en charge pour traiter leurs symptômes immédiats (palpitations, malaise, œdème pulmonaire), puis renvoyés chez eux, ces patients risquent d'être ré-hospitalisés dans

les mois suivants pour les mêmes problèmes. Pourtant, seulement 1 % d'entre eux – et encore moins pour les femmes – bénéficie à la sortie de l'hôpital d'un traitement contre l'insuffisance cardiaque, réputé difficile à tolérer bien qu'efficace. **Alexandre Mebazaa** et plusieurs membres de l'équipe Mascot à Paris ont montré qu'un suivi clinique strict et intensif pendant les 3 mois après la sortie, avec l'introduction progressive, surveillée, et adaptée d'une trithérapie pour limiter les effets secondaires, apporte des bénéfices. Le risque de réadmission en urgence ou de décès s'en voit réduit, et les signes cliniques et biologiques des patients, ainsi que leur qualité de vie, s'améliorent. Ces travaux invitent à revoir la prise en charge post-hospitalisation. **M. R.**

Alexandre Mebazaa : unité 942 Inserm/Université Paris Cité, Marqueurs cardiovasculaires en situation de stress

✉ A. Mebazaa et al. *The Lancet*, 7 novembre 2022 ; doi : 10.1016/S0140-6736(22)02076-1

63 %



©REBSP/Adobe Stock

C'est la part de médecins qui proposent systématiquement le vaccin contre les papillomavirus humains (HPV) aux garçons, selon une étude transversale réalisée par **Nelly Agrinier** et ses collègues du centre d'investigation clinique de Nancy auprès de 530 médecins de famille. En comparaison, plus de 88 % d'entre eux le proposent aux filles. Les HPV sont des infections sexuellement transmissibles parmi les plus fréquentes, contractées majoritairement au tout début de la vie sexuelle, même sans pénétration. Les directives de vaccination ont été étendues à tous les garçons de plus de 11 ans en 2019, pour augmenter la couverture et mieux prévenir les cancers liés, comme le cancer du col de l'utérus, de l'anus ou encore du pénis. **J. P.**

Nelly Agrinier : CIC 1433 Inserm/CHRU Nancy, équipe Module épidémiologie clinique

✉ C. Habermacher et al. *Inf Dis Now*, 1^{er} février 2023 ; doi : 10.1016/j.idnow.2023.104669

DIABÈTE

Un bilan de santé
via une dent
connectée

La salive est un miroir de notre état de santé. Facile à prélever, elle pourrait se substituer aux prises de sang. Des chercheurs toulousains sont en train de mettre au point un biocapteur implantable sur une dent, capable de suivre, via la salive, l'équilibre de la glycémie chez des sujets diabétiques. Et peut-être, à l'avenir, d'autres paramètres biologiques.

Et si, dans un futur proche, vos dents permettaient de remplacer les bilans sanguins ? Les chercheurs **Matthieu Minty** et **Vincent Blasco-Baqué** de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse pensent que l'analyse de la salive pourrait constituer une alternative intéressante. Ils développent actuellement un dispositif mobile, facilement utilisable, pour permettre aux patients diabétiques de suivre leur taux de glucose. Avec l'espoir de le miniaturiser suffisamment pour l'implanter à demeure dans la cavité buccale. Ce projet de dent connectée pourrait devenir réalité d'ici 2025.

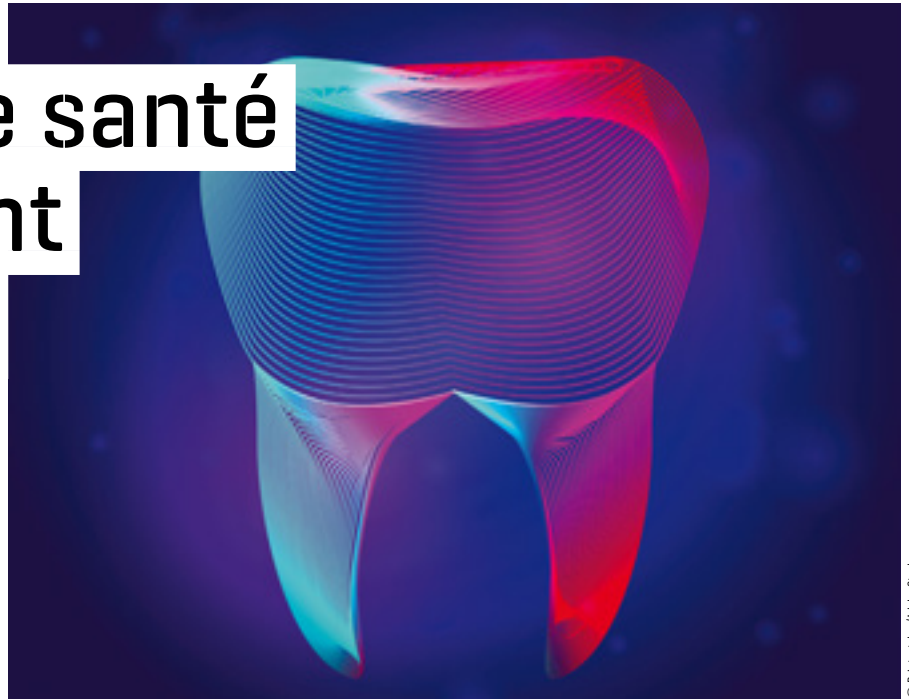
La bouche n'est pas qu'une simple porte d'entrée des aliments, à l'interface entre le monde extérieur et le système digestif. Les communications qu'elle entretient avec l'organisme sont riches et multiples. Elles reposent notamment sur les fonctions de

🔴 **Métabolite.** Composé intermédiaire issu du métabolisme de tout être vivant

Matthieu Minty, Vincent Blasco-Baqué :
unité 1297 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

📄 M. Minty *et al.* *J Dent.*, décembre 2018 ;
doi : 10.1016/j.jdent.2018.10.001

* Voir S&S n° 40, Grand angle « Les dents. Miroirs de notre santé ? », p. 24-35



© Printsstock/Adobe Stock

la salive, dont les composants contribuent à la digestion, à l'immunité... Des processus dans lesquels le microbiote buccal, l'un des plus abondants et des plus diversifiés de notre organisme, a un rôle déterminant. « Il interagit avec le microbiote intestinal et entretient des liens étroits avec notre santé », raconte Vincent Blasco-Baqué. *Lorsque l'alimentation est durablement déséquilibrée ou que la santé bucco-dentaire est insuffisante, l'équilibre microbien local est perturbé.* Des espèces néfastes s'y développent plus facilement, produisent des métabolites🔴 et engendrent une réaction inflammatoire qui perturbe l'immunité locale. Ces différents composants peuvent également interagir avec le microbiote intestinal ou passer dans la circulation sanguine, et engendrer de nouvelles anomalies. « Non seulement

la composition de la salive reflète la santé bucco-dentaire, mais il apparaît aussi de plus en plus clairement qu'elle est le miroir de la santé générale* », explique Matthieu Minty. Le chercheur a par exemple décrit que des joueurs de rugby professionnels réalisaient de moins bonnes performances sportives lorsqu'ils avaient des maladies bucco-dentaires (caries, gingivites, parodontites...). « Et on sait que ces maladies bucco-dentaires sont associées à certaines maladies cardiovasculaires, respiratoires ou neurodégénératives. Des études récentes décrivent aussi que certains facteurs microbiens oraux jouent un rôle dans le risque de développer certains cancers, ou une fibrose du foie. »

Un algorithme prédictif de la glycémie

Les deux chercheurs se sont penchés sur les relations entre la santé buccale et l'équilibre glycémique. « Les liens qui unissent les maladies parodontales et le diabète sont bidirectionnels. On sait que le diabète

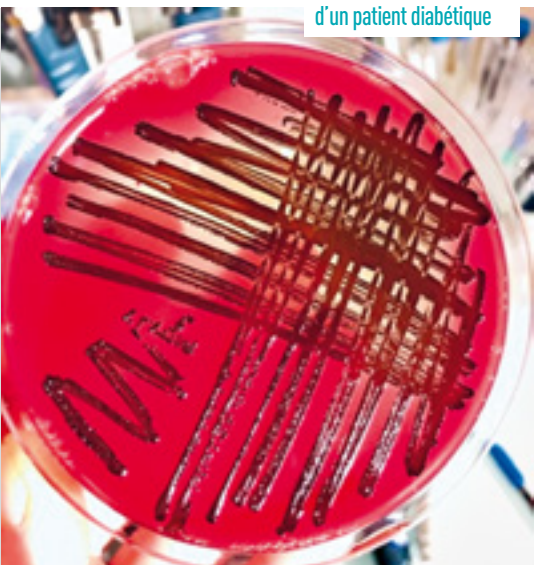


© Adobe Stock

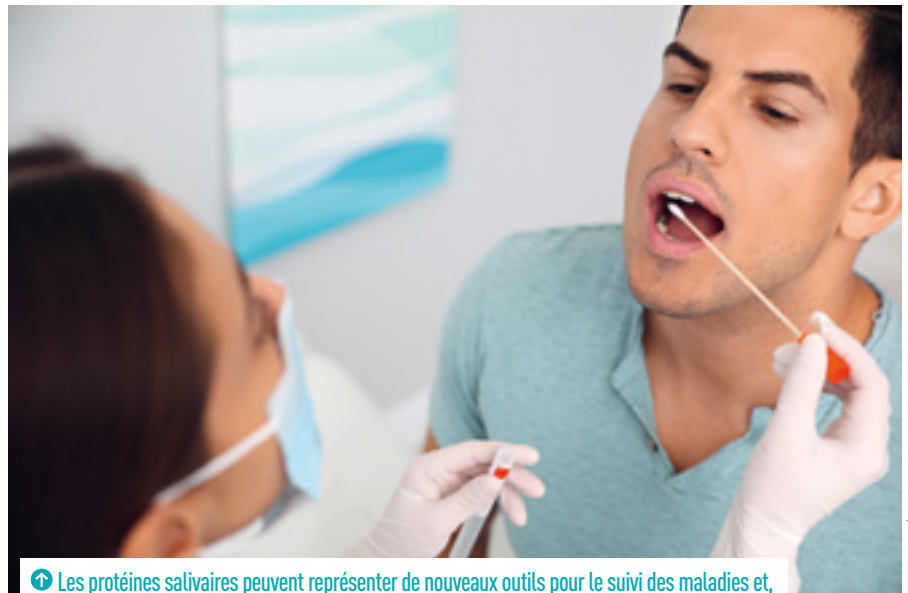
👉 La relation entre le diabète et les maladies parodontales est aujourd'hui établie. Un diabète non équilibré peut exposer la dent à un plus grand risque de parodontite. À l'inverse, une maladie parodontale non traitée peut augmenter la résistance à l'insuline.

modifie l'équilibre bucco-dentaire tandis que soigner la maladie parodontale permet d'améliorer le contrôle de la glycémie », précise Vincent Blasco-Baque. L'idée du test salivaire s'est rapidement imposée : « Les diabétiques doivent suivre régulièrement leur taux de glucose sanguin, parfois plusieurs fois par jour. On imagine donc le potentiel d'un test qui ne nécessiterait pas de prélever du sang pour les 3,5 millions de diabétiques en France. » Grâce à cette dent connectée, les mesures pourraient être réalisées en continu, transmises sur leur smartphone et à leur médecin. Une façon simple d'assurer le contrôle de leur maladie et d'adapter si besoin la prise en charge. La première étape du développement d'un tel capteur a été d'établir l'algorithme qui relie la composition salivaire biologique et microbiologique et la glycémie. Ces mesures ont été menées chez des hommes et des femmes non diabétiques, à jeun ou non. Les chercheurs ont ainsi pu établir l'évolution de certains composants salivaires (acides gras, cholestérol, lipase et autres enzymes...) en fonction des valeurs de glycémie. « Nous avons aussi observé des variations significatives dans l'abondance de certaines espèces bactériennes au niveau buccal comme Streptococcaceae et Prevotellaceae », ajoute Matthieu Minty. D'autres espèces étaient également plus spécifiques des femmes ou des hommes. Les chercheurs ont intégré l'ensemble de ces résultats dans une banque de données afin

⬇ Culture bactérienne contenant de la salive d'un patient diabétique



© Matthieu Minty



© New Africa / Adthe Stock

⬆ Les protéines salivaires peuvent représenter de nouveaux outils pour le suivi des maladies et, dans certains cas, remplacer les prises de sang.

d'en extraire un algorithme prédictif de la glycémie, sur la base d'une stratégie de *machine learning*, une forme d'intelligence artificielle. « Nous sommes en train de valider ce modèle à partir de prélèvements de salive fournis par une cohorte de patients diabétiques », poursuit le chercheur.

Des biomarqueurs aux biocapteurs

Pour passer à la pratique clinique, les chercheurs ont un planning ambitieux, comme l'explique Vincent Blasco-Baque :

« Nous sommes en train de finaliser la mise au point d'un prototype mobile de détection que les patients diabétiques pourront rapidement utiliser à domicile pour valider les biomarqueurs identifiés, en découvrir de nouveaux, et affiner l'algorithme. Nous prévoyons de miniaturiser au maximum ce dispositif dans le courant de 2024. Notre idée est qu'il soit suffisamment petit pour être implanté sur une couronne dans la bouche des patients. » Ces différentes étapes reposent sur la collaboration du laboratoire avec des équipes en charge du développement technologique, une phase pour l'instant en cours de montage avec des

acteurs locaux. Une levée de fonds sera aussi nécessaire pour finaliser le projet. Pour cela, les chercheurs sont accompagnés par Inserm Transfert, la filiale privée de l'Inserm chargée de coordonner la valorisation des innovations issues de ses laboratoires de recherche. Une fois un tel biocapteur au point, il pourrait être utilisé pour suivre d'autres maladies. Grâce à leur implantation au sein de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires et du CHU de Toulouse, les chercheurs ont accès à plusieurs cohortes de patients. « Dans le futur, nous pourrions

conduire de nouvelles études pour établir les biomarqueurs salivaires spécifiques d'autres pathologies, comme l'insuffisance cardiaque ou les maladies coronariennes, avance Vincent Blasco-Baque. Non seulement un tel dispositif pourrait servir au suivi des maladies mais, pourquoi pas, aussi devenir un outil précieux pour le développement de la médecine prédictive et

« Nous sommes en train de finaliser la mise au point d'un prototype mobile de détection que les patients diabétiques pourront rapidement utiliser à domicile »

préventive individualisée. » Une façon de disposer facilement d'un bilan de santé, sans recourir au laboratoire d'analyse.

Caroline Guignot

⚡ M. Minty et al. *J Physiol Biochem*, 9 juillet 2020 ; doi : 10.1007/s13105-020-00757-x



ESPAGNE

OBÉSITÉ

Apaiser les macrophages pro-inflammatoires

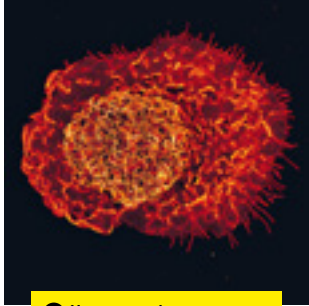
Outre leur rôle dans l'élimination d'agents pathogènes, les macrophages, des cellules du système immunitaire, régulent l'inflammation tissulaire. L'équipe de David Sancho, du Centre de recherches cardiovasculaires Carlos III de Madrid, a montré que les macrophages modulent l'intensité de leur phosphorylation oxydative, une étape de la respiration cellulaire, en fonction de

l'organe dans lequel ils se trouvent. Ce mécanisme est intense dans les poumons et faible dans le tissu adipeux. Mais en cas de surcharge pondérale, les macrophages dans ce dernier présentent une phosphorylation oxydative défectueuse, entraînant un état pro-inflammatoire. Ce contexte cellulaire favorise la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et la stéatopathie hépatique¹. Les chercheurs

ont également montré, chez la souris, que l'inhibition de la phosphorylation oxydative réduisait le nombre de macrophages pro-inflammatoires. Reste à savoir s'il est possible d'exploiter cette piste thérapeutique chez l'humain.

¹ **Stéatopathie hépatique.** Maladie du foie caractérisée par des lésions consécutives à un excès de lipides

¹ S. Wculek et al. *Immunity*, 3 février 2023 ; doi : 10.1016/j.immuni.2023.01.011



↑ Un macrophage, acteur de l'immunité innée



ÉTATS-UNIS

GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

Des complications liées au taux d'oxygène dans l'intestin

35 à 50 % des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques¹ développent la maladie du greffon contre l'hôte, laquelle peut toucher la peau, le tractus gastro-intestinal et le foie. Une nouvelle étude menée par Pavan Reddy, de l'université du Michigan, a voulu comprendre les mécanismes qui sous-tendent les modifications de la flore intestinale chez ces individus. Ces travaux ont mis en évidence, sur plusieurs modèles murins, que les lymphocytes T, des cellules immunitaires, modifiaient les niveaux d'oxygène dans le tractus gastro-intestinal, entraînant un déséquilibre de la flore intestinale. Les chercheurs ont ensuite réussi à réguler ce taux d'oxygène intestinal et à atténuer le déséquilibre, via une chélation² orale du fer. De quoi envisager une nouvelle stratégie pour diminuer les symptômes intestinaux liés à cette maladie.

¹ **Cellule souche hématopoïétique.** Cellule mère des cellules sanguines présentes dans la moelle osseuse et le sang du cordon ombilical

² **Chélation.** Réaction qui permet de séquestrer un métal au sein de complexes éliminés ensuite par l'organisme

¹ K. Seike et al. *Immunity*, 14 février 2023 ; doi : 10.1016/j.immuni.2023.01.007



BANGLADESH

SANTÉ MENTALE

Le climat, source d'anxiété et de dépression

Les événements météorologiques extrêmes affectent-ils notre santé mentale ? En se penchant sur cette interrogation, des chercheurs américains et bangladais, supervisés par Brandon Kohrt de l'université George Washington dans la ville du même nom, ont montré que, sur 7 086 Bangladais âgés de 15 à 90 ans, les canicules augmentaient de 24 % le risque de survenue concomitante d'anxiété et de dépression. L'exposition aux inondations est également associée à une hausse de 31 % du risque de dépression et de 69 % de celui d'anxiété. Des interventions communautaires pourraient ainsi être mises en place pour prendre davantage en charge la santé mentale des populations éprouvées par les catastrophes climatiques.

¹ S. S. Wahid et al. *Lancet Planet Health*, février 2023 ; doi : 10.1016/S2542-5196(22)00315-1



SUÈDE

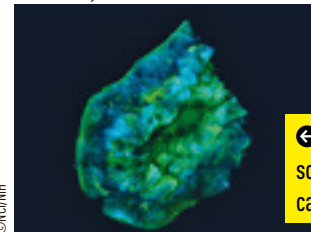
CANCER DES OVAIRES

Une nouvelle immunothérapie

Déjà disponible contre les leucémies et les cancers du sang, l'immunothérapie par les cellules CAR-T¹ peine contre les tumeurs solides, en raison de l'environnement tumoral et de la faible expression d'antigènes. Dans le cadre des cancers des ovaires, l'équipe de Jonas Matson et d'Isabelle Magalhaes, de l'institut Karolinska de Stockholm, a testé, sur des modèles murins de la maladie, deux constructions conventionnelles de cellules CAR-T, ainsi qu'une nouvelle, spécialement conçue pour améliorer son efficacité. Toutes ont été modifiées pour cibler la mésothéline, une protéine présente dans de nombreuses tumeurs ovariennes. En comparant avec le groupe témoin, les chercheurs ont découvert que les cellules CAR-T nouvellement créées montraient une puissance et une persistance antitumorales supérieures à celles des cellules CAR-T conventionnelles. Prochaine étape : la mise en place d'un essai clinique.

¹ **Cellule CAR-T.** Globule blanc (lymphocyte T) modifié génétiquement pour s'attaquer spécifiquement aux cellules tumorales visées

¹ E. Schoutrop et al. *J Immunother Cancer*, 22 décembre 2022 ; doi : 10.1136/jitc-2022-005691



← Tumeur chez une souris atteinte d'un cancer de l'ovaire



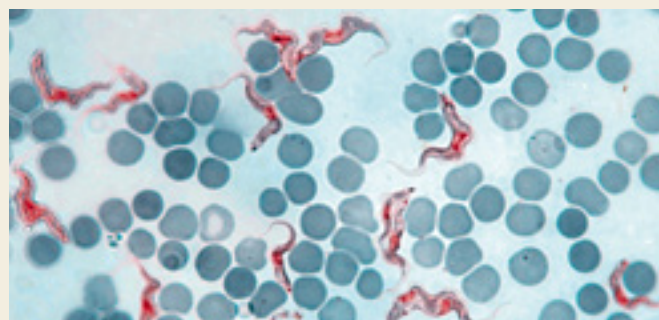
CONGO/GUINÉE

MALADIE DU SOMMEIL

Un nouveau médicament ?

La « maladie du sommeil », la trypanosomose africaine, est endémique de 36 pays d'Afrique subsaharienne. Elle est transmise essentiellement par les mouches tsé-tsé, et provoque à terme une détérioration du système nerveux central. Des traitements existent, selon les souches parasites et les stades de la maladie. Pour la forme la plus courante présente

en Afrique de l'Ouest et centrale, due à *Trypanosoma brucei gambiense*, les recommandations ont évolué ces dernières années. Avant, le traitement était fonction du stade de la maladie, avec la pentamidine pour les patients au stade précoce, et l'association de deux molécules, appelée NECT, pour le stade avancé. Depuis 2019, un nouveau



Le parasite de la maladie du sommeil (ici en rouge dans le sang humain), transmis par la mouche tsé-tsé, est endémique en Afrique.

© Institut Pasteur

médicament est utilisé, le fexinidazole. Administré par voie orale, il est efficace quelle que soit l'avancée de la maladie.

Des équipes congolaises et guinéennes, en lien avec Antoine Tarral de l'initiative Médicaments contre les maladies négligées, se sont

intéressées à une autre piste : l'acoziborole. Dans un essai clinique incluant 208 malades, cette molécule montre une efficacité comparable à la thérapie NECT et à la pentamidine. **A. D.**

V. K. B. Kumeso *et al.* *Lancet Infect Dis.*,
29 novembre 2022 ;
doi : 10.1016/S1473-309 (22) 00660-0



LE POINT AVEC



© Coll. porriège

Bertrand Courtioux

enseignant-chercheur
en parasitologie à l'Institut
d'épidémiologie et de neurologie
tropicale de Limoges

En quoi est-ce important d'avoir un nouveau traitement contre la maladie du sommeil ?

Bertrand Courtioux : La trypanosomose africaine est une zoonose. Elle touche les humains et les animaux piqués par

les mouches tsé-tsé. Compte-tenu de ces réservoirs, il est impossible de l'éradiquer complètement. Disposer de nouvelles molécules comme l'acoziborole permettra de limiter les résistances qui risquent d'apparaître si l'on utilise seulement le fexinidazole. De quoi éviter des scénarios semblables à la chloroquine contre le paludisme. Autre avantage, cette molécule est efficace quelle que soit l'avancée de la maladie. Cela permet de s'affranchir du diagnostic de stade qui passe par une ponction lombaire, geste pas toujours évident à réaliser dans les conditions sanitaires de l'Afrique subsaharienne. Enfin, l'acoziborole se prend par voie orale en une seule dose, là où le fexinidazole nécessite dix jours de traitement. Cette molécule est donc favorable à une bonne observance des populations.

Comment ces travaux s'articulent-ils avec les vôtres ?

B. C. : Avec Clotilde Boudot, nous travaillons en amont, avec des chimistes, à l'étape préclinique. Nous cherchons à cerner des molécules candidates qui présentent un intérêt contre la maladie du sommeil et pourront ensuite aller vers

des essais cliniques comme celui réalisé sous la houlette d'Antoine Tonal. Le problème est que la recherche contre la trypanosomose africaine est mal financée, car la pathologie semble lointaine. Il s'agit d'une maladie tropicale négligée.

Quelles sont les limites sur le terrain face à cette maladie ?

B. C. : La situation géopolitique de certains pays d'Afrique complique l'organisation d'essais cliniques et même le recensement des nouveaux cas. Les populations touchées sont difficilement et tardivement diagnostiquées. Il faut aussi tenir compte du coût des traitements. Des programmes d'aide existent pour les patients, mais pas pour le bétail qui sert de réservoir à la maladie. Par ailleurs, peu d'études cherchent à savoir si les molécules se retrouveraient ensuite dans la viande ou les produits laitiers, et à connaître les éventuelles conséquences tant pour le consommateur que pour les éleveurs.

Propos recueillis par Audrey Dufour

Bertrand Courtioux, Clotilde Boudot :

unité 1094 Inserm/CHU Limoges/Université de Limoges,
Neuroépidémiologie tropicale

Depuis plus de 30 ans, l'endocrinologue Maria-Christina Zennaro, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche cardiovasculaire de Paris, s'attache à mieux comprendre les causes de l'hypertension artérielle. Son dernier projet, ENSAT-HT, qui unit les forces de recherche européennes, est salué par le trophée des Étoiles de l'Europe.

MARIA-CHRISTINA ZENNARO

Mieux diagnostiquer l'hypertension, un défi européen !

L'hypertension artérielle tue 11 millions de personnes par an dans le monde. Or, il n'existe pas une, mais des hypertensions. Celle dite « primaire », la plus fréquente, n'a pas de cause précise connue. La « secondaire », qui touche 5 à 15 % des hypertendus, peut être la conséquence de dysfonctionnements endocriniens, mettant notamment en jeu l'aldostérone. Cette hormone est au cœur des recherches de **Maria-Christina Zennaro**, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche cardiovasculaire de Paris (Parcc). Avec le projet européen ENSAT-HT, l'endocrinologue souhaite améliorer le diagnostic de ces hypertensions pour optimiser leur traitement. Sa démarche a été distinguée par le trophée des Étoiles de l'Europe, qui récompense « les équipes françaises qui font le choix de l'Europe pour la recherche et l'innovation ». Un critère de sélection qui sonne comme une évidence pour Maria-Christina Zennaro.

« Européenne et chercheuse, j'ai l'impression que je le suis depuis toujours. Originnaire du Haut-Adige (ou Sud-Tyrol) en Italie, j'ai débuté mes études de médecine à Innsbruck, en Autriche, à 80 kilomètres de chez moi. J'ai tout de suite voulu faire de la recherche médicale, même si l'endocrinologie tient plutôt au hasard des rencontres », explique-t-elle.

Après deux années à Innsbruck, elle rejoint l'université de Padoue où elle intègre le service d'endocrinologie. Elle y découvre que « cette discipline se prête bien à la recherche, avec son système de communication complexe entre différents organes par des hormones. Par exemple, quand la pression artérielle baisse, un signal est envoyé au rein, lequel "informe" les glandes surrénales situées juste au-dessus. Celles-ci sécrètent alors de l'aldostérone, qui favorise la rétention de sel et d'eau dans le sang, ce qui augmente la tension artérielle. »

Cette fascination ne la quittera plus, et dès 1989, diplômée de médecine, elle jette son dévolu sur l'aldostérone. L'année suivante, elle part à Paris dans l'équipe de **Florent Soubrier**, au laboratoire de Pierre Corvol au Collège de France, afin de rechercher des mutations du gène du récepteur de l'aldostérone à l'origine d'une maladie rare, le pseudohypoaldostéronisme de type I (PHA1), qui touchait une famille suivie à Padoue. « Je devais y travailler un an. J'y suis restée quatre années et j'y ai fait ma thèse de science, se souvient-elle. J'ai caractérisé le gène de ce récepteur. L'époque était enthousiasmante ! » À partir de 1995, elle poursuit ses travaux sur cette maladie rare et plus largement sur le récepteur à l'aldostérone dans le groupe de Marc Lombès du laboratoire de Nicolette Farman à l'hôpital Bichat à Paris. « C'est dans

cette équipe que j'ai été recrutée à l'Inserm en 1998, souligne-t-elle. Je pense que c'est grâce à cet environnement, avec une chercheuse engagée à la tête d'une unité, que j'ai toujours trouvé normal qu'une femme dirige une équipe. » Côté science, elle identifie plusieurs mutations permettant de distinguer la forme peu sévère du PHA1, qui touche les reins, de celle généralisée, synonyme de traitement à vie. Elle montre aussi que le récepteur à l'aldostérone joue un rôle dans l'adipogenèse induite par les hormones glucocorticoïdes. « Sans abandonner l'étude du PHA1, qui reste le fil conducteur de ma carrière, je souhaitais mener des recherches génétiques plus poussées, notamment sur l'hyperaldostéronisme primaire (HAP), poursuit-elle. Cette

🔗 **Adipogenèse.** Formation des cellules graisseuses (adipocytes) du tissu adipeux

🔗 **Glucocorticoïde.** Hormone impliquée dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides

Maria-Christina Zennaro, Xavier Jeunemaitre : unité 970 Inserm/Université Paris Cité

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

🔗 M.-C. Zennaro *et al.* *J Biol Chem.*, 8 septembre 1995 ; doi : 10.1074/jbc.270.36.21016

🔗 P. Sartorato *et al.* *J Clin Endocrinol Metab.*, juin 2003 ; doi : 10.1210/jc.2002-021932

🔗 M. Caprio *et al.* *FASEB J.*, 23 mars 2007 ; doi : 10.1096/fj.06-7970com

*surproduction autonome d'aldostérone est la principale cause d'hypertension artérielle secondaire. En 2004, je suis donc retournée au Collège de France, dans l'équipe de **Xavier Jeunemaitre**, ce qui m'a permis de démarrer aussi une activité de génétique clinique à l'Hôpital européen Georges-Pompidou. »*

Des travaux sur l'HAP qu'elle mène depuis 2009 au Parcc, où elle a créé sa propre équipe en 2014. Ainsi, Maria-Christina Zennaro a contribué à la découverte de nombreux gènes mutés, dont certains associés à une forme d'HAP survenant lors de la puberté, la grossesse ou la ménopause. Elle en a identifié un autre dont les mutations entraînent un HAP héréditaire et précoce. Enfin, elle a décrit une susceptibilité à développer un HAP liée à des variations génétiques communes, qui pourrait jouer un rôle dans l'hypertension au sein de la population générale.

Malgré ces avancées, le diagnostic de l'HAP et des autres hypertensions secondaires reste long et laborieux, ce qui retarde d'autant leur traitement. Le projet ENSAT-HT pourrait changer la donne. Les 18 équipes coordonnées par Maria-Christina Zennaro ont intégré, grâce à l'intelligence artificielle, de multiples données « omiques » – c'est-à-dire à grande échelle – issues de prélèvements de plasma et d'urine de patients, et identifié des biomarqueurs de différentes formes d'hypertension. « *Amener autant de scientifiques à se sentir partie prenante d'une même aventure n'a pas toujours été simple, mais j'ai appris énormément !* », assure la chercheuse dont l'enthousiasme pour cet enjeu de santé publique reste intact.

Après avoir validé cette approche diagnostique chez 2 000 personnes atteintes d'une hypertension d'origine inconnue, elle coordonne maintenant son application pour améliorer l'identification et le traitement des hypertensions endocrines. « *J'aimerais qu'un jour tout médecin de ville puisse prescrire des examens simples pour diagnostiquer le type d'hypertension de son patient et appliquer le traitement le plus adéquat*, confie-t-elle. Tout en reconnaissant : *Cela risque de prendre du temps... Si déjà l'HAP est diagnostiqué plus vite, je serais ravie !* » **Françoise Dupuy Maury**

📄 F. Beuschlein *et al. Nat Genet.*, 17 février 2013 ; doi : 10.1038/ng.2550

📄 J. Zhou *et al. Nat Genet.*, 12 août 2021 ; doi : 10.1038/s41588-021-00906-y

📄 F. L. Fernandes-Rosa *et al. Nat Genet.*, 5 février 2018 ; doi : 10.1038/s41588-018-0053-8

📄 E. Le Floch *et al. Nat Commun.*, 3 septembre 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-32896-8

📄 P. S. Reel *et al. EBioMedicine*, 27 septembre 2022 ; doi : 10.1016/j.ebiom.2022.104276

© Inserm/Françoise Guénet

DATES CLÉS

1989. Doctorat en médecine, université de Padoue (Italie)

1994. Spécialisation en endocrinologie, université de Padoue

1996. Doctorat de science, université Paris 6

1998. Chargée de recherche Inserm

Depuis 2004. Praticienne attachée dans le service de génétique à l'Hôpital européen Georges-Pompidou

2006. Directrice de recherche 2^e classe Inserm

2014. Directrice d'équipe Inserm au Parcc

2015. Directrice de recherche 1^{re} classe Inserm



Lauréat du prix 2022 Impulscience de la fondation Bettencourt-Schueller, Fabrice Laval décrypte les mécanismes biologiques de la reprogrammation cellulaire. Une mission fondamentale pour éviter que les cellules en cours de reprogrammation basculent vers le cancer.

C'était un soir de thèse des plus banal. Plongé dans les séquences génétiques du poulet, je suis bercé par des copier-coller incessants, répétitifs... Quand soudain, la perle rare. Je reconnais une partie d'un gène très important pour les cellules souches mais supposé être absent du génome du poulet. Face à ces lignes sans fin, j'apporte, par ma résilience et ma ténacité, une pierre à l'édifice des connaissances. Et seul devant mon écran, l'excitation montante confirme mon intuition de dédier ma vie à la science.

Mes travaux portent alors sur l'origine de la vie. Je m'intéresse à l'émergence des embryons et donc aux cellules souches. En 2006, la recherche fourmille d'une nouvelle possibilité : prendre n'importe quelle cellule du corps, et renverser ou effacer sa différenciation pour la reprogrammer en cellule souche. Les champs d'application me paraissaient alors infinis. Mais c'était sans compter les potentiels effets dramatiques de cette reprogrammation.

Il arrive que, lorsqu'on essaye de faire oublier aux cellules leur identité, certaines d'entre elles échappent aux directives qu'on leur impose et deviennent cancéreuses. Avant de pouvoir agir sur les grandes promesses thérapeutiques de la régénération cellulaire, il faut donc comprendre précisément les mécanismes sous-jacents. Je me suis ainsi mis à chercher des pistes moléculaires et génétiques pour appréhender et prévenir ce basculement vers le cancer. Ces travaux sur des mécanismes

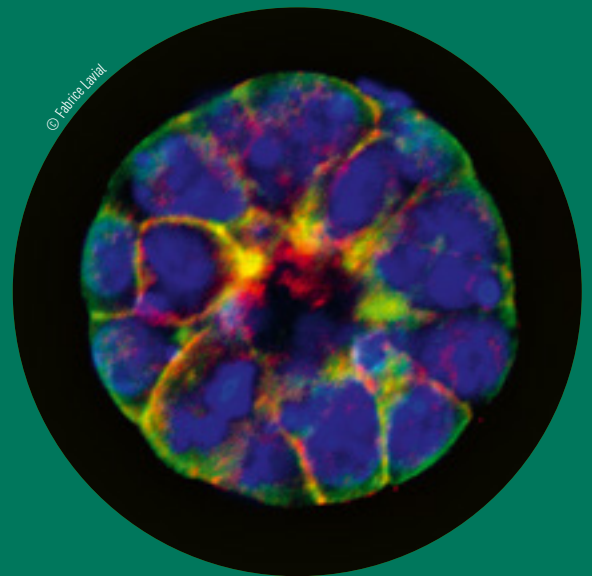
« J'ai découvert un gène crucial pour reprogrammer les cellules souches »



© Roman Lecler pour la fondation Bettencourt-Schueller

Fabrice Laval

unité 1052 Inserm/CNRS/
Centre de lutte contre le cancer/
Université Claude-Bernard - Lyon 1,
Centre de recherche en
cancérologie de Lyon



© Fabrice Laval

⬆ Les cellules souches reprogrammées sont capables de « communiquer » entre elles et de s'auto-assembler pour former une structure ressemblant à un embryon précoce.

cellulaires s'inscrivent en amont de l'application. Dans un monde scientifique compétitif par nature et guidé par le besoin médical, j'apprécie énormément que la fondation Bettencourt-Schueller ait choisi de récompenser une telle recherche fondamentale, de valoriser la compréhension du vivant sans laquelle la médecine n'existerait pas.

Propos recueillis par Mia Rozenbaum

G. Furtan *et al.* *Nat Commun.*, 5 janvier 2023 ;
doi : 10.1038/s41467-022-35775-4

SCRUTER LA VIE DES PARENTS POUR PRÉVENIR L'OBÉSITÉ INFANTILE

Lauréate de la bourse de recherche en maïeutique de la fondation Mustela et du prix de recherche solidaire du Conseil national des sages-femmes et de l'institut Cerba, Marion Lecorguillé travaille sur le lien entre le mode de vie et le risque d'obésité chez les enfants.

Sage-femme, Marion Lecorguillé a mené des centaines de consultations mère-enfant qui ont forgé sa conviction :

les messages de prévention concernant l'alimentation avant, pendant et après la grossesse doivent s'adapter à chaque famille. Après une thèse sur la nutrition maternelle préconceptionnelle et un passage à l'université de Dublin, la chercheuse mène actuellement un post-doctorat au Centre de recherche en épidémiologie et statistiques (Cress) à Paris. Ses travaux s'inscrivent dans un projet européen de recherche sur la prévention de l'obésité infantile, lors des 1 000 premiers jours – de la conception aux deux ans de l'enfant. Cette période s'avère cruciale pour le développement et la santé future de l'individu. « C'est également un moment où les parents se posent de nouvelles questions et sont susceptibles de faire des choix plus adaptés pour la santé de leur enfant », justifie-t-elle dans un sourire.

Son projet ? Utiliser les cohortes Elfe^{••} et Eden^{••} afin d'identifier des profils familiaux liés au mode de vie et évaluer s'ils sont associés au risque d'obésité chez l'enfant. « Les facteurs sont souvent étudiés de façon indépendante, estime Marion Lecorguillé. Ici, nous prenons tout en compte : le tabagisme,

**Marion
Lecorguillé**

unité 1153 Inserm/Université Paris Cité/Université Sorbonne Paris Nord/
INRAE, Cress, équipe Recherches
sur les origines précoces
de la santé

le statut pondéral, la prise de poids gestationnelle, la qualité de l'alimentation, l'activité physique... Nous étudions également ces facteurs chez le père, car le foyer fonctionne comme un ensemble. » Les premiers résultats devraient être publiés très prochainement. Pour la suite, Marion Lecorguillé va étudier si des inégalités sociales sont associées à ces profils, pour cerner les potentiels leviers d'action et les freins à prendre en compte. « Les deux prix, celui de la fondation Mustela et celui du Conseil national des sages-femmes, vont me permettre de suivre des formations en traitement statistique des données pour affiner mes résultats, et de participer à des colloques à l'étranger, se réjouit la jeune femme. Nous souhaitons également mettre en place un enseignement à destination des professionnels de santé », détaille-t-elle, en espérant que ses travaux permettront de mieux déployer les stratégies de prévention de l'obésité infantile.

Audrey Dufour

^{••}**Elfe.** Cohorte qui rassemble plus de 18 000 enfants nés entre avril et décembre 2011 dans 344 maternités tirées au sort en France métropolitaine.

^{••}**Eden.** Première cohorte française généraliste d'enfants suivis depuis leur période prénatale, elle a inclus 2 000 femmes enceintes entre 2003 et 2006.



GRAND ANGLE

ARTICULATIONS

Des rouages vitaux à mieux protéger

Dossier réalisé par
Kheira Bettayeb

Du 11 au 23 mai 2023 auront lieu, à Grenoble, les Journées nationales de rhumatologie, où des professionnels de santé de toute la France discuteront de nouvelles avancées dans ce domaine. Il y sera beaucoup question des maladies des articulations.

Particulièrement douloureuses, invalidantes et touchant différentes tranches d'âge — et pas uniquement les personnes âgées —, ces pathologies ne bénéficient pas encore de traitements curatifs. Heureusement, la recherche dans ce domaine est très active. Le point sur les dernières avancées à l'Inserm contre les maladies articulaires.

Flexion, extension, rotation, écartement ou rapprochement d'un membre... Notre corps est une machine extraordinairement souple et mobile, capable de réaliser toutes sortes de mouvements complexes et précis, qui nous permettent de marcher, courir, nager, sauter, danser, nous pencher en avant, taper sur un clavier ou encore manier des couverts. Cette formidable dextérité, on la doit à des structures souvent négligées : les articulations. « *Considérées par beaucoup comme moins importantes que d'autres organes, tels le cœur et le cerveau, ces zones charnières sont pourtant tout aussi vitales* », souligne **Francis Berenbaum**, rhumatologue à l'hôpital Saint-Antoine à Paris et responsable d'une équipe Inserm au Centre de recherche Saint-Antoine.

Au total, notre squelette ne renferme pas moins de... 360 articulations ! : « 86 au niveau du crâne, 6 dans le larynx, 66 au niveau de la cage thoracique, 76 tout le long de la colonne vertébrale, 64 dans les jambes (2 lots de 32) et 62 au niveau des bras (2 fois 31) », énumère le professeur. Pour comparaison, un corps adulte renferme « 206 os et 639 muscles ».

De plus, il n'existe pas un mais trois types d'articulations : « *les articulations très mobiles (ou diarthroses), dont notamment celles des genoux, des hanches et des épaules ; les articulations légèrement mobiles (amphiarthroses), cartilagineuses, telles celles des côtes et des vertèbres de la colonne vertébrale ; et les articulations quasi immobiles (synarthroses), constituées d'un tissu fibreux, situées notamment au niveau du crâne.* »

Représentant plus de 80 % de ces rouages, les premières constituent un bijou d'ingénierie naturelle, à la mécanique bien huilée. « *Chacune est délimitée par une enveloppe en forme de sac : la capsule articulaire, formée d'un tissu conjonctif fibreux dense, et fixée aux os impliqués dans l'articulation. L'intérieur de cette capsule est tapissé par une membrane dite synoviale qui produit un liquide visqueux et clair : le liquide*

synovial. Composé de diverses molécules (glucose, protéines, acide hyaluronique...) et d'eau, ce fluide nourrit et lubrifie le cartilage articulaire. Constituant la pièce maîtresse de l'articulation, ce dernier a une fonction cruciale : il empêche les os sous-jacents de directement frotter les uns contre les autres », explique Francis Berenbaum.

Mais voilà, aussi sophistiquées soient-elles, nos articulations peuvent se gripper.

Ces petits grains de sable qui peuvent gripper nos rouages

Certains événements imprévus altèrent le fonctionnement des articulations de façon transitoire : il s'agit des troubles articulaires traumatiques, liés à une blessure au niveau d'une articulation (fracture) ou d'une structure à proximité, comme un ligament (entorse) ou un tendon (tendinite). D'autres ont des répercussions sur un plus long terme, voire à vie : les maladies articulaires chroniques. Un problème de santé publique majeur ! Selon un sondage Ifop mené en 2016 pour l'Inserm et l'initiative Ensemble contre les rhumatismes auprès

de 1 011 adultes, un sondé sur deux déclarait souffrir de douleurs articulaires au moment de l'étude.

« **Considérées par beaucoup comme moins importantes que d'autres organes, tels le cœur et le cerveau, ces zones charnières sont pourtant tout aussi vitales** »

Mais de quoi parle-t-on exactement ? Beaucoup mélangent rhumatisme, arthrose, arthrite et polyarthrite rhumatoïde. Or ces termes renvoient à des réalités différentes. « Rhumatisme » est un mot générique qui désigne

« *l'ensemble des maladies qui induisent des douleurs au niveau des articulations mais aussi des os, des muscles, des ligaments et des tendons. On parle aussi de maladies ostéoarticulaires* », éclaire Francis Berenbaum. Arthrose et arthrite constituent, elles, deux grands types de rhumatismes articulaires. « *Toutes deux sont liées à une destruction du cartilage ; ce qui entraîne des douleurs articulaires et des difficultés à faire des mouvements. Cependant, elles découlent de processus physiopathologiques différents* », éclaire **Marie-Christophe Boissier**, rhumatologue au centre hospitalier universitaire Avicenne, à Bobigny, et directeur d'une unité Inserm à l'université Sorbonne Paris Nord. De plus, elles se distinguent également par leurs symptômes : l'arthrose

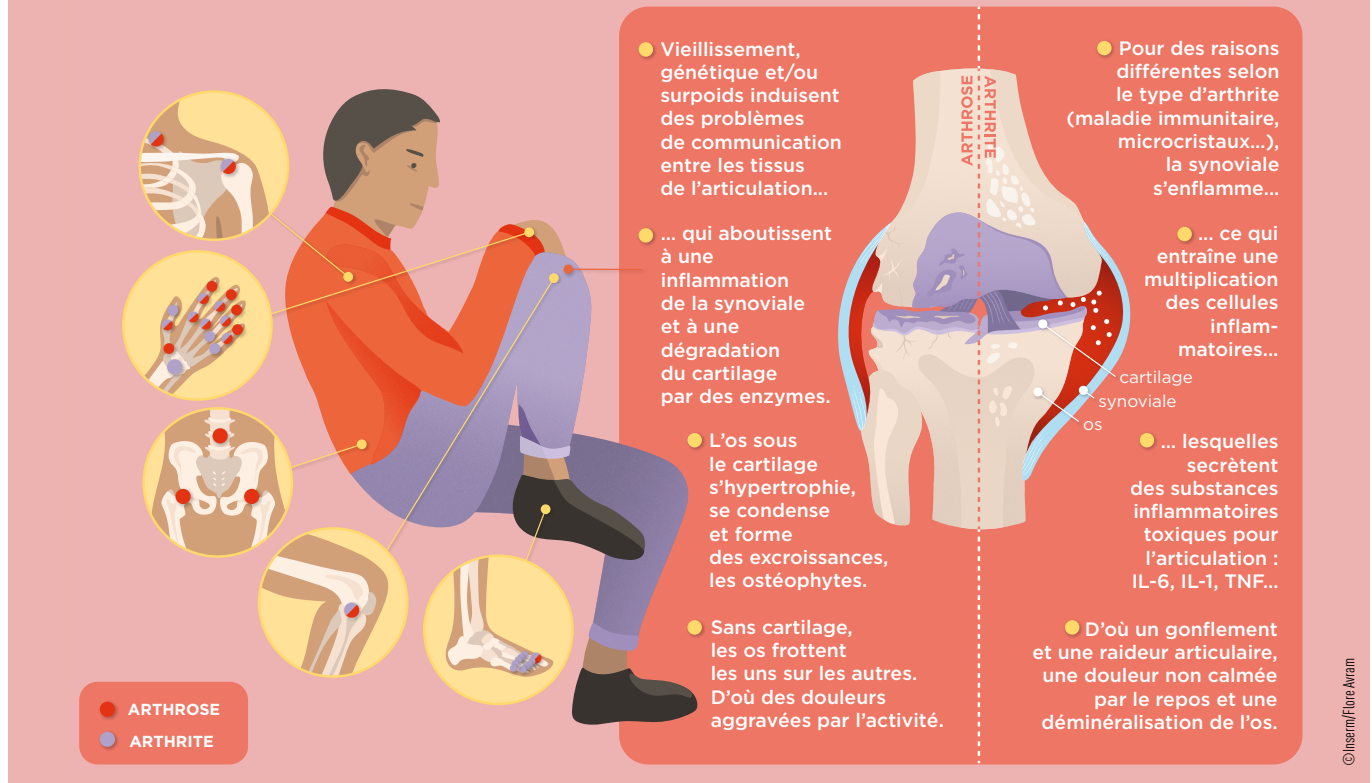


➔ Les danseurs et danseuses de ballet ont une activité particulièrement exigeante sur le plan ostéoarticulaire.

Francis Berenbaum : unité 938 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche Saint-Antoine

Marie-Christophe Boissier : unité 1125 Inserm/Université Sorbonne Paris Nord, Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde

Arthrose/arthrite : deux maladies bien différentes



se manifeste notamment par une raideur articulaire de courte durée au lever le matin et des douleurs aggravées par l'activité et soulagées par le repos ; l'arthrite, par une enflure et une raideur dans une ou plusieurs articulations, et une douleur non calmée par le repos, notamment la nuit, qui s'atténue la journée avec l'activité physique. Enfin, ces deux maladies ont des conséquences différentes sur les os (voir infographie ci-dessus).

Concernant maintenant la polyarthrite rhumatoïde, il s'agit d'un type particulier d'arthrite... parmi plusieurs dizaines d'autres, différentes selon leur cause. Sachant que « ces maladies peuvent découler de l'infection d'une articulation (arthrite septique), d'un dépôt de microcristaux dans l'articulation (comme pour la goutte, due à des cristaux d'acide urique) ou d'une maladie auto-immune, un trouble où les cellules de l'immunité attaquent la membrane synoviale qui entoure l'articulation », explique Marie-Christophe Boissier. La polyarthrite rhumatoïde fait justement partie du dernier

groupe. Tout comme d'autres types d'arthrites : le lupus, les spondyloarthrites ou le rhumatisme psoriasique...

Des maladies fréquentes

Si on entend plus souvent parler de la polyarthrite rhumatoïde que des autres arthrites, c'est parce qu'elle est la plus courante : selon des données publiées en septembre 2022 par Epi-Phare, le groupement d'intérêt scientifique de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et de la Caisse nationale d'assurance maladie, elle touche 0,47 % de la population, soit près de 320 000 Français. Au total, tous types confondus, les arthrites concerneraient plus de 650 000 Français, soit 1 sur 100, selon la Société française de rhumatologie. Ceci dit, le rhumatisme articulaire le plus fréquent est l'arthrose : cette dernière touche 8 à 15 % de la population, soit environ un Français sur dix, toujours selon la société savante. Contrairement à une idée reçue, si les maladies articulaires concernent plus souvent les personnes âgées (par exemple, l'arthrose est rare

avant 40 ans alors qu'elle concerne 65 % des plus de 65 ans, selon la Société française de rhumatologie), elles ne sont pas l'apanage de la vieillesse ! Et pour cause : outre l'âge, ces pathologies peuvent également être favorisées par l'hérédité (surtout pour les arthrites), ainsi que – dans le cas de l'arthrose – le surpoids, l'activité physique excessive, le port fréquent de charges

👉 La goutte se caractérise par des dépôts d'acide urique dans l'articulation (ici, des cristaux d'urate dans l'orteil d'une personne atteinte).





↩ La baisse de la production d'œstrogènes s'accompagne de douleurs articulaires chez environ la moitié des femmes ménopausées.

lourdes et les traumatismes articulaires. Au total, lors de l'enquête susmentionnée, pas moins d'un tiers des 18-24 ans interrogés déclaraient souffrir d'une douleur articulaire.

Autre point important, ces maladies touchent plus les femmes que les hommes, notamment après la ménopause : « Les femmes représentent 60 % des cas d'arthrose et 80 % des cas de polyarthrite rhumatoïde », précise Francis Berenbaum. Cette inégalité face à ces pathologies « pourrait notamment être liée au chromosome X : contenant de nombreux gènes impliqués dans l'immunité, il est présent en deux exemplaires chez la femme, versus un seul chez l'homme », explique **Nathalie Lambert**, directrice de recherche Inserm à Marseille. Concernant spécifiquement la polyarthrite rhumatoïde, « une de nos études a révélé, de façon surprenante, que les hommes atteints de cette maladie

avaient dans leur sang, parmi leurs cellules masculines (XY), des cellules féminines (XX) et/ou de Klinefelter (XXY), lesquelles représentent jusqu'à 1,4 % de la totalité de leurs cellules, ajoute la chercheuse. Ceci illustre qu'un chromosome X supplémentaire peut changer la donne. »

Fait inquiétant, le nombre de personnes touchées par les maladies articulaires ne cesse de grimper. Selon une étude australienne, entre 1990 et 2019, l'incidence mondiale de l'arthrose a augmenté de... 48 % ! À l'avenir, « cela ne devrait pas s'arranger », soupire **François Rannou**, médecin de rééducation à l'hôpital Cochin à Paris, responsable d'une équipe Inserm et co-auteur d'un article intitulé « Facteurs de risque et fardeau de l'arthrose » paru en 2016. En cause, « no-

tamment, le vieillissement de la population et l'épidémie d'obésité : deux facteurs de risques majeurs ».

Or les maladies articulaires peuvent littéralement gâcher la vie ! Lors d'une enquête franco-belge menée en 2021 auprès de 3 465 patients arthrosiques, ceux-ci ont souvent rapporté un impact important sur le moral (81 %), les loisirs (78,1 %), la vie de famille (61,9 %), les activités sociales (58 %), la vie professionnelle (43,7 %) et la capacité à se déplacer à pied (67,4 %), ainsi que des difficultés à s'endormir (50 %), des réveils nocturnes (67,6 %) et une fatigue « difficile à vivre » (47,9 %). Pire, « à terme, la diminution de la mobilité liée peut entraîner d'autres pathologies favorisées par la sédentarité, potentiellement mortelles : infarctus, accidents vasculaires cérébraux, cancers... », souligne Francis Berenbaum. Selon une étude suisse de 2011, qui a porté sur 1 163 patients, l'arthrose est associée à un surrisque de mort prématurée, toutes causes confondues de... 55 % !

Enfin, les maladies articulaires ont également un poids économique important. « Les pathologies ostéoarticulaires [qui englobent aussi l'ostéoporose et les maux de dos, entre autres, ndlr.] représentent la première cause d'arrêt maladie », précise Francis Berenbaum. Mais surtout, elles impliquent souvent des traitements à vie, dont certains particulièrement onéreux... Selon l'étude Coart France de 2005 (toujours d'actualité), sur les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France,

Nathalie Lambert : unité 1097 Inserm/Aix-Marseille Université, Arthrites auto-immunes

François Rannou : unité 1124 Inserm/Université Paris Cité, Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs

G. V. Martin *et al. Sci Rep.*, 9 septembre 2019 ; doi : 10.1038/s41598-019-49309-4

D. J. Hunter *et al. Lancet*, 4 novembre 2020 ; doi : 10.1016/S0140-6736(20)32230-3

C. Palazzo *et al. Ann Phys Rehabil Med.*, juin 2016 ; doi : 10.1016/j.rehab.2016.01.006

C. Mathy *et al. Rev Rhum.*, décembre 2021 ; doi : 10.1016/j.rhum.2021.10.229

E. Nüesch *et al. BMJ*, 8 mars 2011 ; doi : 10.1136/bmj.d1165

C. Le Pen *et al. Joint Bone Spine*, 8 juin 2005 ; doi : 10.1016/j.jbspin.2005.01.011

➔ Rapidement, chez les patients atteints d'arthrite, la destruction de l'articulation est visible sur les radiographies : pincement des cartilages, destruction de l'os voisin, luxation des articulations...





➔ Une arthroplastie peut être proposée aux patients chez lesquels l'arthrose de la hanche engendre un handicap sévère. Cette intervention consiste à remplacer tout ou partie de l'articulation malade par une articulation artificielle (prothèse).

© Adlibitum/Stock

les coûts liés aux consultations médicales, aux prescriptions de médicaments et aux séjours à l'hôpital dépassent 1,6 milliard d'euros par an, soit environ 1,7 % des dépenses du système de santé français. Bref, faire reculer les maladies articulaires est une nécessité absolue.

Un besoin impérieux de traitements efficaces

Pour ce faire, il faut bien sûr mieux prévenir leur apparition, notamment en sensibilisant davantage les Français sur l'importance de préserver leur capital articulaire, en mangeant équilibré, en faisant de l'exercice... Mais cela ne suffira pas. En parallèle, insiste Francis Berenbaum, « il faut absolument accélérer la recherche pour trouver des traitements plus efficaces contre ces pathologies ». Un chantier énorme ! Car les options thérapeutiques disponibles à ce jour sont limitées.

« C'est dans le domaine de l'arthrose que les besoins de traitements efficaces sont les plus importants », souligne le rhumatologue. En effet, malgré la fréquence de cette maladie et son retentissement sur la vie quotidienne, la prise en charge des patients qui en souffrent repose seulement sur quelques médicaments « symptomatiques », destinés à soulager la douleur et la gêne perçue lors de la réalisation de mouvements (antalgiques, anti-inflammatoires...). Certes, en cas de handicap sévère du genou ou de la hanche, il est possible de poser une articulation artificielle, ou

prothèse, afin de remplacer tout ou partie de l'articulation malade. Cependant, en plus d'être lourde et de présenter des risques inhérents à toute chirurgie (infections notamment), cette intervention échoue à soulager la douleur dans plus de 20 % des cas, selon une étude britannique de 2012. Voilà pourquoi en 2018 l'agence américaine du médicament, la Food and Drug Administration, a ajouté l'arthrose à la liste des « maladies graves », pour lesquelles il est nécessaire d'accélérer la recherche de solutions thérapeutiques. En outre, que ce soit pour l'arthrose ou pour les arthrites, à ce jour, il n'existe aucun traitement permettant de guérir définitivement ces maladies...

Pour trouver de nouvelles thérapies contre les maladies articulaires, la recherche fondamentale reste un atout majeur ! Car un de ses grands objectifs est d'en savoir plus sur les mécanismes moléculaires « physiopathologiques » qui déclenchent et perpétuent l'arthrose et les arthrites. Or « décrypter de façon précise ces mécanismes – encore très peu compris – est essentiel pour identifier de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques sur lesquelles agir pour empêcher ou freiner ces pathologies », explique Francis Berenbaum.

« C'est dans le domaine de l'arthrose que les besoins de traitements efficaces sont les plus importants »

Lors de ces 20 dernières années, les chercheurs ont découvert que, contrairement à ce qu'ils ont longtemps pensé, l'arthrose ne découle pas d'une usure passive du cartilage, mais d'un mécanisme actif impliquant tous les tissus de l'articulation et différents processus, dont une inflammation de la membrane synoviale et une dégradation du cartilage par des enzymes. Toutefois, « de nombreuses inconnues persistent... Notamment, les mécanismes moléculaires qui aboutissent à toutes les altérations structurales observées dans l'arthrose ne sont pas encore bien compris », regrette Francis Berenbaum. Récemment, grâce à plusieurs techniques de pointe permettant l'étude de la structure et de la composition du cartilage à l'échelle des atomes, son équipe a réussi à préciser les mécanismes d'action de deux enzymes impliquées dans la dégradation du cartilage, la hyaluronidase et la collagénase.

Côté polyarthrite rhumatoïde, « selon de nombreux résultats obtenus ces dernières décennies, plusieurs événements de nature génétique, environnementale et immunitaire mènent à cette maladie : la présence de certains gènes, notamment celui de la protéine HLA-DRB1 ; le développement d'une réaction immunitaire anormale (auto-immunité) vis-à-vis d'une ou plusieurs molécules du

« soi » ; un défaut de régulation de l'immunité via les cellules T régulateurs... », développe Marie-Christophe Boissier, co-auteur d'une récente revue sur ce sujet. Mais voilà, « il est encore difficile de hiérarchiser ces événements dans le temps ». En 2020, après étude des protéines contenues dans les globules rouges de 29 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente (de moins de 2 ans), le chercheur et ses collègues ont découvert que ces cellules produisent une substance absente chez les personnes saines : l'ergothionéine.

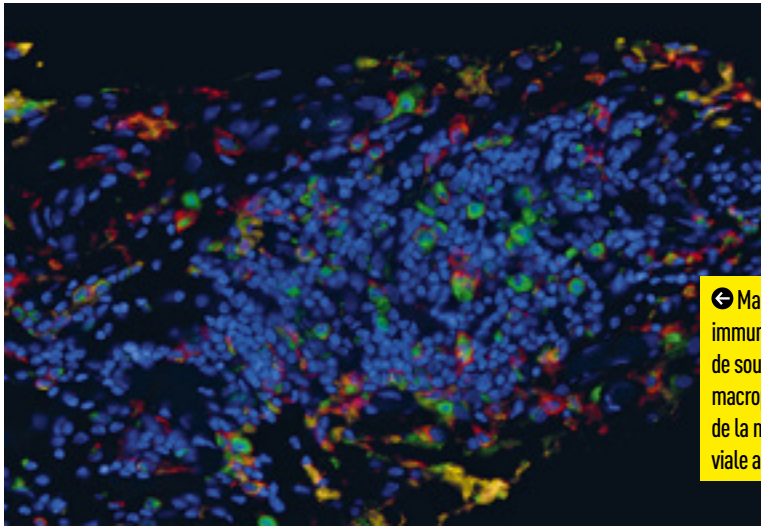
🔗 A. D. Beswick *et al.* *BMJ Open*, 22 février 2012 ; doi : 10.1136/bmjopen-2011-000435

🔗 I. L. Jaabar *et al.* *Nanoscale*, 23 juin 2022 ; doi : 10.1039/d2nr00474g

🔗 M.-C. Boissier *et al.* *Rev. Rhum.*, 19 novembre 2019 ; doi : 10.1016/S1169-8330(19)30353-9

🔗 J. Sigaux *et al.* *Rev. Rhum.*, décembre 2020 ; doi : 10.1016/j.rhum.2020.10.040

©Marie-Astrid Boutet



➡ Marquage par immunofluorescence de sous-types de macrophages au sein de la membrane synoviale arthrosique

Cette substance est-elle impliquée dans la survenue de la polyarthrite rhumatoïde ? Le rhumatologue le pense. « *S'il s'avère que c'est bien le cas, l'étude plus poussée de cette molécule pourrait mener à des traitements pour prévenir ou soulager la polyarthrite rhumatoïde.* »

La recherche fondamentale, essentielle pour une médecine de précision

Par ailleurs, reprend Francis Berenbaum, « *la recherche fondamentale sur les mécanismes physiopathologiques des maladies articulaires pourrait aussi aider à identifier des marqueurs biologiques (molécules, cellules...) qui permettraient de distinguer différents sous-groupes au sein d'une même maladie articulaire et, ainsi, d'aller vers une médecine de précision.* » Pour comprendre, il faut savoir que lors des dernières décennies de nombreux médicaments ont été évalués contre l'arthrose... hélas sans succès. Selon les chercheurs, ces échecs à répétition pourraient notamment s'expliquer par l'existence non pas d'une arthrose mais de plusieurs, impliquant des processus physiopatholo-

giques différents, et qui nécessiteraient donc chacune des traitements adaptés. D'où l'idée d'essayer d'identifier plusieurs sous-groupes d'arthrose.

À Nantes, le groupe de **Marie-Astrid Boutet**, du laboratoire Inserm Médecine régénératrice et squelette, espère arriver à décrire plusieurs types d'arthrose qui diffèrent notamment selon les caractéristiques moléculaires des macrophages, des cellules immunitaires présentes dans la membrane synoviale des patients. Lancé en janvier 2022, ce projet en est à ses tout débuts. « *Nous espérons identifier de premières molécules de macrophages dignes d'intérêt d'ici la fin de 2023* », précise la chercheuse.

En attendant que la recherche fondamentale aboutisse à de nouvelles connaissances susceptibles d'ouvrir des pistes thérapeutiques inédites, de son côté, la recherche clinique explore d'ores et déjà plusieurs voies prometteuses.

« *À plus ou moins court terme, le but de la recherche thérapeutique anti-arthrose est de développer de nouveaux traitements symptomatiques* », commence Francis Berenbaum. En effet, les traitements utilisés actuellement (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens et, pour les cas sévères, injections intra-articulaires de corticoïdes ou d'acide hyaluronique) ne sont pas toujours efficaces

et/ou sûrs. Ainsi, lors d'une méta-analyse publiée en 2017, Bruno da Costa de l'université de Berne en Suisse et ses collègues se sont penchés sur les résultats de 76 essais (58 451 patients au total) et ont conclu que le paracétamol... n'a pas d'« *efficacité cliniquement significative* » ! Le médicament le plus efficace contre les douleurs s'est avéré un anti-inflammatoire non stéroïdien. Or, pris sur une longue durée, ce type de traitement expose à plusieurs effets indésirables, dont certains graves : infarctus du myocarde, hémorragie gastrique, insuffisance rénale, allergies...

Le besoin de traitements symptomatiques efficaces est criant notamment pour l'arthrose de la base du pouce (rhizarthrose). « *Exceptée l'orthèse de repos rigide sur mesure, aucune solution, médicamenteuse ou non, n'a démontré rigoureusement son efficacité pour soigner ce type d'arthrose* », explique **Christelle Nguyen**, médecin de médecine physique et de réadaptation à l'hôpital Cochin-Port Royal de Paris et membre d'une équipe Inserm.

Du Botox® pour soulager l'arthrose du pouce

Lors d'un essai qui a porté sur 60 patients, publié en juin 2022, le groupe de recherche de Christelle Nguyen a évalué une approche prometteuse : l'injection intra-articulaire de

toxine botulique de type A (Botox®). Et bingo, cette stratégie s'est avérée 62 % plus efficace contre la douleur que le placebo (injection intra-articulaire de sérum salé). Le tout, sans effet indésirable sévère. Malheureusement, cette efficacité ne s'est pas maintenue au-delà de 3 mois. D'où l'idée de réaliser une injection

de la même dose de Botox® tous les 3 mois. Afin de tester ce schéma thérapeutique, les chercheurs projettent un nouvel essai clinique qui portera cette fois sur 120 patients. Si tout se passe bien, « *cette étude pourrait démarrer au premier trimestre 2024* », indique la chercheuse.

Au CHU de Dijon, l'équipe de **Paul Ornetti**, rhumatologue et coordonnateur de la plateforme Inserm d'investigation technologique du centre d'investigation clinique

« À plus ou moins court terme, le but de la recherche thérapeutique anti-arthrose est de développer de nouveaux traitements symptomatiques »

Marie-Astrid Boutet : unité 1229 Inserm/Université de Nantes/Oniris

Christelle Nguyen : unité 1124 Inserm/Université Paris Cité

Paul Ornetti : unité 1093 Inserm/Université de Bourgogne, Cognition, action et plasticité sensori-motrice ; CIC 1432 Inserm/Université de Bourgogne

↳ B. R. da Costa *et al. Lancet*, 8 juillet 2017 ; doi : 10.1016/S0140-6736(17)31744-0

↳ C. Nguyen *et al. Lancet Rheumatol.*, 23 juin 2022 ; doi : 10.1016/S2665-9913(22)00129-1

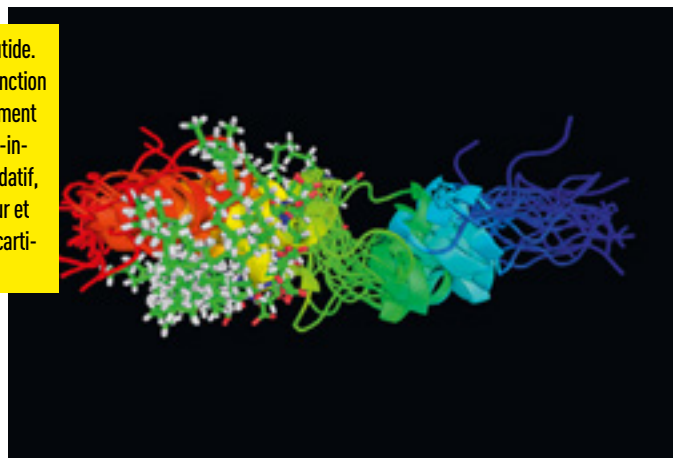
Les prothèses dans le viseur des chercheurs

Il n'y a pas que les médicaments ! Côté prothèses aussi, la recherche innove. Si à ce jour 20 % des patients ayant bénéficié de la pose d'une prothèse totale de genou en sont insatisfaits, c'est notamment à cause de défauts mécaniques de la prothèse, d'une rééducation mal menée ou d'une infection de l'articulation. Pour parer à ces problèmes, au centre hospitalier régional universitaire de Brest, l'équipe d'**Éric Stindel**, chirurgien orthopédiste et directeur d'une unité Inserm, tente de développer... la première prothèse du genou connectée ! C'est le projet FollowKnee lancé en 2018. « Destiné à être conçu sur mesure et à être imprimé en 3D, notre dispositif intégrera différents capteurs capables de mesurer divers paramètres (pH, température, accélération...) et permettant la détection précoce d'infection, défaut mécanique ou lacune de rééducation », explique le médecin. Un premier prototype devrait être testé chez des patients dans environ deux ans.

Éric Stindel : unité 1101 Inserm/Université de Bretagne-Occidentale/IMT Atlantique Bretagne-Pays de la Loire École Mines-Télécom, Laboratoire de traitement d'information médicale

plurithématique, évalue un autre traitement innovant destiné à soulager, cette fois, une arthrose très invalidante : celle du

➔ **Modélisation du liraglutide.** Indépendamment de sa fonction antidiabétique, ce médicament pourrait avoir un effet anti-inflammatoire et anti-dégradatif, et ainsi diminuer la douleur et ralentir la destruction du cartilage dans l'arthrose.



©Adobe Stock

genou. L'idée ? Injecter dans l'articulation une dose unique d'acide hyaluronique réticulé (formant un maillage de molécules), combiné avec du plasma autologue (issu du patient même) riche en plaquettes. « Plusieurs études indiquent que certaines protéines secrétées par les plaquettes ont un rôle anti-inflammatoire et cicatrisant sur le cartilage articulaire », explique le chercheur. Depuis février 2023, ce traitement est testé dans le cadre de l'essai Regenmatrix, qui devrait inclure au total 280 patients, suivis dans 15 centres dans toute la France (CHU de Dijon, Toulouse, Montpellier, Créteil...). Les premiers résultats ne devraient pas être communiqués avant la fin de 2024.

À plus long terme, « l'enjeu majeur de la recherche anti-arthrose est de trouver des traitements d'un nouveau genre, dont aucun n'existe à ce jour : des thérapies "de fond" capables de freiner la

progression de la maladie et ainsi de retarder voire d'éviter la pose de prothèse », reprend Francis Berenbaum.

Lui et son équipe se focalisent sur une famille de molécules particulière « qui pourrait devenir le premier traitement de fond de l'arthrose » : les analogues du *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Ces molécules sont déjà utilisées depuis 2012 pour une autre maladie : le diabète de type 2 (le plus fréquent), caractérisé par un fort taux de sucre dans le sang (hyperglycémie). En effet, le GLP-1 est une hormone qui permet de diminuer la glycémie. Mais, résultat intéressant, lors de récents travaux sur des tissus d'articulations humaines et chez la souris, publiés par le rhumatologue et ses collègues, il est apparu que, injectés dans des articulations arthrosiques, les analogues de GLP-1, en particulier l'un d'eux appelé liraglutide, pourraient avoir un effet anti-inflammatoire et anti-dégradatif et, ainsi, à la fois atténuer la douleur et ralentir la destruction de l'articulation à long terme ; le tout, indépendamment de leur activité anti-diabétique. Forts de ces premiers résultats, à l'automne 2022, dans le cadre d'une start-up qu'il a fondé, 4Moving Biotech, le chercheur et son équipe ont lancé le premier essai clinique chez des patients souffrant d'arthrose du genou. Le but : évaluer l'innocuité de cette stratégie chez 32 malades. « Les premiers résultats seront disponibles à l'automne 2023 », termine-t-il.

Mais il n'y a pas que les analogues de GLP-1. D'autres pistes – moins avancées – laissent entrevoir de nombreux autres pos-



©Luciano/Adobe Stock

➔ **L'orthèse, par opposition à la prothèse qui remplace un membre manquant, est un dispositif médical qui permet de suppléer, compenser, soutenir ou protéger une partie du corps.**

sibles traitements susceptibles de freiner la progression de l'arthrose. Ainsi, depuis 2017, l'équipe de **Martine Cohen-Solal**, rhumatologue et directrice d'une unité Inserm à l'hôpital Lariboisière de Paris, a identifié pas moins de trois potentielles cibles thérapeutiques qui pourraient mener à ce type de thérapie : l'interleukine IL6, une molécule de l'inflammation ; la sphingosine 1-phosphate (S1P), un lipide qui régule diverses fonctions biologiques (formation de vaisseaux sanguins ou de neurones, inflammation...); et la protéine Lin28a, impliquée dans la régulation de l'expression des gènes. « Grâce à diverses expériences de biologie moléculaire et chez la souris, nous avons découvert qu'inhiber l'IL6 ou la S1P, ou stimuler Lin28a pourrait bloquer la progression de l'arthrose.

Nous avons confirmé nos résultats sur des cellules puis sur des échantillons de tissus articulaires humains », détaille Martine Cohen-Solal. Reste à identifier des molécules capables de moduler l'activité de ces trois substances chez l'humain, sans induire d'effets secondaires graves... « Si tout se passe bien, on pourrait lancer les premiers essais chez des patients arthrosiques dans 5 ou 6 ans. »

Des facteurs anti-âge en ligne de mire

Au laboratoire Médecine régénératrice et squelette de Nantes, l'équipe de **Claire Vinatier** suit une autre piste intéressante, susceptible également de mener à des traitements de fond de l'arthrose. Elle repose



© Moh Young (CC-BY-NC 4.0)

⬇ L'arthrose serait induite par un dysfonctionnement des chondrocytes (ici, un chondrocyte dans le cartilage d'un tibia).

Ça bouge aussi côté diagnostic !

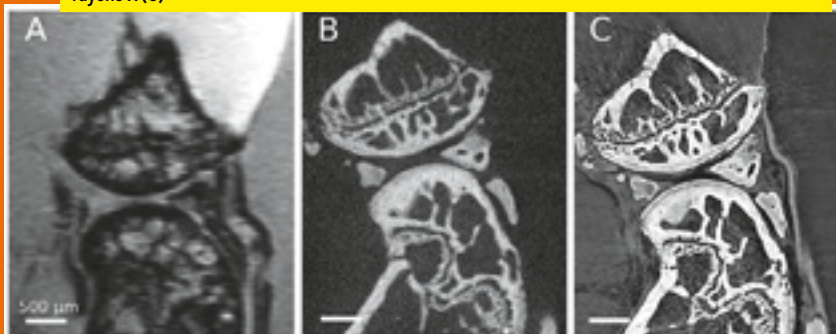
Pour évaluer de futurs traitements capables de freiner une arthrose débutante, encore faut-il pouvoir « voir » les os de l'articulation, mais aussi les tissus cartilagineux et mous* ! Or la radiographie, la technique d'imagerie de référence pour diagnostiquer l'arthrose et suivre son évolution à ce jour, ne visualise que les os. D'où la nécessité de développer de nouvelles techniques d'imagerie non invasives capables de révéler en haute définition tous les tissus touchés. **Emmanuel Brun** et ses collègues du laboratoire Rayonnement synchrotron pour la recherche biomédicale à Grenoble, développent une nouvelle technique prometteuse : l'imagerie par contraste de

phase aux rayons X (PIC). Comme la radiographie, celle-ci repose sur la mesure de l'absorption de rayons X par les tissus traversés, ce qui permet de voir les os. Mais, grand plus, elle mesure aussi la déviation des rayons X par les tissus, permettant ainsi de visualiser également les tissus mous et cartilagineux, lesquels dévient 2 000 fois plus les rayons X qu'ils ne les absorbent. Selon le chercheur, « si tout se passe bien, cette technologie pourrait être disponible en clinique d'ici cinq ans ».

Emmanuel Brun : unité UA7 Inserm/Université Grenoble Alpes/European synchrotron radiation facility

* Voir Magazine de l'Inserm n° 51, C'est pour demain « Maladies articulaires. Bientôt de nouvelles techniques pour "voir" l'arthrose ? » p.16-17

⬇ Images d'un échantillon de genou arthrosique de souris observé par plusieurs techniques d'imagerie : IRM (A), scanner à rayons X conventionnel (B) et image de contraste de phase par rayons X (C)



© 2021, E. Brun et al. Published by Elsevier Ltd on behalf of OARSI

sur l'hypothèse que la maladie résulterait d'une sorte de vieillissement prématuré du genou. Celui-ci diminuerait une fonction clé des cellules du cartilage, les chondrocytes : l'autophagie, un processus d'auto-nettoyage qui permet l'élimination des molécules endommagées. La moindre efficacité de ce mécanisme déboucherait sur un dysfonctionnement des chondrocytes, lequel induirait l'arthrose. D'où l'idée de booster l'activité de certains facteurs anti-âge qui ont montré un potentiel à augmenter l'autophagie des chondrocytes. Parmi ces molécules, une protéine semble particulièrement pertinente : Klotho. C'est celle sur laquelle se concentrent Claire Vinatier et ses collègues. « Actuellement, nous tentons de vérifier chez la souris que l'arthrose peut être liée à une moindre activité de Klotho », indique la chercheuse. Si c'est bien le cas, « une solution pour stopper l'arthrose pourrait être d'augmenter la production de Klotho dans l'articulation malade ». Les biologistes ont déjà une idée précise de comment ils pourraient procéder : « en recourant à la thérapie génique », une technique qui consiste à introduire un

Martine Cohen-Solal : unité 1132 Inserm/Université Paris Cité, Biologie de l'os et du cartilage

Claire Vinatier, Jérôme Guicheux : unité 1229 Inserm/Université de Nantes/Oniris

⬇ A. Latourte et al. *Ann Rheum Dis.*, 27 octobre 2016 ; doi : 10.1136/annrheumdis-2016-209757

⬇ C. Cherifi et al. *Osteoarthr Cartil.*, 16 juin 2021 ; doi : 10.1016/j.joca.2021.06.001

⬇ Y. Jouan et al. *Sci Adv.*, 26 août 2022 ; doi : 10.1126/sciadv.abn3106

gène « médicament » – celui de Klotho ici – dans les cellules à traiter. Mais pour savoir où précisément cette piste pourrait mener, il faudra patienter. Car « *plusieurs années de recherche sont encore nécessaires* ».

Mais le Graal de la recherche anti-arthrose reste d'arriver un jour à régénérer le cartilage lésé... un tissu qui, de lui-même, se renouvelle peu. Ici, beaucoup de chercheurs misent sur des systèmes biologiques fascinants : les cellules souches, des entités indifférenciées issues de l'embryon, du fœtus, ou de tissus adultes, qui ont le pouvoir de se multiplier à l'infini et de se différencier en divers types cellulaires. « *Très prometteuses, ces entités peuvent non seulement se transformer en cellules du cartilage, mais aussi sécréter des molécules "médicaments" comme des anti-inflammatoires* », fait remarquer

Jérôme Guicheux, directeur du laboratoire Inserm Médecine régénératrice et squelette, à Nantes.

L'une des stratégies les plus avancées à ce jour dans ce domaine vise à

faire de « simples » injections de cellules souches adipeuses autologues (issues du tissu adipeux du patient), dans l'articulation malade. C'est l'approche testée dans le cadre du grand projet européen Adipoa (pour *Adipose-derived stromal cells for osteoarthritis*). Lancé en 2010 et coordonné par **Christian Jorgensen**, rhumatologue au CHU de Montpellier et directeur de l'Institut de médecine régénératrice et de biothérapie, ce programme a pour but de développer une thérapie pour l'arthrose du genou débutante. Après des tests d'efficacité et d'innocuité concluants chez la souris, l'équipe a démarré en 2015 un essai clinique pour évaluer cette stratégie chez 100 patients

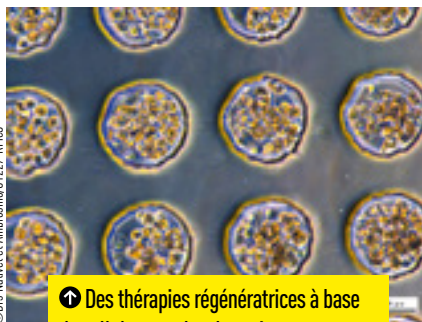
* Voir *Science&Santé* n° 38, C'est pour demain « Médecine régénératrice. Des pansements pour nos cartilages », p.16-17

Christian Jorgensen : unité 1183 Inserm/Université de Montpellier, Régénération tissulaire, cellules souches, plasticité cellulaire et immunothérapie des maladies

Nadia Benkirane-Jessel : unité 1260 Inserm/Université de Strasbourg

↳ M. ter Huurne *et al.* *Arthritis Rheumatol.*, 7 septembre 2012 ; doi : 10.1002/art.34626

↳ F. Nativel *et al.* *Mater Today Bio.*, avril 2023 ; doi : 10.1016/j.mtbio.2023.100581



©Drs Nativel et Ambrusino/1729-IRMES

↳ Des thérapies régénératrices à base de cellules souches humaines sont en cours de développement. Ici, ces cellules sont encapsulées dans de l'alginate, un matériau obtenu à partir d'algues brunes.

« Très prometteuses, les cellules souches peuvent se transformer en cellules du cartilage, mais aussi sécréter des molécules "médicaments" »

suivis pendant un an. La moitié a reçu une injection de cellules souches et l'autre (groupe contrôle), une simple piqûre – sans aucune

injection, juste pour que les patients pensent qu'on leur a administré un produit. « *En cours de publication, nos premiers résultats montrent une amélioration modeste mais significative au niveau de la*

douleur et de la capacité à bouger l'articulation malade », explique Christian Jorgensen. Concernant la régénération du cartilage ? « *Il est trop tôt pour conclure ici, l'analyse des images IRM recueillies étant encore en cours.* »

Des microcapsules de cellules souches bientôt testées

Quoi qu'il en soit, le lancement d'un essai plus large est déjà en discussion avec des industriels pharmaceutiques... Et sans plus attendre, à Nantes, l'équipe de Jérôme Guicheux travaille déjà à améliorer cette approche dans l'espoir de booster son potentiel thérapeutique ! Pour ce faire, les chercheurs ont eu l'idée d'enfermer les cellules souches adipeuses dans des microcapsules de 150 microns (0,150 millimètre), à base de microgels d'alginate, un matériau obtenu à partir d'algues brunes, mis au point dans leur laboratoire. « *Ainsi protégées, les cellules souches devraient survivre plus longtemps dans l'articulation et y être donc efficaces plus longtemps* », espère Jérôme Guicheux. Lors de travaux chez le lapin publiés en avril 2023, le biologiste et ses collègues ont apporté la

preuve de la faisabilité, de la sécurité et de l'efficacité de leur stratégie : à 6 et 12 semaines après l'injection, ils ont noté « *une tendance à une diminution de la sévérité de l'arthrose* » et « *une expression accrue de l'agrécane* », un composant essentiel du cartilage. Désormais, « *nous prévoyons de tester nos microsystèmes chez des chiens arthrosiques, suivis au centre hospitalier de l'école nationale vétérinaire de Nantes* », indique le directeur de recherche Inserm. Si les résultats sont encourageants, l'équipe pourra passer aux tests chez l'humain.

Ceci dit, pour les lésions de cartilage importantes, allant au-delà de simples fissures dans ce tissu, il faudra sans doute recourir à d'autres approches... Justement, à Strasbourg, **Nadia Benkirane-Jessel**, directrice du laboratoire Nanomédecine régénératrice, et ses collègues développent un pansement à base de cellules souches autologues, précisément pour ce type de situation !

« *Destiné à combler des lésions de 1 à 5 cm², notre dispositif consiste en un pansement thérapeutique conçu pour régénérer non seulement le cartilage mais aussi l'os sous l'articulation** », détaille Nadia Benkirane-Jessel. Dans le détail, « *il comprend une membrane à base d'un polymère et d'une technologie brevetée par notre laboratoire, destinée à régénérer un os nouveau, et une couche d'hydrogel qui contient – entre autres – les fameuses cellules souches, susceptibles de favoriser la régénération du cartilage sur le socle osseux nouvellement formé* ».

En 2020, la directrice de recherche Inserm a créé une start-up, Lamina Therapeutics, pour accompagner le développement de ce dispositif. Pour évaluer l'efficacité de ce



↳ La technologie développée par la start-up Lamina Therapeutics comprend un pansement biodégradable comportant des nano-réservoirs de produits actifs associé à des cellules souches issues du patient.

©Inserm UMRI1260 Strasbourg & Lamina Therapeutics

« médicament combiné de thérapie innovante », en novembre 2023, devrait démarrer un essai clinique sur 24 patients, suivis au CHRU de Strasbourg et à l'hôpital Erasme de Bruxelles. En pratique, l'implant sera introduit dans l'articulation via une petite ouverture chirurgicale. D'autres essais plus larges devraient avoir lieu entre 2025 et 2027, chez 60 et 200 patients. Si tout se déroule comme prévu, « ce nouveau traitement pourrait être disponible en clinique dans 6 ans », termine la chercheuse.

Mais il n'y a pas que l'arthrose du genou ! À terme, un autre type d'arthrose pourrait bénéficier du formidable potentiel thérapeutique des cellules souches : la discarthrose, dite communément « arthrose du dos ». À l'origine des douleurs chroniques de 42 % des patients qui se plaignent couramment de douleur au bas du dos, et donc très fréquente, cette maladie induit une dégénérescence progressive des disques intervertébraux, ces cartilages fibreux qui parcourent la colonne vertébrale assurent sa souplesse et amortissent les chocs. À ce jour, pas moins de deux grands projets européens visent à développer une thérapie à base de cellules souches pour cette maladie : ReSpine, coordonné par Christian Jorgensen, qui évalue l'injection de cellules souches de moelle osseuse isolées et qui devrait se terminer à la fin de 2023 ; et iPSine prévu jusqu'en 2024, qui inclut les laboratoires de Christian Jorgensen et de Jérôme Guicheux, avec pour objectif de développer une thérapie à base de cellules souches pluripotentes induites ou iPS (de l'anglais *induced pluripotent stem cells*), des cellules obtenues par reprogrammation de cellules adultes normales et capables de

« Contrairement à l'arthrose, la lutte contre la polyarthrite rhumatoïde a déjà bénéficié de nombreuses retombées de la recherche »

se différencier en tout type cellulaire. « Très active, la recherche anti-arthrose devrait ainsi permettre d'étoffer significativement notre arsenal thérapeutique contre cette maladie, dans les années à venir », estime Francis Berenbaum.

Contrairement à l'arthrose, la lutte contre la polyarthrite rhumatoïde a déjà bénéficié de nombreuses retombées de la recherche. Notamment, depuis 20 ans, sont arrivées plusieurs biothérapies tels les anti-TNF, des médicaments d'origine biologique (produits par des cellules génétiquement modifiées), qui ciblent des molécules de l'inflammation (TNF et autres cytokines) et bloquent leur action. « Ces molécules ont littéralement révolutionné la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère »,

observe **Jean Roudier**, rhumatologue à l'hôpital Sainte-Marguerite et directeur d'une unité Inserm à la faculté de médecine de Marseille. Hélas, « elles présentent plusieurs limites. Notamment, au bout de plusieurs années, certains pa-

tients n'y répondent plus ». Dans l'espoir de remédier à cette situation, à Toulouse, l'équipe de **Guy Serre**, directeur d'unité Inserm à l'institut Infinity, développe un nouveau traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Celui-ci vise des molécules dont les cibles ont été découvertes au début des années 1990 par ce groupe et qui sont impliquées spécifiquement dans la genèse de la maladie : les auto-anticorps anti-

protéines citrullinées ou ACPA (en anglais *anti-citrullinated protein antibodies*). Présents chez environ 70 % des patients, ils se fixent sur un composant présent dans les articulations enflammées : une forme modifiée de fibrine porteuse de molécules de citrulline, un acide aminé reconnu par les ACPA. Leur fixation entraîne une inflammation locale à l'origine de la polyarthrite rhumatoïde. D'où l'idée d'éliminer spécifiquement ces ACPA de l'organisme des malades ! Comment ? « Par *aphérese* [filtration du sang, ndlr.], grâce à des colonnes contenant des peptides de fibrine citrullinés, destinés à piéger les ACPA quand le sang du patient passe à leur contact. La technologie a été protégée par un brevet puis des colonnes ont été développées avec la société suédoise Glycorex », explique Guy Serre. Le premier essai clinique pour évaluer ce traitement sera mené dans les prochains mois dans les hôpitaux de Marseille. Ses résultats seront disponibles dans un an environ.

Vers une guérison de la polyarthrite rhumatoïde ?

Mais à plus long terme, il pourrait y avoir mieux ! En effet, depuis 2018, le groupe de Guy Serre suit également une autre piste plus ambitieuse, destinée cette fois... à guérir la polyarthrite rhumatoïde ! « Piloté par la société Toulouse Tech Transfer et mené en partenariat avec deux unités Inserm montpellieraines, dirigées par Christian Jorgensen et **Pierre Martineau**, et avec la société Arthritis R&D, ce projet vise à développer des molécules biologiques capables de détruire les lymphocytes B, des cellules immunitaires productrices des ACPA pathogènes », développe-t-il. En mars 2022, le consortium a déposé des demandes de brevet pour protéger plusieurs traitements de ce type. Les premiers essais chez l'Homme sont prévus dans 3 à 4 ans.

À Marseille, l'équipe de Jean Roudier espère aussi développer une thérapie qui empêcherait la production des anticorps ACPA. Mais leur stratégie est toute autre ! Depuis des résultats publiés en 2017, le rhumatologue et ses collègues pensent que la production des ACPA serait déclenchée par le développement d'une réaction immunitaire anormale (auto-immunisation) dirigée contre une famille de molécules qui transforment l'arginine (un autre acide aminé) en citrulline : les enzymes PAD (pour peptidyl-arginine désiminases). Aussi, tentent-ils de trouver un moyen de bloquer cette auto-immunisation anti-PAD. Résultat encourageant, lors d'expériences

⬇ Les tissus articulaires de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde contiennent un nombre élevé de cellules β (en blanc).



© Jennifer H. Anolik, M.D./University of Rochester

Jean Roudier : unité 1097 Inserm/Aix-Marseille Université, Arthrites auto-immunes

Guy Serre : unité 1291 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier, Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity)

Pierre Martineau : unité 1194 Inserm/Université de Montpellier/Institut du cancer de Montpellier, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier

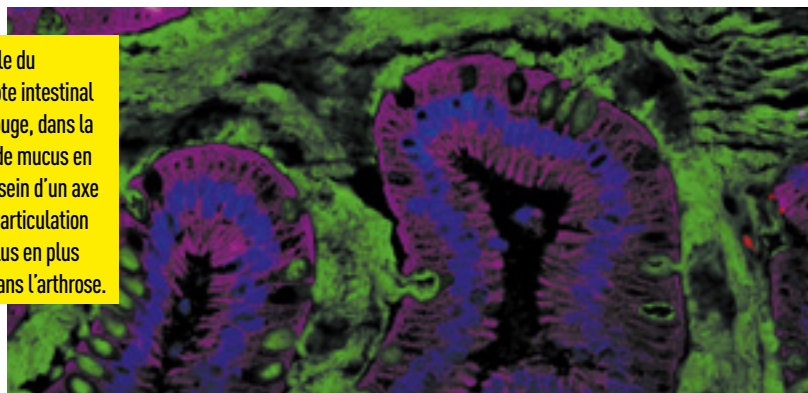
↳ M. Simon *et al.* *J Clin Invest.*, septembre 1993 ; doi : 10.1172/JCI116713 (à valider)

↳ F. Arnoux *et al.* *PNAS*, 31 novembre 2017 ; doi : 10.1073/pnas.1713112114

chez des souris – non encore publiées –, ils ont réussi à éteindre la formation des ACPA, grâce à l'injection de constructions génétiques développées spécialement par la biotech danoise Novonordisk pour amener l'immunité à ne plus considérer PAD comme un ennemi. « *C'est un bon début !* », estime le chercheur. Reste à confirmer ce résultat chez l'humain. La recherche a également d'autres formes d'arthrites dans son viseur ! Parmi elles : la spondyloarthrite, qui touche environ 0,3 % de la population, selon l'Assurance maladie. « *Les biothérapies utilisées contre la polyarthrite rhumatoïde – prescrites également pour la spondyloarthrite – sont inefficaces chez 50 % de mes patients atteints par cette pathologie* », pointe **Maxime Breban** rhumatologue à l'hôpital Ambroise-Paré à Boulogne-Billancourt et codirecteur d'un laboratoire Inserm.

Ce dernier étudie une stratégie de rupture, qui cible... le microbiote intestinal, cet ensemble de micro-organismes qui peuple notre tube digestif. En 2017, puis à la fin de 2022, le chercheur et ses collègues ont noté un déséquilibre dans la composition de cette microflore (dysbiose) chez des patients atteints de spondyloarthrite, avec une diminution de certaines espèces bactériennes considérées comme bénéfiques et une augmentation d'autres jugées délétères. D'où l'hypothèse que ce type de dysbiose pourrait engendrer la maladie et, de là, l'idée de rééquilibrer le microbiote des patients par l'administration d'une microflore saine. Cette stratégie sera évaluée dans le cadre du projet Miriad (pour *Microbiome research initiative on spondyloarthritis and dysbiosis*) : pendant 4 semaines, 20 patients recevront quotidiennement 3 gélules contenant un microbiote

➔ Le rôle du microbiote intestinal (ici en rouge, dans la couche de mucus en vert) au sein d'un axe intestin-articulation est de plus en plus étudié dans l'arthrose.



©Bernat Chassagny/Inserm

sain, versus un médicament factice pour le groupe témoin. Les premiers résultats sont attendus à la fin de 2024. Ceci dit, le besoin de nouveaux traitements est criant surtout pour quatre autres arthrites, liées à des maladies auto-immunes dites systémiques, où tous les organes – systèmes – peuvent être atteints : « *le lupus systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodémie et les myopathies inflammatoires* », liste **Xavier Mariette**, rhumatologue à l'hôpital Bicêtre et directeur d'unité Inserm.

Bientôt un plan Maladies ostéoarticulaires ?

Touchant respectivement moins de 1 personne sur 1 000, moins de 4 personnes sur 1 000, moins de 4 personnes pour 10 000 et moins de 10 personnes sur 1 000 000, selon la Société française de rhumatologie, et donc relativement rares, ces arthrites potentiellement très invalidantes ont longtemps été reléguées à l'arrière-plan de la recherche anti-arthrites. Mais bonne nouvelle, les choses bougent ici aussi ! Notamment, un médicament efficace contre le lupus, l'anifrolumab, devrait être commercialisé avant la fin de l'année. Concernant le syndrome de Gougerot-Sjögren, lors d'une étude publiée en décembre 2022, qui a porté sur 80 patients, Xavier Mariette et ses collègues ont conclu que combiner le belimumab et le rituximab, deux biothérapies utilisées jusque-là séparément pour le lupus, permet de contrer efficacement l'hyperactivité des cellules B à l'origine des symptômes de la maladie. Bref, la recherche contre les maladies articulaires avance sur différents fronts. Or voilà, « *nous manquons de financements* », alerte Francis Berenbaum. C'est que cette recherche souffre d'un manque de visibilité. « *Il traîne encore beaucoup d'idées reçues – et fausses ! – comme le fait*

que les pathologies articulaires toucheraient seulement les personnes âgées ou qu'elles seraient moins graves que le cancer ou les maladies cardiovasculaires... alors que ce sont les maladies les plus handicapantes au monde ! », regrette le rhumatologue. En 2014, il a créé l'initiative Ensemble contre les rhumatismes, qui fêtera ses 10 ans cette année à l'occasion du World Arthritis Day le 12 octobre 2023. Portée par l'Inserm, l'alliance Aviesan, la fondation Arthritis et la Société française de rhumatologie, ainsi que 15 associations de patients, cette initiative a justement pour missions de sensibiliser sur l'importance de financer la recherche sur ces maladies et de développer les connaissances sur les rhumatismes. Avec un grand objectif à terme : « *impulser un plan national Maladies ostéoarticulaires, similaire à ceux lancés pour améliorer la lutte contre les cancers, l'obésité ou les maladies cardiovasculaires* », espère Francis Berenbaum. De quoi accélérer la recherche sur les maladies articulaires ? ■

Pour en savoir plus :

L'initiative Ensemble contre les rhumatismes a pour mission de promouvoir la recherche en rhumatologie. Elle propose de nombreuses ressources et en particulier des podcasts sur cette thématique.

ensemblecontrelesrhumatismes.org

L'Inserm proposera, le 23 mai 2023 à 20 h 30, une émission 30' santé consacrée à l'arthrose avec Francis Berenbaum, Nadia Benkirane-Jessel et Françoise Alliot-Launois, présidente de l'Association française de lutte anti-rhumatismale (Aflar). À voir en direct sur :

La chaîne Youtube de l'Inserm

Maxime Breban : unité 1173 Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Infection en inflammation

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

📄 M. Breban *et al.* *Ann Rheum Dis.*, septembre 2017 ; doi : 10.1136/annrheumdis-2016-211064

📄 M. Berland *et al.* *Arthritis Rheumatol.*, janvier 2023 ; doi : 10.1002/art.42289

📄 X. Mariette *et al.* *JCI Insight*, 8 décembre 2022 ; doi : 10.1172/jci.insight.163030

📻 Enregistrement du podcast de l'initiative Ensemble contre les rhumatismes



©EFR

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

TRAQUER
ALZHEIMER
ET PARKINSON
DANS LES
INTESTINS

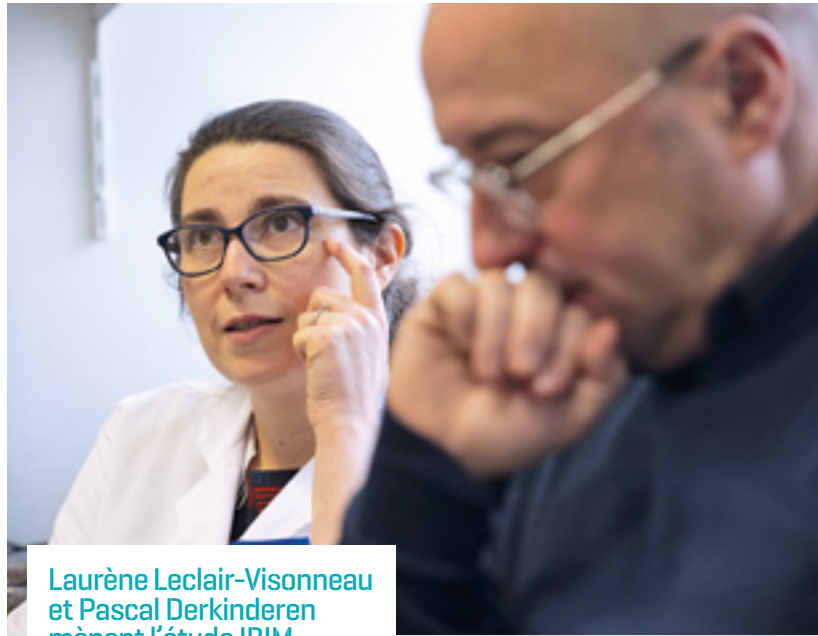
À peine une cour sépare le CHU de Nantes du laboratoire **TENS**. Quelques mètres que franchissent les équipes de Pascal Derkinderen et de Moustapha Cissé lorsque leurs confrères réalisent une biopsie du côlon, ou pour aller à la rencontre des patients. Car la recherche menée par le laboratoire a une visée clinique : tracer les liens entre maladies neurodégénératives et système nerveux entérique, pour mieux comprendre si des troubles gastro-intestinaux peuvent servir de marqueurs précoces. Côté Parkinson, il est admis depuis les années 1980 que les mêmes lésions peuvent se retrouver sur les neurones digestifs et les neurones centraux chez certains malades. En 2003, l'Allemand Heiko Braak a proposé une théorie hautement débattue : et si la maladie se déclenchait d'abord dans les neurones digestifs avant de gagner le cerveau ? Chez certains malades d'Alzheimer, la présence dans les intestins de dépôts de peptides bêta-amyloïdes, signe de la maladie dans le cerveau, interroge. S'agirait-il d'un marqueur précoce, dans une zone plus facile à observer ? Plus que jamais, les relations entre ventre et cerveau font l'objet d'une recherche intensive.





🔗 **Système nerveux entérique.** Partie du système nerveux autonome qui contrôle les processus digestifs

TENS : unité 1235 Inserm/Université de Nantes. Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau



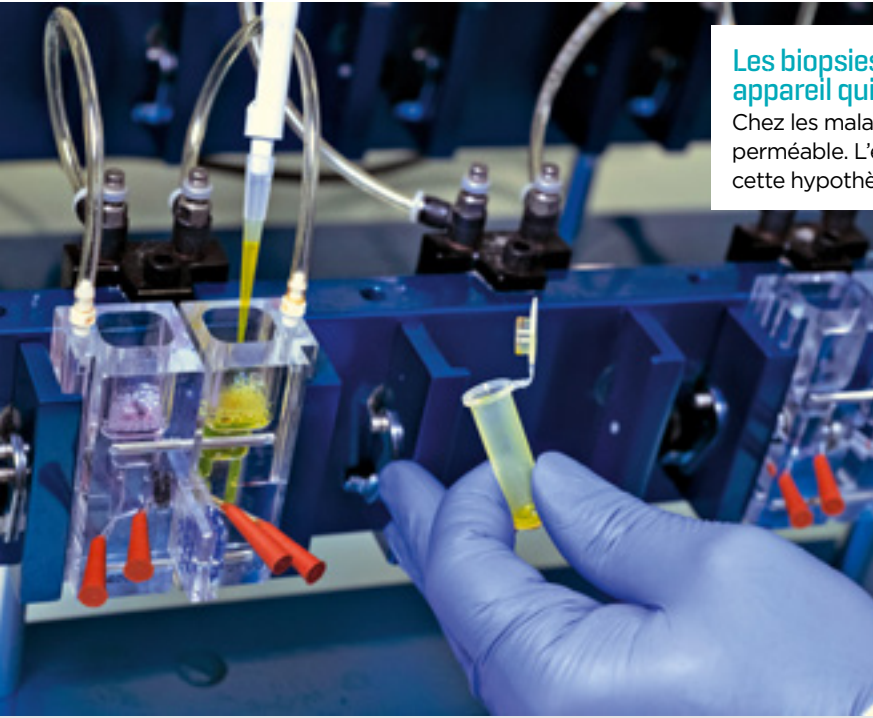
Laurène Leclair-Visonneau et Pascal Derkinderen mènent l'étude IBIM-Park,

qui s'intéresse au rôle de l'inflammation et des modifications de la barrière épithéliale intestinale dans la maladie de Parkinson. Ils cherchent à savoir si cette inflammation peut être un marqueur précoce de la pathologie.

Les biopsies de côlon prélevées au CHU font la taille d'un grain de riz.

Les scientifiques y cherchent des lésions caractéristiques sur les neurones entériques. Leurs travaux sont soutenus par France Parkinson et des associations locales de malades, très impliquées dans la recherche.



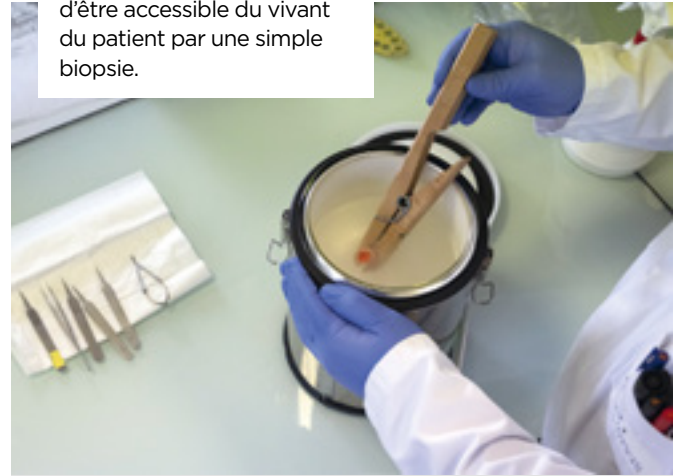


Les biopsies sont mises dans des chambres de Ussing, un appareil qui permet de mesurer la perméabilité digestive.

Chez les malades de Parkinson, il est suggéré que l'intestin est plus perméable. L'étude IBIM-Park devrait permettre de confirmer ou non cette hypothèse.

Les prélèvements sont conservés dans l'azote liquide, à -196°C .

L'avantage du système nerveux entérique est d'être accessible du vivant du patient par une simple biopsie.



Dans ces congélateurs, chaque boîte contient les biopsies d'une vingtaine de personnes.

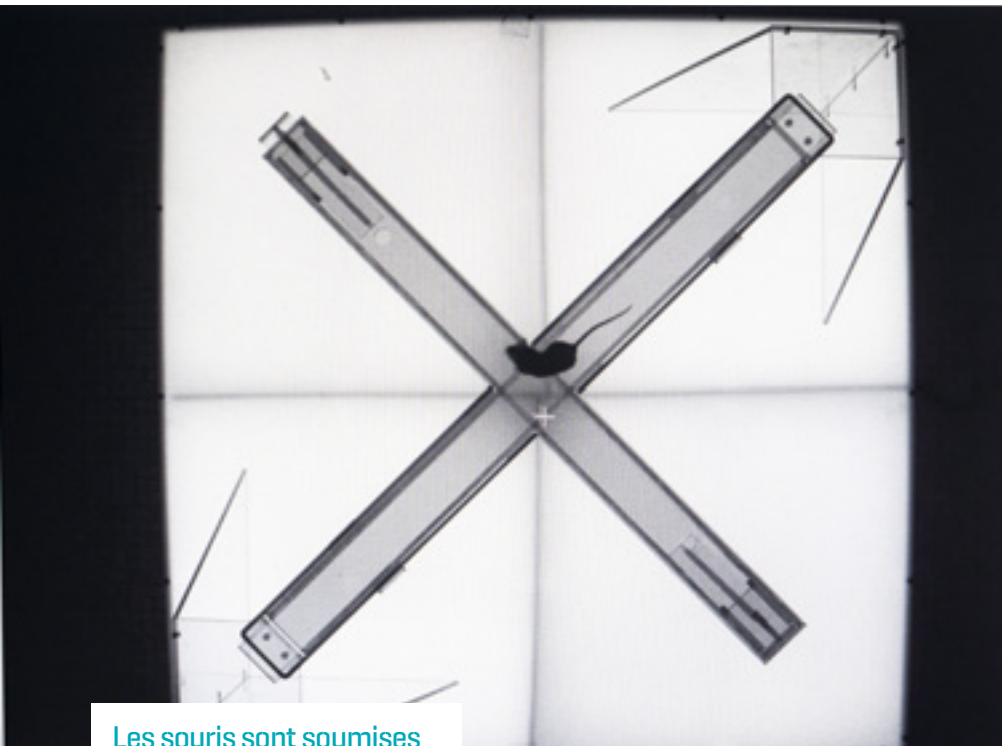
L'étude IBIM-Park prévoit d'inclure 80 volontaires d'ici la fin de l'année, dont 20 témoins. Les 60 autres ont une maladie de Parkinson à différents stades d'évolution.

Moustapha Cissé travaille sur la maladie d'Alzheimer et les dysfonctionnements gastro-intestinaux.

Le chercheur Inserm s'interroge sur l'éventuelle production de bêta-amyloïde dans les intestins. Dans le cerveau, les plaques de bêta-amyloïde sont l'un des signes de la maladie d'Alzheimer.



Thibault Oullier, ingénieur d'études au sein du laboratoire, installe un labyrinthe en croix surélevée. Le dispositif permet d'étudier le comportement des souris pour les recherches de Moustapha Cissé. Deux bras de la croix sont ouverts, et deux sont fermés sur les côtés.



Les souris sont soumises à un vieillissement accéléré pour simuler une détérioration neurodégénérative. Plus l'animal est touché par la pathologie, plus il va être désinhibé et va s'aventurer dans les deux bras ouverts.

Maxime Mahé, chercheur Inserm, fabrique des organoïdes intestinaux à partir de cellules souches pluripotentes humaines - chaque « amas » à l'écran est un organoïde. Ces « modèles réduits » permettent d'étudier les dysfonctionnements des neurones entériques, au niveau de la barrière épithéliale. De quoi mieux comprendre leur implication dans les maladies neurodégénératives.



INSUFFISANCE RÉNALE

Suivre son potassium pour un traitement optimisé

Le dosage de médicaments indispensables pour contenir l'évolution des maladies chroniques rénales nécessite des mesures régulières du taux de potassium. Dans quelques mois, CardioRenal, spin-off de l'Inserm, facilitera la vie des patients grâce à son appareil utilisable par les malades eux-mêmes.

Les maladies chroniques rénales touchent 5,7 millions de personnes en France, avec comme principales causes l'hypertension et le diabète. Si elles ne sont pas correctement traitées, ces pathologies évoluent vers l'insuffisance rénale terminale. Celle-ci est précédée de complications cardiovasculaires et d'hyperkaliémie, un taux de potassium dans le sang trop élevé qui

peut lui-même entraîner des problèmes cardiaques, comme de l'arythmie, voire l'arrêt du cœur. Lorsque les reins ne fonctionnent plus, les patients sont traités par dialyse ou transplantation, lesquelles affectent leur qualité de vie mais aussi la morbidité. Il y a également des conséquences en matière de santé publique. « *Les coûts de l'hémodialyse génèrent des dépenses parmi les plus élevées de notre système de santé* », relève **Patrick Rossignol**, chef de service de spécialités médicales et de néphrologie-hémodialyse au centre hospitalier Princesse-Grace à Monaco et cofondateur de CardioRenal. Cette spin-off de l'Inserm a mis au point un dispositif médical pour que les patients puissent mesurer eux-mêmes leur taux de potassium, l'un des biomarqueurs liés à l'évolution de leur

↑ **Guilhem Henrion**, directeur technique de recherche de CardioRenal, présente l'appareil connecté de mesure du taux de potassium dans le sang.

pathologie. De quoi permettre aux médecins d'ajuster leur traitement en temps réel.

Des starting-blocks...

L'idée de ce dispositif est née des recherches menées par Patrick Rossignol et **Faiez Zannad**. « *J'ai obtenu mon diplôme de néphrologue en 2000, et celui de médecin vasculaire en 2004*, raconte Patrick Rossignol. *Mais j'ai souhaité poursuivre par une thèse de science. J'ai ainsi fait mes premiers pas dans la recherche clinique au sein de l'Inserm, à l'hôpital Bichat en collaboration avec l'Hôpital européen Georges-Pompidou à Paris.* » En 2007, sa route croise celle de Faiez Zannad. Le spécialiste de l'insuffisance cardiaque lui propose de diriger avec lui le centre d'investigation clinique plurithématique du CHRU de Nancy. « *Il m'a invité à m'intéresser à ce que nous n'appelions pas encore le "syndrome cardiorenal". Les patients en insuffisance cardiaque sont souvent atteints d'une maladie rénale. Les deux pathologies partagent les mêmes facteurs de risques : l'hypertension et le diabète* », explique le néphrologue. Ces patients sont donc traités avec les mêmes médicaments. S'ils sauvent des vies, certains traitements peuvent provoquer une hyperkaliémie et d'autres une hypokaliémie. Deux dérèglements qui peuvent engendrer des troubles du rythme cardiaque. Or, la surveillance du taux de potassium repose sur des prises de sang réalisées par des professionnels de santé pour poursuivre ces traitements.

↓ **Romane Agresti**, ingénieure biologiste, contrôle la qualité de fabrication des consommables de potassium sanguin en salle blanche.



C'est non seulement une contrainte pour les malades, mais cela peut abîmer les veines qui seront nécessaires pour d'éventuelles dialyses. Grâce aux données d'essais cliniques menés auparavant par Faiez Zannad, les deux médecins découvrent qu'en mesurant les taux de potassium, de créatinine et d'hémoglobine, il est possible d'optimiser le traitement de l'insuffisance cardiaque. En 2011, ils déposent un brevet avec Inserm Transfert. Encouragés par cette filiale de l'Institut, ils cofondent un an plus tard CardioRenal avec l'idée de créer des capteurs qui mesurent ces trois paramètres dans une goutte de sang, comme le font les diabétiques avec leur taux de glucose. « *Cela s'est avéré plus compliqué que prévu*, confie Patrick Rossignol. *Fabriquer un outil utilisable par le patient semblait simple. Mais nous nous sommes heurtés à des obstacles technologiques et à des freins dans la recherche de financements.* » Malgré quelques fonds publics obtenus, notamment grâce à l'incubateur de l'Université de Lorraine, l'aventure entrepreneuriale patine.

... au top départ !

CardioRenal redécouvre avec l'arrivée de Maurice Bérenger à la tête de la *spin-off*. Ce physicien de formation a travaillé une vingtaine d'années dans de grands groupes pharmaceutiques avant d'accompagner des start-up du secteur médical. « *Je connaissais Faiez Zannad. Je les ai rejoints en 2016*, retrace le président de CardioRenal. *Ils avaient fait ce que tous les médecins font quand ils créent une entreprise : se lancer avec des amis. Or, il faut s'entourer tout de suite de managers*

expérimentés dans le domaine pour avancer vite. On n'a pas le temps d'apprendre. C'est une course car il y a de la concurrence. Il faut une personne qui a les réflexes au regard des contraintes réglementaires et financières. » De fait, tout s'est accéléré. L'entreprise se refinance avec un contrat de licence signé avec les laboratoires Servier. La R&D reprend mais en resserrant les objectifs. Au lieu de trois paramètres, seul le taux de potassium sera mesuré dans le cadre de l'insuffisance rénale. Quatre nouveaux brevets sont déposés. En 2020, les laboratoires Servier se retirent mais l'entreprise obtient des financements de la part de Bpifrance, notamment via les concours I-Nov. « *Le besoin clinique est là et nous sommes les seuls à pouvoir le satisfaire actuellement dans le monde* », s'enthousiasme le dirigeant. CardioRenal a bouclé son étude clinique réalisée à Bruxelles sur 170 patients et volontaires sains. Son dispositif de mesure, Tenor, devrait décrocher son marquage CE cet été. Maurice Bérenger détaille : « *Nous devrions lancer la commercialisation début 2024 au plus tard. La production est réalisée en salle blanche à Grenoble.* » À terme, l'entreprise devrait compter une quarantaine de salariés en France et à l'international. Les perspectives du marché sont estimées à 100 millions d'euros en 2028 au niveau mondial. En attendant, Patrick Rossignol ne perd pas de vue l'objectif premier : « *Les patients pourront mieux suivre leur taux de potassium et avoir une prise plus prolongée de ces médicaments qui sauvent des vies.* »

Pascal Nguyen



© Inserm/François Guénet

↑ Maurice Bérenger, président de CardioRenal

Patrick Rossignol : unité 1116 Inserm/Université de Lorraine, Défaillance cardiovasculaire aiguë et chronique

Faiez Zannad : CIC Inserm 1433 Nancy/CHRU de Nancy

↓ L'appareil permet aux patients de mesurer leur taux de potassium grâce à une goutte de sang. Les résultats sont transférés au médecin pour optimiser la prise en charge.



© Inserm/François Guénet

RETOUR SUR...

Acticor Biotech s'active

Lors de notre rencontre à l'été 2014, **Martine Jandrot-Perrus** et Philippe Billiald, fondateurs de la *spin-off* Acticor Biotech, espéraient réaliser des essais cliniques de leur anticorps capable de bloquer la formation de caillots lors d'AVC ischémiques aigus*. Pari réussi en ce début 2023 ! Le glenzocimab, nom du candidat-médicament qui utilise l'anticorps, fait l'objet de deux études cliniques menées dans 7 pays européens, au Royaume-Uni, en Israël et aux États-Unis. Mieux, la biotech lance également au Royaume-Uni une étude clinique sur un autre traitement pour l'infarctus du myocarde. L'objectif initial est dépassé.

Martine Jandrot-Perrus : unité 1148 Inserm/Université Paris Cité/Université Sorbonne Paris Nord, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle

* voir S&S n° 21, Entreprendre « Les AVC en ligne de mire », p. 40-41

Fertilité masculine

Y a-t-il péril en la demeure ?

C'est une chute vertigineuse. Selon une méta-analyse, réalisée par des chercheurs américains et israéliens, publiée en novembre 2022, la concentration moyenne de gamètes dans le sperme des hommes a été divisée par deux en l'espace de 45 ans ! Elle était de 101 millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme en 1973, contre 49 aujourd'hui. Pour les auteurs de cette étude, il y a péril en la demeure. La diminution de la fertilité masculine est un problème de santé publique majeur, la santé reproductive étant cruciale pour la survie de l'espèce humaine. Mais les chercheurs ont-ils raison de s'inquiéter ? Si certains reconnaissent une situation préoccupante, d'autres sont moins alarmés. D'abord, l'étude en question est-elle suffisamment robuste ? Et montre-t-elle vraiment qu'il y a urgence ? Si les interprétations divergent, des consensus émergent sur les politiques publiques à adopter concernant la santé reproductive, comme le rapporte notre panel d'experts, constitué d'un épidémiologiste et de deux cliniciens.

Propos recueillis par Bruno Scala

 H. Levine et al. *Hum Reprod Update.*, 15 novembre 2022 ; doi : 10.1093/humupd/dmac035

Luc Multigner

épidémiologiste et directeur de recherche Inserm à l'Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset, unité 1085)



©Coll. privée

NON MAIS...

Le débat sur le déclin de la qualité du sperme a débuté dans les années 1970 et subsiste de nos jours. Ainsi, une récente méta-analyse vient contredire les conclusions

de celle de novembre 2022. Alors que la question sous-tendue est d'importance, en lien avec la survie de l'espèce, les arguments des uns et des autres s'opposent trop souvent sans nuances. **Objectivement, les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de trancher compte tenu de la sélection inhérente des populations étudiées (fertiles, infertiles, donneurs de sperme).** L'absence d'études prospectives sur des échantillons représentatifs de la population générale empêche de conclure. Si le déclin est réel, on pourrait s'attendre à une augmentation du pourcentage de couples ayant des difficultés à concevoir un enfant. Mais ici encore, les estimations de la fréquence de l'infécondité involontaire sont variables selon les études et les méthodologies employées et se contredisent s'agissant de leur évolution au cours du temps. Déclin ou pas, l'important est d'identifier les facteurs de risque de l'infertilité masculine. Certains sont connus, qu'ils soient génétiques, médicaux, professionnels ou environnementaux. Des actions de prévention sont déjà possibles. Cela passe par la formation des professionnels et par l'information des personnes en âge de procréer, notamment les jeunes. Pour autant, il nous reste encore beaucoup à découvrir. La recherche doit porter son attention sur la contribution de nos modes de vie, qu'il s'agisse de l'impact du stress, de la sédentarité ou des comportements alimentaires favorisant l'obésité. Il en est de même concernant la pollution de nature chimique ou physique.

 S. Cipriani et al. *Andrology*, 28 janvier 2023 ; doi : 10.1111/andr.13396

Samir Hamamah

professeur des universités, chercheur dans l'unité Inserm 1203 Développement embryonnaire précoce humain et pluripotence, chef de service au CHU de Montpellier, auteur du plan national de la fertilité



©CHU Montpellier

Célia Ravel

professeure des universités-praticienne hospitalière, service de biologie de la reproduction-CECOS au CHU de Rennes, chercheuse à l'Irset



©CHU Rennes

OUI

La situation est préoccupante. La santé reproductive masculine est altérée et l'homme dans les cinq continents a perdu plus de 50 % de sa production spermatique.

Il faut un plaidoyer pour protéger l'espèce humaine. Regardons les chiffres : depuis l'étude de Carlsen en 1992, la qualité et la quantité de sperme ne cessent de s'altérer, le cancer du testicule augmente et le pourcentage de micro-pénis également. Il faut agir. À cette fin, j'ai remis au gouvernement un rapport sur les causes de l'infertilité en février 2022, préambule d'une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. Pour moi, cette lutte passe en premier lieu par la prévention, l'éducation et l'information. Aujourd'hui, dans le cadre de la santé sexuelle, on parle aux adolescents d'IVG, de contraception, d'IST mais pas de santé reproductive. Or, celle-ci se dégrade. Il est important de faire passer ce message, sans culpabiliser et sans moraliser. **Nous recommandons dans notre rapport la mise en place d'une consultation longue dédiée à la santé reproductive pour chaque adulte. Une initiative qui ne pourra se faire sans une meilleure formation des professionnels de santé sur cette problématique.** Il est aussi indispensable d'informer sur les risques de certaines substances, notamment les perturbateurs endocriniens¹. Je plaide pour la création d'un logo « reprotoxique » qui serait affiché sur certains produits. Par ailleurs, davantage de moyens sont nécessaires pour la recherche, ainsi qu'une structure dédiée, à l'instar de l'INCa pour le cancer. Aujourd'hui, cinq ministères ou secrétariats d'État sont chargés de ces questions de santé reproductive, mais il n'y a pas de coordination satisfaisante. Un institut national de la fertilité pourrait pallier cette situation.

¹**Perturbateur endocrinien.** Molécule susceptible d'interférer au niveau de la fabrication des hormones, de leur transport, de leur fixation sur des récepteurs ou de leur élimination

¹ E. Carlsen *et al.* *BMJ*, 12 septembre 1992 ; doi : 10.1136/bmj.305.6854.609

NON MAIS...

Il faut tempérer le message délivré par les auteurs de la méta-analyse de 2022. Oui,

on observe une baisse de la concentration spermatique dans la population générale. Mais, d'une part, les seuils qu'ils constatent pour 2018 sont encore très élevés et, d'autre part, il existe une très forte variabilité intra-individuelle. Le stress, une importante fatigue, une infection récente avec forte fièvre, comme la Covid-19, sont autant de facteurs qui peuvent faire chuter temporairement la concentration de spermatozoïdes. D'ailleurs, en consultation, si un spermogramme fournit un résultat anormal, nous demandons à la personne de revenir trois mois plus tard pour réaliser un test de confirmation. La courbe de cette concentration au cours du temps est en dents de scie. Il ne faut donc pas se concentrer sur des chiffres à l'instant *t*. En 2021, la concentration minimum définie par l'Organisation mondiale de la santé était de 16 millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme ; elle était fixée à 20 en 1999. Cela illustre que cette norme est difficile à établir. Il ne s'agit pas d'un paramètre fixe comme la glycémie. Par ailleurs, on parle ici d'infertilité masculine, alors qu'il s'agit d'une problématique de couple. **Il faut aussi considérer les paramètres chez la femme, avoir une vision globale. Une concentration de 5 millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme peut permettre une fécondation si la compagne est jeune et fertile.** Les jeunes doivent être informés sur les notions d'horloge biologique. Dans la mesure du possible, il faut faire des enfants tôt. Enfin, il existe des solutions face à l'infertilité masculine, comme la micro-injection de spermatozoïde dans un ovocyte. Mais en laboratoire, avec des taux de réussite d'environ 30 %, on ne fait pas mieux que la nature. Attention à ne pas se laisser porter par des promesses technologiques.

DIDIER SAMUEL

« Il faut se donner les moyens d'aller vers le médicament »



© Inserm/François Guéhen

Didier Samuel
président-directeur général
de l'Inserm

Alors que le monde sort d'une crise sanitaire sans précédent, plus que jamais la santé est au cœur des préoccupations de chacun. C'est dans ce contexte que le professeur Didier Samuel, médecin, chercheur et universitaire, a été nommé le 1^{er} février dernier à la tête de l'Inserm. Le professeur d'hépatologie explique en quoi l'épidémie de Covid-19 a ébranlé la recherche et la médecine, et en quoi elles doivent évoluer pour répondre aux futurs enjeux sanitaires.

L'épidémie de Covid-19 a changé notre regard sur notre santé et la recherche médicale. Quelles leçons peut-on en tirer ?

Didier Samuel : Cette crise a montré au monde l'importance de la santé et de notre capacité à anticiper ou à répondre à des agressions sanitaires. Nous n'avions pas connu une épidémie aussi violente depuis des dizaines d'années, depuis celle du VIH qui, cependant, touchait moins de personnes. Nous n'étions pas suffisamment préparés à faire face à une telle menace, ni aux maladies infectieuses émergentes. Les épidémies passées de SARS, MERS, chikungunya, Zika ou encore Ebola ont été finalement assez bien contrôlées. Notre vigilance s'est relâchée. Et puis, il y a eu un désinvestissement de la recherche en amont qui est pourtant essentielle pour faire face à une telle crise sanitaire. Il n'y avait presque plus de recherche en France sur les coronavirus par exemple. Nous avons donc besoin d'une recherche d'amont : les avancées révolutionnaires comme les immunothérapies anticancer ou encore les technologies liées à l'ARN messager nécessitent des années de travail pour aboutir à des applications concrètes.

Quelles évolutions sont nécessaires pour répondre aux nouveaux enjeux révélés par cette crise ?

D. S. : Il faut se saisir du réinvestissement à l'œuvre dans notre recherche et se donner les moyens d'aller vers le médicament. En France, nous avons une recherche académique de qualité et des chercheurs compétitifs. Mais nous avons aussi une difficulté à transformer nos découvertes scientifiques en innovations médicales, accentuée par une désindustrialisation globale. Or avec la crise Covid, nous avons pris conscience que nous avons besoin de retrouver notre autonomie en développant notre propre industrie du médicament, tout en restant conscients que nous ne pouvons pas tout faire seuls. Néanmoins, en s'alliant au niveau européen, une industrie compétitive est possible.

Et quel rôle l'Inserm doit-il jouer dans ces évolutions ?

D. S. : L'Inserm a un rôle essentiel car unique : c'est le seul organisme en France en charge de la recherche en santé. Il est vraiment au contact des crises sanitaires et doit être capable d'allier recherche fondamentale et recherche translationnelle vers les applications médicales, afin de lutter concrètement contre les maladies. L'Inserm ainsi que l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes, notre agence interne sur les maladies infectieuses émergentes, sont aussi en mesure d'aider le

gouvernement à répondre aux menaces sanitaires en le conseillant grâce à leur expertise scientifique.

L'Inserm a donc aussi une place centrale dans le débat public sur les questions de santé...

D. S. : Oui, c'est très important. L'État a besoin d'informations et d'analyses de la situation, afin d'être réactif et de déterminer les actions immédiates à mener, face à une crise sanitaire mais aussi plus généralement en matière de santé publique. Le scientifique permet au politique de mieux appréhender les risques et de l'appuyer vers ses décisions. Des décisions politiques qui ont un impact sur la vie des citoyens et nécessitent leur adhésion, malgré les réticences. La communication auprès du public est donc elle

aussi primordiale. Le scientifique doit alors accompagner la parole politique en apportant, avec pédagogie, des connaissances scientifiques solides, qui permettent au public de comprendre les décisions prises et de les approuver.

Propos recueillis par Yann Cornillier

« Avec la crise Covid, nous avons pris conscience que nous avons besoin de retrouver notre autonomie en développant notre propre industrie du médicament »

PASSERELLES SOINS-RECHERCHE

Favoriser le dialogue

L'Inserm contribue à favoriser le dialogue entre médecine et recherche afin de mieux orienter les voies de la recherche, d'encourager le développement de nouveaux outils diagnostiques et d'explorer des thérapies innovantes. Avec les programmes passerelles soins-recherche, les soignants peuvent concilier une activité clinique au plus près des patients avec une activité de recherche dans les structures Inserm, permettant de contribuer aux avancées scientifiques de leur discipline. La double compétence de soignant-chercheur devient dès lors un atout qui étoffe considérablement leurs perspectives de carrière. Ces passerelles prennent deux formes : les postes d'accueil qui permettent d'effectuer un doctorat en sciences dans une unité de recherche Inserm (24 contrats d'une durée de 2 à 3 ans ouverts en 2023) ou les contrats d'interface, qui sont des temps partiels sur projet de recherche (12 contrats d'une durée de 3 à 5 ans ouverts en 2023).

En savoir plus :

pro.inserm.fr



© DC Studio/Adobe Stock

Programmes d'impulsion

Orienter la recherche sur des thèmes prioritaires

En adéquation avec ses missions, l'Inserm développe des programmes scientifiques sur des thèmes de recherche prioritaires. Ces programmes ont

pour objectif de structurer des communautés scientifiques dans des domaines spécifiques, en faisant émerger des consortiums nationaux interdisciplinaires qui s'appuient sur les compétences et expertises des équipes Inserm. Il s'agit également de faire de la recherche biomédicale française un acteur de premier plan dans ces domaines, en accélérant l'acquisition des connaissances, leur transfert et leur valorisation, avec notamment la possibilité d'intégrer des industriels dès la conception des programmes. Les projets financés sont tou-

Agence de l'innovation en santé

Accélérer la mise sur le marché des innovations françaises



© Paris Santé Campus

Mesure phare du plan Innovation santé 2030, l'Agence de l'innovation en santé pilote la mise en œuvre du volet santé de France 2030. Lancée en octobre 2022, cette agence coordonne les travaux pour caractériser les besoins à venir du système de santé et anticipe leurs impacts sur le système de prévention et de soin. Elle propose des simplifications des processus existants pour les accélérer et est l'interlocuteur privilégié des acteurs de l'innovation en santé. Enfin, elle accompagne prioritairement des projets considérés comme stratégiques pour la France. « L'Agence de l'innovation en

santé a vocation à être connectée au terrain et doit permettre un pilotage transversal et coordonné de l'innovation et de la recherche en santé », a ainsi déclaré Lise Alter, sa directrice générale, le 10 janvier dernier. Cette nouvelle agence rejoindra prochainement Paris Santé Campus, qui connecte l'ensemble des acteurs en matière d'innovation en santé sur le volet numérique : l'Agence du numérique en santé, le Health Data Hub, France Biolead, France Biotech, Inserm Transfert, l'ANRS | MIE et bien d'autres.

En savoir plus :

gouvernement.fr

jours collaboratifs. Ces programmes Inserm sont ouverts à des partenariats académiques et industriels. Ceux déjà lancés portent sur le microbiote, le vieillissement, la variabilité génomique, la construction du premier atlas des cellules de l'embryon et du fœtus humain ou encore les mécanismes et la mécanique en systèmes multicellulaires tridimensionnels. Ceux à venir auront pour thèmes climat et santé, virus et cerveau et chirurgie du futur.

En savoir plus :
inserm.fr



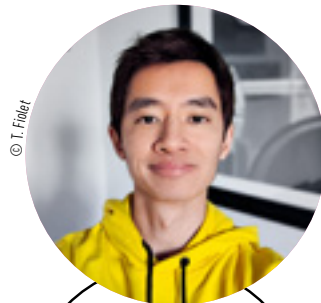
Rubrique réalisée par
Marie-Charlotte Ferran

RÉSEAUX SOCIAUX

THIBAUT FIOLET DÉMONTE LES FAUSSES INFORMATIONS

Une chaîne YouTube, un blog, des comptes sur Instagram, Twitter, Tik-Tok... Thibault Fiolet est partout, et pour cause : « *Si les scientifiques n'occupent pas le terrain de l'information, d'autres, moins scrupuleux, n'hésiteront pas à le faire !* », explique-t-il. Portrait d'un chercheur en santé publique qui a fait de la vulgarisation son cheval de bataille et qui collabore avec l'Inserm pour lutter contre la désinformation et défendre une science souvent mise à mal.

📌 Thibault Fiolet publie chaque jour une « dose de science » pour contribuer à rendre chacun acteur de sa santé.



© T. Fiolet

Thibault Fiolet

épidémiologiste,
vulgarisateur scientifique

Tout a commencé par un blog, *Quoidansmonassiette*, que le jeune Thibault Fiolet a lancé il y a environ six ans. « À l'époque, après des études d'ingénieur à AgroParisTech sur l'alimentation et la santé et un master en santé publique, il m'a semblé naturel de diffuser des connaissances autour du sujet qui me tenait à cœur : la nutrition. » Son sens de la pédagogie lui assure un premier succès. Recruté au ministère de la Santé, sur la politique de sécurité alimentaire, il continue pendant deux ans à enrichir son blog, sur son temps libre, et à diversifier ses sujets. Alors qu'il prépare un doctorat sur l'exposition aux polluants organiques persistants et le risque de cancer du sein à l'institut Gustave-Roussy de Villejuif,

Thibault lance *thibsciences* sur Instagram. Il y publie presque quotidiennement des vidéos de décryptage : « C'est quoi une protéine ? », « Comment expliquer une prise de poids ? »... Ses réponses courtes et précises sont toujours accompagnées de sources scientifiques et il prend le temps de répondre à ses abonnés, de plus en plus nombreux.

En 2020, la crise sanitaire démarre avec son lot de fausses informations qui se diffusent à toute vitesse sur les réseaux sociaux. Une prise de conscience pour Thibault : « Il y avait une attente, raconte-t-il. Les citoyens étaient surinformés mais ne savaient pas forcément où chercher une parole scientifiquement validée. J'ai donc décidé de leur proposer des synthèses, sous forme de posters scientifiques très simplifiés. » Ce sera désormais sa marque de fabrique.

Pour aller plus loin, il entreprend une « revue de la littérature » sur les différentes pistes de traitement de la Covid-19 qu'il met à disposition de ses abonnés sous forme de tableau synthétique. Cette tâche colossale lui vaut d'entrer en contact avec des homologues étrangers qui lui proposent... d'en faire une publication scientifique ! « C'est assez surprenant de voir comment un travail de recherche est né d'un projet de vulgarisation alors que

c'est généralement l'inverse qui se produit », s'amuse-t-il. À cette même période, du côté de l'Inserm, la crise Covid pousse les équipes de communication à riposter contre la désinformation, notamment via la série vidéo Canal Détox inaugurée en 2018. En quête de chercheurs pour contribuer à cette mission, l'Institut repère Thibault et lui propose un partenariat. « J'ai évidemment accepté, se souvient-t-il. Cette collaboration apporte du crédit à mon travail, ainsi validé par un organisme reconnu. Elle valorise aussi mon engagement. » L'Institut profite quant à lui de la communauté que le jeune scientifique a su fédérer mais surtout de sa présence quotidienne sur de nouveaux réseaux comme Tik Tok, qui s'adresse aux plus jeunes. Les bienfaits des cures de détox, la vitamine C efficace contre le rhume, les régimes intermittents... autant de thèmes abordés dans ces vidéos estampillées #Inserm X Thibault Fiolet, dont certaines atteignent plus de 70 000 vues. Aujourd'hui docteur en santé publique, c'est en Italie, à l'Autorité européenne de sécurité des aliments, que Thibault continue sa carrière, sur l'évaluation des risques. À l'avenir ? « J'ai très envie de produire de nouvelles vidéos, pourquoi pas avec d'autres partenaires comme des associations de consommateurs ou des agences de sécurité sanitaire. Je considère que cette mission fait partie intégrante de mon métier de chercheur et je n'ai pas l'intention de m'arrêter là ! »

Marie-Charlotte Ferran

Retrouvez les vidéos #Inserm X Thibault Fiolet sur Instagram et la série Canal Détox sur

la chaîne YouTube de l'Inserm



© Inserm



© T. Fiolet



© T. Fiolet

FESTIVAL

InScience

Le festival qui fait du bien à ta santé !

Le festival InScience est de retour pour sa troisième édition résolument tournée vers les liens entre la science et la société. InScience est une occasion unique de se sensibiliser à la démarche scientifique et d'explorer différentes thématiques de la recherche en santé. L'objectif ? Casser les stéréotypes autour de la recherche en santé et créer des vocations. Zoom sur les nouveautés 2023.

Première nouveauté, cette édition du festival InScience bénéficie du soutien de l'Agence nationale de la recherche, qui souhaite favoriser les synergies entre les chercheurs et la société civile

et encourager le partage et la valorisation de connaissances scientifiques originales et robustes. Une reconnaissance pour InScience, qui permet aux citoyens, lors d'événements gratuits, de rencontrer et d'échanger avec les chercheurs Inserm dans toute la France. Expositions, *escape games*, conférences, ciné-débats seront au rendez-vous... Au programme également, des vidéos et des podcasts en ligne, accessibles à tous et de partout.

Autre nouveauté, InScience sera partenaire de *Matin, quel journal !*, un média en ligne qui propose, chaque jour, un strip de bande dessinée sur des thématiques aussi diverses qu'engagées.

Enfin, le festival inaugurera une exposition originale consacrée à la génétique et au racisme, qui fait le point sur les données scientifiques actuelles. La génétique permet-elle de classer les humains ? Ne serions-nous pas tous une « grande famille de mutants » ? Qu'est-ce que l'ADN dit de nous ? Autant de questions abordées dans

cette exposition que nous vous présenterons dans un prochain numéro du magazine de l'Inserm.

1^{er}-15 juin
Dans toute la France
Programme complet :
 > inserm.fr

📌 **Matin, quel journal ! est partenaire d'InScience 2023.**



© Matin Robert/Inserm

30' SANTÉ



MIGRAINE : UN MAL DE TÊTE PAS COMME LES AUTRES

La migraine est une maladie neurologique mal connue du grand public. Elle touche pourtant 12 % de la population française, soit 5 millions de personnes. Il existe des traitements mais certains patients restent plusieurs années dans une errance diagnostique avant d'y accéder. Quels sont les signes typiques de cette maladie ? Comment ne pas passer à côté du diagnostic ? Les traitements sont-ils efficaces ? Quelles perspectives en matière d'innovation thérapeutique ? L'Inserm en parle avec Radhouane

Dallel, spécialiste de la migraine et directeur du laboratoire Neuro-Dol (unité Inserm 1107) à Clermont-Ferrand ; Jérôme Mawet, neurologue à l'hôpital Lariboisière à Paris, et Morgane Rivera-Vargas, membre de l'association La voix des migraineux. L'émission est animée par la journaliste Cécile Thibert.

Une émission à revoir sur :
 > la chaîne YouTube de l'Inserm

les collaborations citoyennes et le partage des sciences. L'Inserm sera présent au travers d'ateliers ludiques (*Respire, ViRal 2.0, Clash anticorps...*), de séances de dédicaces de la BD *Voyage au centre du microbiote*, et de l'exposition *Zoom sur les cellules du cerveau*. Des chercheurs de l'Institut sur des thématiques à mi-chemin entre la physique et la santé participeront à des tables-rondes, des conférences et des podcasts en live.

26 - 28 mai 2023
 Ground Control, Paris 12^e
 Programme complet, réservations :
 > festivaldoublescience.fr

FESTIVAL

DOUBLE•SCIENCE

Double•Science est le festival de la vulgarisation qui met en lumière



© F. Szelagisamy/Albhe Stock

CINÉ-DÉBAT

THE TRUMAN SHOW

Dans le cadre du cycle « Le cinéma sous le regard de la biologie », l'Inserm propose un débat à la suite de la projection du film *The Truman Show* de Peter Weir. Quand le héros Truman Burbank commence à déceler des anomalies dans le monde qui l'entoure, comment doit-il les interpréter ? Est-ce son cerveau qui lui joue des tours ? Vu des neurosciences, le film pose de nombreuses questions qui sont au cœur des recherches actuelles sur les processus mentaux ou sur leurs dysfonctionnements. Venez en débattre avec Karim N'Diaye, chercheur en psychologie expérimentale et imagerie cérébrale à l'Institut du cerveau à Paris (unité Inserm 1127).

17 avril 2023
 MK2 Nation, Paris 12^e
 Tarifs et réservation sur :
 > mk2.com

MÉDIATION DES ATELIERS DE SCIENCE POUR LES MINEURS DÉTENUS

Il y a un an, Émilie Denat-Turgis, responsable communication de la délégation Inserm Est, et Ammra-Muny Tan, à l'époque en apprentissage, ont mis en place un partenariat avec l'administration pénitentiaire de la région de Strasbourg. C'est auprès de mineurs détenus dans des établissements dédiés qu'Émilie intervient, parfois accompagnée par des chercheurs et chercheuses de l'Institut, pour offrir des actions de culture scientifique à ce public si particulier. Une expérience riche qu'elle raconte aujourd'hui.



Dans quelles circonstances avez-vous développé ce partenariat ?

Émilie Denat-Turgis :

Communiquer la science à tous fait partie intégrante de la mission de l'Inserm. Certains publics sont souvent oubliés. C'est notamment le cas des mineurs détenus qui, d'après l'Observatoire international des prisons, représentent environ 1 % de la population carcérale en France. Leur régime de détention doit faire une large place à l'éducation et à la formation professionnelle et être orienté vers la resocialisation. Ils sont ainsi soumis à l'obligation scolaire. C'est dans ce cadre que nous avons proposé à l'administration pénitentiaire de la région d'intervenir auprès de ces jeunes de 13 à 16 ans. Nous avons alors commencé à travailler avec la direction de ces établissements pour définir les modalités de nos visites et aussi prendre conscience de la vie carcérale et de ses contraintes.

Quelles sont-elles ?

É. D.-T. : L'accès est très réglementé : nous ne pouvons y aller qu'une personne à la fois, en plus de l'enseignant attiré qui travaille au quotidien auprès des adolescents. Par ailleurs, les ateliers, organisés dans des salles d'une dizaine de mètres carrés tout au plus, sont restreints à de très petits groupes (2 ou 3) et limités à 50 minutes. Enfin, ces mineurs sont privés de liberté : les tensions sont parfois palpables. Notre intervention change de l'ordinaire, mais on doit garder à l'esprit les règles strictes et rester vigilants. Pour intéresser ce public, il faut être très souple et créatif : les outils de médiation impliquent souvent du matériel comme des casques de réalité virtuelle ou des tablettes. C'est toute une logistique, mais ça en vaut la peine : l'expérience humaine est riche de sens !

Justement, comment utiliser ce type d'outils auprès de ce public ?

É. D.-T. : La question des écrans est au cœur des préoccupations des mineurs incarcérés. Leur accès, très limité, reste possible dans un cadre pédagogique. Nous avons décidé par exemple de les faire jouer à Corpus 360, une application qui voyage au cœur du système digestif via un casque de réalité virtuelle. Arriver avec ce genre de matériel est particulièrement délicat. Pour éviter les vols, il faut compter précisément tout ce qui entre et sort (les câbles par exemple). Néanmoins, les jeunes apprécient beaucoup ces ateliers et en ressortent avec de nouvelles connaissances !

Pouvez-vous nous décrire le déroulement d'un atelier ?

É. D.-T. : Prenons un atelier sur la nutrition. Moi-même, un chercheur ou une chercheuse se rend au centre de détention. Après la fouille, le comptage et l'installation du matériel, les adolescents arrivent dans la salle avec leur enseignant. Il faut un peu de patience pour capter l'attention mais une fois le calme – relatif – obtenu, l'ambiance est celle... d'une salle de classe ordinaire ! On a tendance à oublier que ces jeunes restent des enfants avec une grande capacité d'émerveillement. Ils peuvent ainsi se passionner pour les mécanismes physiologiques du goût et posent de nombreuses questions. En fin d'atelier, un bilan évalue les connaissances acquises. Rencontrer un chercheur ou une chercheuse est aussi une expérience forte qui peut, pourquoi pas, susciter des vocations.

Comment voyez-vous l'avenir de ce partenariat ?

É. D.-T. : Je suis convaincue, comme l'administration pénitentiaire, de l'utilité de travailler auprès de ce public. Nous envisageons donc de proposer le dispositif à tous les centres du Grand Est et de la Bourgogne - Franche-Comté. Certains chercheurs souhaitent rejoindre le projet. De même, mon homologue en Auvergne-Rhône-Alpes met en place un partenariat avec les maisons d'arrêt de sa région. C'est au cours de telles interventions que la notion de service public prend toute sa mesure.

Propos recueillis par Marie-Charlotte Ferran



👉 La réalité virtuelle peut être un outil de médiation scientifique précieux pour toucher les mineurs détenus.



© Explorers

SÉRIE

EXPLORERS ORIGINAL, IMMERSIONS EN LABORATOIRES

Pour le premier épisode de cette série, réalisé par le collectif Explorers avec le soutien de la Société de biologie cellulaire de France et de l'Inserm Est, plongez dans le laboratoire de Jacky Goetz au sein de l'unité Inserm Immunologie et rhumatologie moléculaire à Strasbourg. Vous y découvrirez comment les scientifiques traquent le cancer au quotidien et comment cette traque peut prendre des airs... de chasse au trésor !

Une série à découvrir sur :
> la chaîne YouTube d'Explorers

PODCAST

BIEN DANS MA THÈSE

Dans ce podcast consacré aux doctorants et aux jeunes docteurs, Mathilde Maillard part à leur rencontre pour partager leurs expériences, parler du doctorat en général et plus particulièrement



de la manière dont ils ont vécu cette expérience humainement et professionnellement si particulière. La créatrice de cette série vient elle-même de rejoindre l'Inserm pour y effectuer son postdoctorat au Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle (unité Inserm 1148) à Paris tout en continuant ses activités d'« influenceuse doctorat ».

Écouter les podcasts et découvrir leur créatrice :
> biendansmathese.com

VISIOCONFÉRENCE



© M. Vannata/Audpe Stock

LES ALLERGIES, UN RENDEZ-VOUS MANQUÉ

Pour l'immunologiste Marc Daéron, directeur de recherche Inserm, il existe, dans la genèse des allergies, un rendez-vous manqué avec les micro-organismes dans la petite enfance. L'allergie reste ainsi une énigme. Comment un système immunitaire conçu comme une défense contre les pathogènes peut-il rendre malade et parfois

tuer, quand il se mêle de répondre à des substances inoffensives de l'environnement, voire à des aliments ? Comment expliquer l'augmentation de la fréquence et de la gravité des allergies dans les pays développés depuis une cinquantaine d'années ? Autant de questions qui seront débattues avec l'« invité du jeudi » de l'Association française pour l'avancement des sciences, un rendez-vous mensuel en visioconférence.

11 mai 2023 – 18 h 30,
En visioconférence via
l'application Teams

Inscription obligatoire pour obtenir le lien sur :
> afas.fr

REPORTAGE

BRONCHIOLITE : UNE ANNÉE À PART ?

L'épidémie de bronchiolite a frappé fort et précocement cet hiver. Mais la situation est-elle vraiment différente des autres années ? Immersion au cœur du CHU de Créteil et réponse de Sandrine Sarrazin, immunologue à l'Inserm au Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy.

À voir sur :
> leblob.fr

CODE SANTÉ

MICKAEL TANTER, PORTRAIT DE PHYSICIEN

Découvrez la série Code Santé consacrée au numérique en santé lancée par ParisSanté Campus. Le premier épisode revient sur les travaux et le laboratoire de Mickael Tanter. Le physicien y raconte son parcours, ses recherches sur les ultrasons en imagerie médicale ainsi que les moments déterminants de sa carrière pour aller voir l'infiniment petit. Mickael Tanter, Prix Opecst-Inserm en 2014, est directeur de recherche à l'Inserm et directeur de l'Institut de physique pour la médecine à Paris (unité 1273 Inserm/ESPCI de Paris/CNRS).



Écouter le premier épisode :
> <https://feeds.acast.com/public/shows/63ee66872b83290011a9f656>



© Universcience 2023

À LA UNE

La princesse qui se prenait les pieds dans tous les tapis

La sclérose en plaques racontée aux enfants

Gabrielle de Livron, Marguerite de Livron, Emmanuelle Leray, Cécile Hernandez (préface)

janvier 2023, Éditions de l'EHESP, album illustré, 32 p., 12 €

Cette histoire, à destination des enfants âgés de 5 à 8 ans, plonge avec délicatesse et réalisme dans le quotidien d'une jeune maman atteinte de sclérose en plaques. Pieds dans le tapis, quotidien au ralenti..., l'album raconte cette maladie incurable aux plus jeunes, en partant de l'apparition des premiers symptômes jusqu'aux divers traitements possibles. Pour expliquer la maladie de manière scientifique, l'histoire est complétée par un entretien avec l'épidémiologiste Emmanuelle Leray, directrice du laboratoire Inserm Recherche sur les services et le management en santé à Rennes.



C'est votre sexe qui fait la différence

Claudine Junien, Nicole Priollaud

février 2023, Plon, 336 p., 21,90 €

Certaines maladies touchent plus les femmes. Mais on trouve quatre fois plus d'autistes chez les garçons, et 20 % de cancers en plus chez les hommes. Et s'il s'agissait d'une différence liée au sexe ? Pourtant, la recherche et la médecine font comme s'il n'y avait qu'un seul sexe, le mâle étalon... Un ouvrage militant coécrit par la spécialiste de la génétique médicale, Claudine Junien, qui a créé et dirigé l'unité de recherche Inserm Génétique, chromosome et cancer à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris, et Nicole Priollaud, spécialiste de la communication en santé institutionnelle.



2041 : l'odyssée de la médecine

Comment l'intelligence artificielle bouleverse la médecine ?

Jean-Emmanuel Bibault

janvier 2023, Éditions des équateurs, 208 p., 19 €

Pour Jean-Emmanuel Bibault, médecin-chercheur au Centre de recherche des Cordeliers (unité Inserm 1138) à Paris : « *Nous sommes en passe d'inventer les machines qui nous soigneront mieux que nous sommes capables de nous soigner nous-mêmes.* » Adolescent dans les années 1990, l'auteur crée un site-hommage à Stanley Kubrick ! Devenu chef de clinique, il consacre sa thèse au *machine learning* appliqué à la cancérologie. Dans son premier livre à destination du grand public, il montre comment les techniques d'intelligence artificielle transforment la médecine.



Imager l'invisible avec la lumière

Comment l'optique moderne révolutionne l'imagerie du vivant
Cathie Ventalon,

Sylvain Gigan

janvier 2023, EDP Sciences, coll. « Savoirs actuels », 140 p., 22 €

Le livre décrit tour à tour le microscope, l'optique adaptative, l'imagerie en milieu diffusant, l'holographie et la microscopie de fluorescence. Il présente de manière accessible les concepts physiques en jeu et montre que nous avons aujourd'hui des outils permettant de répondre à des questions fascinantes : comment fonctionne notre cerveau, neurone par neurone ? Peut-on détecter précocement un cancer ou des maladies de la rétine ? Cathie Ventalon est chercheuse à l'Institut de biologie de l'ENS (unité Inserm 1024) et Sylvain Gigan travaille au laboratoire Kastler-Brossel à Paris.



Le cerveau de Ravel

Bernard Lechevalier, Bernard Mercier, Fausto Viader

février 2023, Odile Jacob, coll. « Sciences », 336 p., 23,90 €

Une pathologie neurologique dégénérative transforma en véritable calvaire les dernières années de la vie du compositeur Maurice Ravel. À partir d'une riche documentation d'époque, ce livre pose enfin un diagnostic précis, à la lumière des progrès de la médecine. Les auteurs ont été chercheurs Inserm à Caen et ont contribué à la création de l'actuelle unité de recherche Inserm Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

#56

Mars 2023

Écrire à la rédaction :

redaction-mag@inserm.fr

S'abonner gratuitement :

plateforme magazine.inserm.fr

Écrire au service abonnement :

abonnement-mag@inserm.fr

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



Directeur de la publication Didier Samuel Directrice de la rédaction Carine Delrieu Directrice adjointe de la rédaction Priscille Rivière
Rédacteur en chef Yann Cornillier Rédactrices en chefes adjointes Élodie Biet, Audrey Dufour 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, Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Caroline Guignot, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Mia Rozenbaum, Bruno Scala Conception graphique Primo&Primo Direction artistique Myriem Belkacem, Primo&Primo Iconographie Cécile Depot Archives disponibles sur ipubli.inserm.fr Crédit de couverture Illustration : Dofresh Impression Aubin Imprimeur N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) Dépôt légal Mars 2023

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

Inserm

30 minutes santé, l'émission de l'Inserm

Migraine

Mardi 14 mars 2023 à 20h30

Arthrose

Mardi 23 mai 2023 à 20h30

Nutrition

Mardi 26 septembre 2023 à 20h30

Troubles bipolaires

Mardi 28 novembre 2023 à 20h30

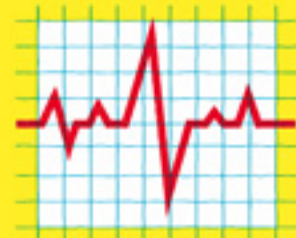
—
*Les émissions 30 minutes santé
sont également en direct et en replay
sur la chaîne YouTube de l'Inserm.*

30'
SANTÉ

30'

En savoir plus sur le site
[inserm.fr](https://www.inserm.fr)

InScience
Le festival qui fait du bien à ta santé !



**Festival de
la santé et
de la culture
scientifique**



Du 1er au 15 juin
Gratuit - dans toute la France
En ligne et en présentiel

**Expositions
rencontres
podcasts
jeux et plus !**



**Plus d'infos en ligne
sur [inserm.fr](https://www.inserm.fr) et sur :**
  | InScience Festival