



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité



Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#62

SEPTEMBRE 2024



Débarquement 1944
L'exceptionnel témoignage
des victimes

Polyhandicap
La prise en charge des adultes
doit encore s'améliorer

Toxicologie
L'e-cigarette dans le viseur

Les champignons

Amis ou
ennemis ?

10/12

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



**Jean-Pierre
Gangneux**

chef du service de parasitologie-mycologie
du CHU de Rennes, chercheur Inserm
à l'Irset (unité 1085)

Les champignons, une question d'équilibres

Les champignons sont des êtres vivants passionnants à plusieurs égards.

Ils peuvent notamment répondre à certains enjeux sociétaux importants. Les champignons sont ainsi faciles à manipuler pour produire des molécules thérapeutiques essentielles à la médecine. Le mycélium qu'ils synthétisent peut aussi être détourné pour fabriquer des matériaux de construction d'avenir à faible empreinte environnementale. Ils sont en outre capables de dépolluer les eaux et les sols contaminés. De plus, à travers des interactions diverses et variées avec leur environnement, les champignons jouent un rôle essentiel dans l'équilibre de la vie. Par exemple, au sein du microbiote ou encore au niveau des racines des plantes avec lesquelles les champignons créent des

relations symbiotiques indispensables à une croissance optimale des arbres, les mycorhizes. Mais lorsque ces équilibres sont perturbés, les champignons peuvent se révéler sous un autre jour, plus sombre, et représenter un péril pour la vie. Chaque année, des millions de personnes meurent dans le monde à la suite d'infections fongiques sévères. Et les humains ne sont pas les seuls concernés. Les champignons menacent certaines plantes, notamment nos cultures, et des animaux. Ainsi plusieurs espèces d'amphibiens, en particulier des grenouilles, auraient disparu ou seraient sur le point de s'éteindre à cause d'une infection fongique émergente. Les champignons méritent donc toute l'attention de la recherche, non seulement pour en tirer profit, mais aussi pour mieux comprendre quand et comment ils deviennent des pathogènes.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Débarquement 1944 L'exceptionnel témoignage des victimes

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Image légendée Un produit anti-AVC inspiré de la moule

Infections sévères Un rempart contre le cancer ?

Neurodéveloppement

De l'importance de recycler... les protéines

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Polyhandicap La prise en charge des adultes doit encore s'améliorer

16 C'EST POUR DEMAIN

Imagerie médicale Démocratiser l'IRM cardiaque

19 C'EST AILLEURS

Royaume-Uni/Sommeil

Une fonction « détox cérébrale » pas si évidente

20 TÊTES CHERCHEUSES

À L'HONNEUR

Alexis Elbaz Vent debout contre la maladie de Parkinson

22 L'INSTANT OÙ

Vincent Libis « Mon usine à découvrir des composés bioactifs a fonctionné »

23 PREMIER SUCCÈS

Jill Pilet Traquer l'origine des cancers pédiatriques

36 REPORTAGE

Toxicologie L'e-cigarette dans le viseur

40 ENTREPRENDRE

Biomatériau Révolutionner la délivrance des médicaments

42 OPINIONS

Désinformation en santé Peut-on lutter contre ?

44 VIE DE L'INSERM

Éthique de la recherche clinique Une charte internationale pour optimiser le recours aux volontaires sains

46 BLOC-NOTES

Livre Le monde en miniature. Sociabilités en résidence internationale

Exposition La santé dans notre assiette

GRAND ANGLE



LES CHAMPIGNONS

Amis ou
ennemis ?

DÉBARQUEMENT 1944

L'exceptionnel témoignage des victimes



Pour le 80^e anniversaire du Débarquement, des chercheurs de Caen ont réalisé une série d'entretiens inédits auprès de civils ayant vécu les bombardements des Alliés en Normandie. Leurs témoignages permettent de comprendre comment a été influencée leur identité à travers la mémoire de cet événement historique majeur.

Ils avaient 8, 12 ou 13 ans. Ce soir du 6 juin 1944 et les jours qui ont suivi, leur destin a basculé. Beaucoup ont vu leur maison détruite par les bombardements des Alliés et ont dû fuir avec leur famille. D'autres ont perdu un parent, un oncle, une sœur. Des petites histoires dans la Grande, des traumatismes à l'échelle individuelle restés sous silence. À l'époque et encore aujourd'hui, les soldats du Débarquement sont perçus comme des héros libérateurs. Face à ce roman national, la mémoire des victimes des bombardements alliés a longtemps été cachée. Quarante-vingt ans plus tard, ces civils parfois centenaires peuvent enfin témoigner. « Certains ont raconté leur histoire pour la toute première fois », relève **Francis Eustache**, neuroscientifique à Caen. Soixante-quatre entretiens ont ainsi été menés en Normandie pour tenter de répondre à cette question : comment est-ce que l'on fonde son identité à travers ses expériences de vie et sa mémoire ? « *Ce qui nous intéresse, c'est la façon dont un événement historique de portée mondiale va influencer l'identité*

Francis Eustache, Peggy Quinette : unité 1077 Inserm/École pratique des hautes études/Université de Caen-Normandie, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine

narrative de ces personnes tout au long de leur vie, y compris aujourd'hui », ajoute **Peggy Quinette**, enseignante-chercheuse à Caen.

Étudier le lien entre mémoire et identité

À quoi sert la mémoire ? En général, les études qui s'y intéressent cherchent à savoir si elle fonctionne correctement, notamment dans le cadre de maladies comme Alzheimer. Mais la mémoire remplit plusieurs fonctions, dont celle qui sert à construire notre identité, et c'est là toute l'originalité de cette étude financée par la ville de Caen. Les chercheurs ne se sont pas attachés à l'exactitude du récit, mais plutôt à son déroulement. Comment la personne raconte son histoire de vie, comment elle donne du sens à ce qu'il lui est arrivé. « *Ce qui m'a surpris, reprend Francis Eustache, c'est qu'ils nous ont beaucoup parlé de l'actualité avec la guerre en Ukraine et à Gaza. Ce n'était pas dans nos questions, et on ne s'y attendait pas.* » « *Les images de villes bombardées à la télévision, c'est ce qu'on voyait avec nos villes complètement rasées* », ont confié plusieurs témoins. La dimension du stress post-traumatique ne doit pas être négligée dans cette population, à l'image de cette dame toujours terrorisée dès qu'un avion vole trop bas. Ou encore de cet ancien prisonnier qui n'a pas été tué car il a été envoyé en camp de concentration quelques jours avant le fusillement de tous les détenus de la prison de Caen... Ces histoires de vie portent un nom : la narration autobiographique. Et l'étudier requiert des outils particuliers. « *Nous nous sommes*

appuyés sur le protocole que nous avons mis en place dans une autre étude, qui porte sur les rescapés des attentats du 13-Novembre », explique Peggy Quinette. Les témoignages recueillis seront analysés à l'aide d'un algorithme. La structure du récit sera décortiquée : est-il bien articulé, plus ou moins long, contient-il beaucoup ou peu de détails ? Des indicateurs comme « j'ai pensé », « j'ai compris », qui montrent que la personne a donné un sens à ce qu'elle a vécu, seront aussi recherchés. « Le logiciel nous aide à repérer les mots clés et les thématiques, et ensuite on regarde le contexte dans chaque discours », précise la chercheuse. Un travail de textométrie titanesque, qui s'intéresse aussi à ce que la psychologie appelle les « points de conflits », c'est-à-dire des oppositions dans les représentations. Quand le récit individuel vient contredire le discours officiel, comme l'image du soldat allemand qui donne du pain, montre des photos et ferme les yeux sur pas mal de choses. « Les rescapés ont une vraie réflexion philosophique sur le Bien et le Mal, sur le sens de la vie », souligne Francis Eustache. Des récits précieux, d'autant plus que la rare parole des femmes a aussi pu être entendue. « Habituellement la guerre est considérée comme une affaire d'hommes, relève Peggy Quinette. Ici nous avons des femmes dont le mari ou le frère est décédé, et ce sont eux qui prenaient la parole. Désormais elles peuvent s'emparer du sujet et raconter leur histoire pour la première fois. »

Dessine-moi une fresque, je te dirai qui tu es

Lors des entretiens, les chercheurs ont fait dessiner aux témoins une frise, qui représente la ligne du temps depuis leur naissance jusqu'à aujourd'hui. Ils leur ont demandé d'entourer les moments de leur vie où ils ont beaucoup de souvenirs. Tous ont mis en avant les années de guerre. Chez les individus en général, le pic de réminiscence se situe autour de 20 ans, ce qui s'explique dans toutes les cultures par les premières expériences vécues dans ces années. Mais chez cette population, ce

« Les rescapés ont une vraie réflexion philosophique sur le Bien et le Mal, sur le sens de la vie »

pic de réminiscence se situe plutôt pendant l'enfance ou l'adolescence, ce qui correspond à ces années de guerre, très chargées émotionnellement. Il leur a aussi été demandé de montrer un objet qui représente pour eux cette période. « Nous en avons une soixantaine, comme des photos de la maison où ils vivaient, des douilles de balles, un moulin à café... autant de souvenirs qui transportent une histoire particulière et pourraient être présentés dans une

exposition », relate Peggy Quinette. L'équipe envisage aussi de publier un livre qui rassemble toutes ces archives. Car au-delà de l'intérêt scientifique, ce corpus inédit représente une formidable valeur patrimoniale, « que l'on a le devoir de partager avec le plus grand nombre », estime l'enseignante-chercheuse. Pour ces femmes et ces hommes, livrer leur parcours de vie est une manière de rendre hommage à leurs proches qui les ont protégés de la guerre alors qu'ils étaient enfants. Une façon de transmettre enfin son histoire, pour qu'elle ne soit jamais oubliée. Car, comme l'a soufflé l'une de ces femmes, « j'y ai pensé tous les jours de ma vie ».

Lucile André



© Connaissance de M. Gérard Desclos

↑ Le père de Gérard Desclos, participant à l'étude caennaise, est le troisième à gauche. Le 9 juillet 1944, c'est en sortant chercher de la nourriture pour approvisionner des personnes réfugiées dans une église qu'il a rencontré des soldats canadiens.



© Julien Chéant, unité 1077 Inserm

↳ Gérard Desclos, témoin de la Libération de Caen, est au centre de la photo, encadré par Peggy Quinette et Francis Eustache sur la gauche, ainsi que, sur la droite, par Valérie Rapeaud pour la ville de Caen et Lucie Da Costa Silva, doctorante en psychologie.

↳ F. Eustache, D. Peschanski. *Biol. Aujourd'hui*, 6 juillet 2023 ; doi : 10.1051/jbio/2023016

↳ Peggy Quinette et al. « Débarquement en Normandie : les souvenirs des derniers témoins civils », theconversation.com

IMAGE LÉGENDÉE

Un produit anti-AVC
inspiré de la moule

On dirait des cheveux... Mais les fins filaments à la base de ces moules correspondent en fait à leur byssus, un ensemble de fibres très collantes qui leur servent à se fixer aux rochers. Des chercheurs caennais s'en sont inspirés pour développer un « agent de contraste » qui permet de distinguer en imagerie par résonance magnétique (IRM) les minuscules caillots sanguins susceptibles de boucher la microcirculation cérébrale. Lesquels sont invisibles à ce jour, même avec les IRM du dernier cri. De quoi potentiellement révolutionner la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral (AVC) lié à l'obstruction d'une ou plusieurs artères cérébrales. « Testé avec succès chez la souris, notre produit baptisé *Physiomic* [pour *Polydopamine hybridised iron oxide mussel inspired clusters* : grappes d'oxyde de fer hybridé à de la polydopamine inspirées des moules] contient des nanoparticules d'oxyde de fer, recouvertes

d'un composé très collant, présent à l'extrémité des fibres de byssus : la *polydopamine* », détaille **Thomas Bonnard**, chercheur à l'Inserm. Injectées dans le sang, les microparticules fixent une protéine du sang impliquée dans la coagulation : le fibrinogène. Celui-ci leur permet ensuite de se lier spécifiquement aux caillots, et donc de les repérer. Désormais, « nous travaillons à combiner *Physiomic* à un médicament capable de dissoudre les caillots », confie Thomas Bonnard. Breveté en juin 2024, ce projet pourrait mener à un produit de théranostic (contraction de « thérapeutique » et « diagnostic ») capable de détecter les microcaillots... mais aussi de les traiter de façon ciblée !

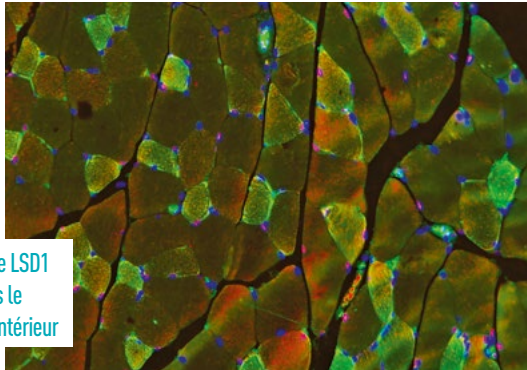
Kheira Bettayeb

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

📄 C. Jacquemart et al. *Nat Commun.*, 13 juin 2024 ; doi : 10.1038/s41467-024-49480-x

ANTI-INFLAMMATOIRES

Une piste pour limiter leurs effets secondaires



➔ Détection de LSD1 (en rouge) dans le muscle tibial antérieur

© Delphine Duteil

Les glucocorticoïdes¹ sont des anti-inflammatoires très courants qui engendrent néanmoins des effets secondaires, notamment la fonte musculaire. Or, ce phénomène pourrait être évité selon les travaux de l'équipe de **Delphine Duteil**, chercheuse Inserm à Illkirch. Elle a en effet démontré chez des souris que la fonte musculaire est due à l'interaction du récepteur aux glucocorticoïdes situé dans les fibres musculaires avec une protéine spécifique, la déméthylase 1 spécifique de la lysine ou LSD1. Par conséquent, quand l'équipe a inhibé LSD1, la masse musculaire s'est maintenue, y compris chez des modèles murins de colite aiguë traités avec des glucocorticoïdes. Autrement dit, bloquer LSD1 empêche la fonte musculaire tout en préservant l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes ! Ces résultats sont d'autant plus prometteurs pour tous les patients sous anti-inflammatoires que l'inhibiteur de LSD1 utilisé par l'équipe est d'ores et déjà évalué chez des malades atteints de cancers. **F. D. M.**

¹**Glucocorticoïde.** Hormone impliquée dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides

Delphine Duteil : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

Q. Cai *et al.* *Nat Commun.*, 26 avril 2024 ; doi : 10.1038/s41467-024-47846-9

Pesticides

Des métaux qui attaquent le foie

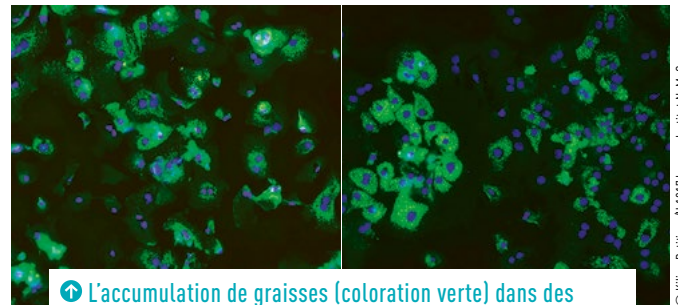
C'est depuis 2021 et 2017 respectivement que le mancozèbe et le manèbe, deux fongicides de la famille des dithiocarbamates, sont interdits en Europe. Et pour cause : leur toxicité est avérée sur plusieurs organes. À Rennes, les chercheurs **Anne Corlu**, **Pascal Loyer**, **Bernard Fromenty** et leurs collaborateurs viennent de mettre en évidence les mécanismes d'action de la toxicité de ces pesticides sur le foie. En cause : un déséquilibre de la concentration en manganèse et en zinc dans les cellules. Ces métaux entrent en effet dans la composition

du manèbe et du mancozèbe. Sur des cellules du foie en culture, les chercheurs ont montré que le métabolisme de ces fongicides entraîne une accumulation de manganèse, qui mène à la mort des cellules. Leur toxicité pourrait être plus marquée chez des sujets obèses atteints de stéatose hépatique car ces fongicides aggravent également l'accumulation des graisses dans les cellules hépatiques. Bonne nouvelle toutefois : les scientifiques ont noté qu'un traitement à base de zinc permet de corriger la toxicité des deux pesticides en réduisant l'accumulation en manganèse. **B. S.**

Anne Corlu, Pascal Loyer, Bernard Fromenty : unité 1317 Inserm/INRAE/Université de Rennes 1, Nutrition, métabolismes et cancer

K. Petitjean *et al.* *Chemosphere*, janvier 2024 ; doi : 10.1016/j.chemosphere.2023.140535

K. Petitjean *et al.* *BioRxiv*, 18 mai 2024 ; doi : 10.1101/2024.05.16.594496



➔ L'accumulation de graisses (coloration verte) dans des hépatocytes humains incubés avec des acides gras (à gauche) est aggravée par le mancozèbe (à droite).

© Kilian Petitjean/1317 Inserm, Institut NuMeCan

CANCER

Enfin une voie prometteuse contre le glioblastome ?

Une potentielle nouvelle approche thérapeutique moins toxique et plus efficace contre le glioblastome, le cancer du cerveau le plus agressif, qui touche chaque année 3.500 Français : voilà ce qu'ont

réussi à développer **Emmanuel Garcion** et ses collègues de Nantes et d'Angers. La technique consiste à injecter directement dans le cerveau un produit innovant qui associe deux éléments : l'astate-211,

un composé radioactif déjà utilisé en clinique pour irradier les tumeurs ; et un anticorps monoclonal, le syndécan-1, qui cible une molécule du glioblastome pour traiter spécifiquement la tumeur. Administrée à faible dose à des souris atteintes d'un glioblastome, cette combinaison a permis la survie « à long terme » de 70 % d'entre elles, ce qui s'apparente à une guérison. Mieux, le traitement a aussi induit une

mémoire immunitaire qui a limité le risque de récurrence. Reste à améliorer l'anticorps pour éviter sa destruction par l'immunité humaine et à étudier la toxicité de l'ensemble. Avant – si tout se passe bien – de le tester chez l'humain d'ici à quelques années. **K. B.**

Emmanuel Garcion : unité 1307 Inserm/CNRS/Université d'Angers/Nantes Université, Centre de recherche en cancérologie et immunologie intégrée Nantes Angers

L. Roncali *et al.* *EBioMedicine.*, juillet 2024 ; doi : 10.1016/j.ebiom.2024.105202

INFECTIONS SÉVÈRES

Un rempart
contre le cancer ?

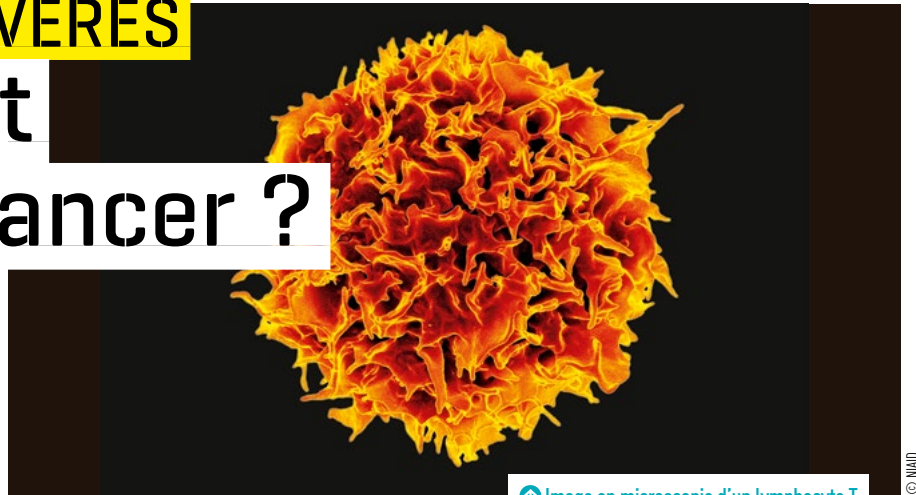
Selon une étude publiée par une équipe impliquant des chercheurs Inserm, les infections sévères induiraient un mécanisme insoupçonné jusque-là... lequel protégerait contre le cancer. Précisions.

Lié à une infection grave, bactérienne ou virale, comme la Covid-19 ou la grippe, le sepsis (aussi appelé « septicémie ») est une inflammation généralisée massive, à l'origine d'un dysfonctionnement d'organes potentiellement mortel.

Selon le ministère de la Santé, il tue chaque année près de 57 000 Français. Mais chez ceux qui en réchappent, ce fléau pourrait, par la suite, protéger d'une autre maladie redoutable : le cancer, première cause de décès en France. C'est ce qu'a découvert l'équipe nantaise de **Jérémié Poschmann** et d'**Antoine Roquilly**, en collaboration avec des chercheurs parisiens, rennais et australiens. « *Étonnants, car en général l'inflammation est plutôt connue pour augmenter le risque de cancer, nos résultats pourraient mener à de nouvelles stratégies thérapeutiques susceptibles d'aider à prévenir et à traiter les tumeurs* », commente le chercheur Inserm Jérémié Poschmann. Tout d'abord, les scientifiques ont analysé les données de santé de plus de 110 000 Français hospitalisés entre 2010 et 2016. La moitié était atteinte d'un sepsis et l'autre d'une infection moins grave. Observation : à facteurs de risque égaux (âge, sexe, obésité...), les premiers ont eu, en moyenne, 12,5 % de risque en moins de développer un cancer que les seconds. Pour certains types de cancers, notamment celui de la peau, ce taux atteignait même 30 %. Les chercheurs ont ensuite tenté de décrypter les mécanismes qui sous-tendent cette inattendue protection. Cela grâce à de nombreuses expériences de biologie cellulaire et moléculaire chez la souris. « *Pris*

ensemble, nos résultats indiquent que lors du sepsis, certaines cellules immunitaires appelées "macrophages" deviennent "entraînées", à savoir formées pour réagir rapidement en cas de nouvelle infection. Ces cellules libèrent ensuite des petites protéines qui contrôlent la migration des cellules immunitaires : des chimiokines. Lesquelles attirent et retiennent au niveau des organes touchés d'autres cellules immunitaires : des cellules T résidentes^{1,2}. Une fois le sepsis murin guéri, ces dernières ne disparaissent pas, mais persistent au niveau des tissus concernés, pendant plusieurs semaines ou mois [ce qui équivaudrait à plusieurs années, voire des décennies chez l'humain, ndr.]. Là, elles augmentent la surveillance immunitaire antitumorale et pourraient ainsi favoriser une réponse plus rapide et plus efficace en cas d'apparition d'un cancer », développe Jérémié Poschmann. Forts de leur découverte, les scientifiques ont ensuite cherché à reproduire pharmacologiquement l'immunité entraînée induite par le sepsis. Ceci, en injectant à des souris de la bêta-glucane, une fibre soluble issue de la levure de bière, connue pour sa capacité à activer les macrophages. Et bingo : ces derniers sont devenus « entraînés » et ont permis le recrutement de cellules T résidentes... comme lors du sepsis ! Le hic : la bêta-glucane présente un risque potentiel pour l'humain, car elle n'est pas suffisamment purifiée :

➔ Un macrophage, cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers



➔ Image en microscopie d'un lymphocyte T

© NIMD

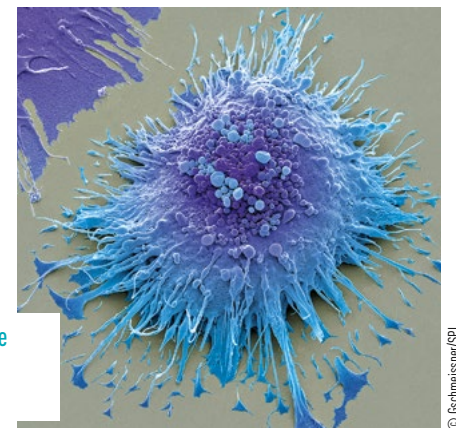
« *Il s'agit d'un ensemble de molécules de tailles différentes, dont la partie "active" n'a pas été isolée ; or en tant qu'agent immunomodulateur, cet ensemble peut avoir des effets imprévisibles sur le système immunitaire* », explique Jérémié Poschmann. D'où la nécessité de « *tenter d'identifier la partie minimale indispensable à son activité de stimulation des macrophages* ». Il faudra aussi « *mieux comprendre comment les T résidentes recrutés par les macrophages diminuent le risque de cancer* ». De quoi transformer un mal en bien ?

Kheira Bettayeb

1,2 Cellule T résidente. Catégorie de cellules immunitaires appelées « lymphocytes T » qui restent localisées au niveau d'un tissu donné, au lieu de circuler dans le sang

Jérémié Poschmann, Antoine Roquilly : unité1064 Inserm/Université de Nantes, Centre de recherche en transplantation et immunologie

➔ A. Broquet et al. *Nat Immunol.*, 29 avril 2024 ; doi : 10.1038/s41590-024-01819-8



© Gschmeissner/SPL

Imagerie

Les neurones n'ont qu'à bien se tenir

Voici une découverte qui permettra d'en savoir encore un peu plus sur notre cerveau. Le groupe de **Lydia Danglot**, chercheuse Inserm à Paris, en collaboration avec une équipe italienne, a mis au point une technique d'imagerie qui permet d'identifier les neurones du cerveau individuellement au sein d'une riche population de neurones entremêlés. Sur des échantillons épais (entre 500 microns et 1 mm), les

chercheurs sont ainsi parvenus à surmonter les limites de résolution et de perte de luminosité en profondeur, dues à la densité des neurones dans le cerveau. Et ce, avec une résolution de l'ordre de la dizaine de nanomètres. Ainsi, ils ont observé la structure nanométrique des épines dendritiques, de minuscules excroissances qui établissent des contacts synaptiques entre les neurones. Outre la prouesse

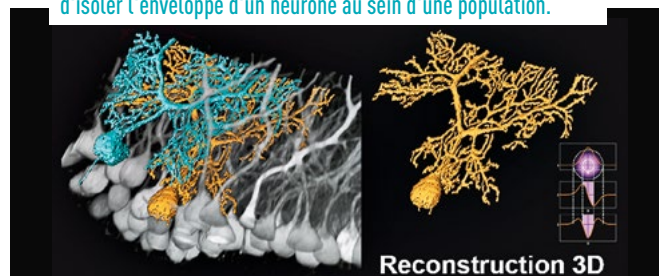
technique, ces travaux aideront à mieux caractériser les défauts morphologiques liés à certaines pathologies cérébrales qui impliquent une perte ou une malformation de ces épines au cours du vieillissement (maladie

d'Alzheimer) ou du développement (trouble du spectre de l'autisme). **B. S.**

Lydia Danglot : unité 1266 Inserm/ Université Paris-Cité, Institut de psychiatrie et de neurosciences de Paris

↳ S. Cauzzo *et al. Nat Commun.*, 22 mai 2024 ; doi : 10.1038/s41467-024-48146-y

📌 L'analyse des caractéristiques de la fluorescence permet d'isoler l'enveloppe d'un neurone au sein d'une population.



© Lydia Danglot

ANOREXIE

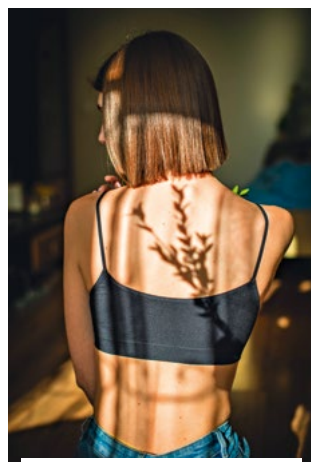
Vers un possible traitement

Trouble du comportement alimentaire essentiellement féminin, l'anorexie mentale se caractérise par une restriction importante de la prise alimentaire sur le long terme, responsable d'une forte perte de poids. Mortelle dans 5 % des cas, cette maladie ne bénéficie d'aucun médicament efficace. Mais cela pourrait bientôt changer, grâce aux travaux de l'équipe parisienne de **Salah El Mestikawy**. Les chercheurs ont analysé des souris modifiées génétiquement pour exprimer la mutation VGLUT3-p.T8I, soupçonnée d'être impliquée dans l'anorexie mentale. Ces rongeurs mangeaient très peu, comme les anorexiques. Au niveau cérébral, dans une région qui régule l'acquisition d'habitudes, ils présentaient un déficit en acétylcholine, une molécule qui permet la communication entre neurones. L'équipe leur a donc administré

un médicament connu pour augmenter le taux de ce neurotransmetteur : le donépézil. Et bingo, les animaux ont cessé de se sous-alimenter. Désormais, ce produit est évalué chez des patients humains. Les premiers résultats sont attendus pour 2025. **K. B.**

Salah El Mestikawy : unité 1130 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Neurosciences Paris Seine

↳ M. Favier *et al. Nat Commun.*, 7 juillet 2024 ; doi : 10.1038/s41467-024-49371-1



© MarekKus/Adobe Stock

📌 Les troubles alimentaires sont particulièrement difficiles à soigner. Il n'existe jusqu'à maintenant aucun médicament qui traite le problème à la source.

Maladies tropicales

Haro sur le microbiote... des vers !

L'Organisation mondiale de la santé recense encore dix-sept maladies tropicales négligées par les bailleurs de fonds. Parmi elles, l'éléphantiasis et l'onchocercose sont dues à des vers filaires qui parasitent l'organisme. Or, ceux-ci ont un talon d'Achille, leur microbiote – les millions de micro-organismes qui vivent en symbiose avec eux – et plus particulièrement *Wolbachia*. En effet, cette bactérie, absente chez l'humain, est indispensable à la survie des vers, ce qui en fait une cible de choix pour de nouvelles approches thérapeutiques. Ainsi, dans le cadre d'une collaboration franco-britannique, l'équipe d'**Andrés Palencia**, chercheur Inserm à Grenoble, vient de démontrer l'intérêt de composés dont l'action est ultra ciblée. Ils se fixent sur une enzyme de *Wolbachia*, la Leucyl-ARNt synthétase (LeuRS), qui est indispensable pour la synthèse de ses protéines. LeuRS étant alors inactive, *Wolbachia* perd sa relation symbiotique avec le vers, qui ne peut plus coloniser son hôte. Ces travaux confirment l'intérêt de perturber le microbiote des parasites pour contrôler ce type de maladies. **F. D. M.**

Andrés Palencia : unité 1209 Inserm/CNRS/Université Grenoble-Alpes, Institut pour l'avancée des biosciences

↳ G. Hoffmann *et al. Sci Adv.*, 10 juillet 2024 ; doi : 10.1126/sciadv.ado1453

📌 Selon l'OMS, plus de 60 millions de personnes sont encore touchées par l'éléphantiasis et l'onchocercose.



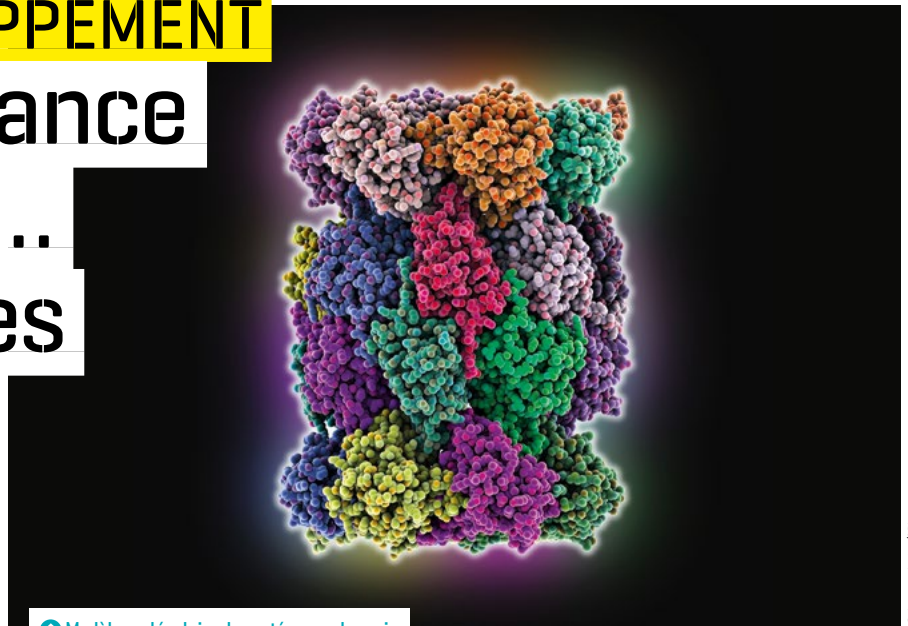
© C.M. Worre/UNPH/ODC

NEURODÉVELOPPEMENT

De l'importance
de recycler...
les protéines

Une proportion notable des déficiences intellectuelles a une cause inconnue. Des chercheurs ont découvert que des mutations sur le gène *PSMD11*, qui code une protéine impliquée dans le recyclage des protéines en fin de vie, peuvent provoquer un retard neurodéveloppemental.

On a tous dans la tête des images de rues lors d'une grève d'éboueurs. Les poubelles s'entassent et la vie devient rapidement désagréable. Dans notre corps, le phénomène existe. Le protéasome fait office d'« éboueur » : ce complexe moléculaire débarrasse l'organisme des protéines abîmées ou en fin de vie, afin de les recycler. Et lorsqu'il dysfonctionne, les protéines inutiles s'accumulent et intoxiquent l'organisme. Entre 50 et 60 gènes codent les protéines qui forment les protéasomes. Parmi eux, *PSMD11*. C'est à celui-ci que l'équipe de **Frédéric Ebstein**, chercheur Inserm à l'Institut du thorax à Nantes, s'intéresse particulièrement. « Grâce à un réseau international de généticiens, nous avons identifié des patients qui présentent des profils cliniques similaires, notamment une déficience intellectuelle et un retard neurodéveloppemental, ainsi qu'une dysmorphie faciale et un retard de langage, mais la cause était inconnue. » Des mutations génétiques connues pour provoquer ces symptômes avaient en effet été recherchées, en vain. Il a alors été décidé de procéder à un séquençage de l'ensemble du génome. Résultat : « Chez dix de ces personnes, qui n'avaient pas de lien de parenté, nous avons découvert



⬆ Modèle moléculaire du protéasome humain

© Laguna design/PL

des mutations dans le gène *PSMD11*. » Dans un premier temps, les chercheurs ont confirmé que cette atteinte génétique était bien à l'origine d'un dysfonctionnement du protéasome. Et, de fait, « chez ces patients, l'assemblage des sous-unités du protéasome est plus lent que chez les personnes ne présentant pas de mutation », rapportent Frédéric Ebstein et ses collègues **Walid Deb**, **Sébastien Küry** et **Stéphane Bézieau** du service de Génétique médicale du CHU de Nantes. En conséquence, le recyclage des protéines est moins rapide. Par ailleurs, les scientifiques ont observé chez les patients atteints que l'organisme synthétise des interférons, c'est-à-dire des protéines du système immunitaire : « On ne l'explique pas encore bien mais cela prouve que le système immunitaire réagit, explique le chercheur. Sans doute est-ce un mécanisme de compensation. » Dans un second temps, les auteurs ont vérifié, sur un modèle animal, qu'une altération de *PSMD11* provoquait bien un déficit cognitif. Pour cela, ils ont empêché l'expression du gène chez des drosophiles, qu'ils ont ensuite soumises à une tâche d'apprentissage. Les mouches dont le gène était éteint réussissaient moins bien que leurs congénères dont le gène s'exprimait normalement. Ainsi, *PSMD11* vient s'ajouter à la longue liste des gènes dont une mutation

peut provoquer un trouble du neurodéveloppement, un ensemble de pathologies qui touche environ 5 % des enfants de moins de 15 ans et qui reste souvent inexpliqué. C'est donc, avec l'interféron comme biomarqueur, un outil supplémentaire pour sortir certains patients de l'impasse diagnostique. Les scientifiques posent également un nom sur l'ensemble des mutations génétiques qui entraînent un dysfonctionnement du protéasome : les « protéasomopathies neurodéveloppementales ».

Malgré ces avancées, il n'est pas aujourd'hui question de traitement. Néanmoins, les chercheurs observent des similitudes avec des maladies neurodégénératives dans la mise en place de ces symptômes, comme l'accumulation de protéines toxiques – que l'on retrouve par exemple dans la maladie d'Alzheimer. **Bruno Scala**

Frédéric Ebstein, Walid Deb, Sébastien Küry, Stéphane Bézieau :
unité 1087 Inserm/CNRS/Nantes Université

W. Deb et al. *Am J Hum Genet.*, 22 mai 2024 ;
doi : 10.1038/s41467-024-48146-y

Cancer colorectal

Une hormone qui bloque le traitement

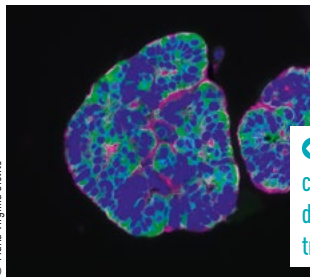
La thyroïde et le côlon sont éloignés. Pourtant, une des hormones produites par la thyroïde, la T3, joue un rôle important dans le développement des cancers colorectaux. C'est ce qu'a découvert l'équipe de **Michelina Plateroti**, chercheuse Inserm à Illkirch. Plus précisément, les scientifiques ont montré que les patients atteints de ces cancers présentent très fréquemment plus de récepteurs de l'hormone T3 au niveau des cellules tumorales et plus spécifiquement de celles ayant un potentiel agressif. Pour définir la pertinence clinique de ces résultats, ils ont

utilisé des sphéroïdes, à savoir un modèle en 3D généré à partir de cellules cancéreuses, qui mime les caractéristiques d'une tumeur. Ils ont ainsi observé qu'en apportant un traitement à la T3 ou en surexprimant son récepteur, la survie des cellules cancéreuses augmente et la chimiothérapie est moins efficace. À l'aune de ces résultats, il paraît donc important d'évaluer les niveaux sanguins de l'hormone T3 et l'expression de son récepteur dans les cancers colorectaux chez les patients, afin d'adapter le traitement. **B. S.**

Michelina Plateroti : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

↗ M.V. Giolito et al. *Cell Death Dis.*, 1^{er} mai 2024 ; doi : 10.1038/s41419-024-06690-x

👉 Sphéroïdes montrant les cellules cancéreuses (vertes), les transporteurs de drogues (roses), dont celle utilisée pour le traitement à la T3, et les noyaux (bleus)



DIABÈTE

Une nouvelle « forme » identifiée

Il existe trois formes de diabète de type 2 (le plus courant) ! C'est ce que concluent **Amélie Bonnefond** et ses collègues après analyse des avancées scientifiques de ces dernières décennies dans ce domaine. Jusque-là, les chercheurs distinguaient deux formes de cette maladie caractérisée par un fort taux de « sucre » dans le sang. L'une est le diabète monogénique, favorisé par un seul variant génétique rare, et qui représente moins de 2 % des cas et apparaît souvent avant l'âge de 25 ans. L'autre, le diabète polygénique, est lié à plusieurs variants fréquents, qui ont chacun un effet mineur, mais qui, cumulés entre eux et avec des facteurs environnementaux (alimentation, sédentarité...), favorisent la maladie. « Pont » entre les deux précédentes, la troisième forme serait due à plusieurs variants rares. D'où son nom : « diabète oligogénique » (*oligo* signifie « peu nombreux » en grec). Identifiés grâce à la technique du séquençage à haut débit, les gènes impliqués ici pourraient mener à des médicaments pour prévenir le diabète et à une prise en charge personnalisée, adaptée à ces gènes. **K. B.**

Amélie Bonnefond : unité 1283 Inserm/CNRS, Institut européen de génomique du diabète

↗ L. Le Collen et al. *Trends Endocrinol Metab.*, 1^{er} juillet 2024 ; doi : 10.1016/j.tem.2024.06.006

© Maria Virginia Giolito

© New Africa/Adobe Stock

QUESACO

THM



👉 Le traitement hormonal de la ménopause peut être administré par voie orale (ici pilulier) ou cutanée (patch, crème).

Discrédité par une étude américaine en 2002, le traitement hormonal de la ménopause, ou THM, a encore mauvaise presse auprès des femmes

© Nick Alias/Adobe Stock

qui souffrent de symptômes liés à l'arrêt des règles. En France, seules 6 % reçoivent cette combinaison d'hormones (œstrogènes et progestatifs) alors que leurs troubles (du sommeil, de l'humeur, génito-urinaires...) sont sévères dans 20 à 25 % des cas et que la carence en œstrogènes n'est pas anodine. Or le rapport bénéfice-risque du THM a depuis été réévalué. En l'absence de contre-indications, le THM réduit ainsi les symptômes gênants de la ménopause, les risques de fractures osseuses et, de façon faible à modérée, la probabilité de cancer colorectal. Sous réserve qu'il soit prescrit dans les dix premières années de la ménopause naturelle (avant 60 ans), il diminue aussi la mortalité cardiovasculaire. Néanmoins, l'hormonothérapie

augmente le risque de cancer du sein et, pour le traitement par voie orale, celui d'AVC et de thrombose veineuse profonde. **Agnès Fournier** et ses collègues de Villejuif ont en outre montré que les cocktails hormonaux les plus utilisés en France (œstrogène et progestérone ou dydrogestérone) ont un profil plus favorable vis-à-vis du risque accru de cancer du sein que les autres associations, mais qu'elles présentent un sur-risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. À mesure que la recherche progresse, les patientes peuvent prendre avec leur médecin des décisions de plus en plus éclairées. **A. M.**

Agnès Fournier : unité 1018 Inserm/Université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris-Saclay

↗ A. Fournier et al. *J Natl Cancer Inst.*, 8 juin 2023 ; doi : 10.1093/jnci/djad035

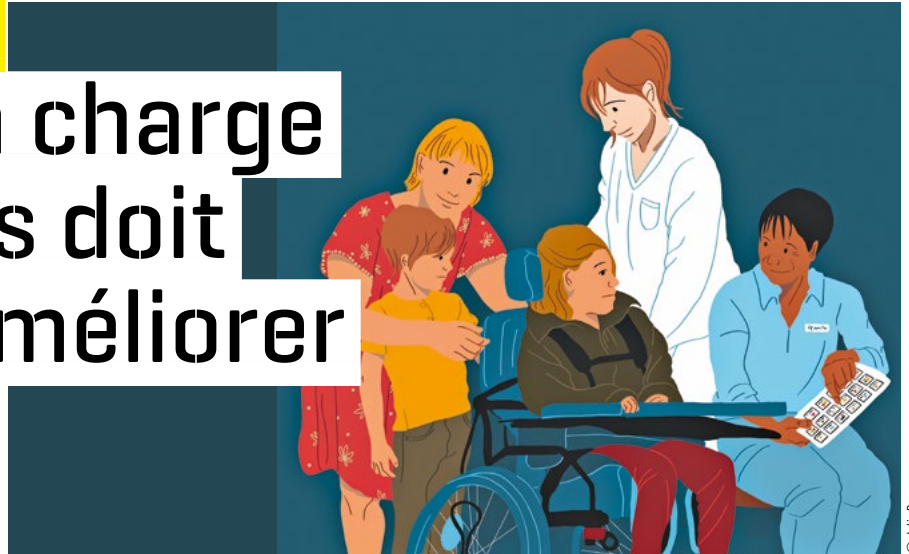
POLYHANDICAP

La prise en charge
des adultes doit
encore s'améliorer

Aujourd'hui, grâce à l'amélioration des soins médicaux, l'espérance de vie des personnes polyhandicapées atteint une quarantaine d'années. Les modalités d'accompagnement spécifiques doivent donc elles aussi s'adapter à ces adultes extrêmement dépendants. Un enjeu de santé majeur que l'Inserm aborde dans son expertise collective publiée en juin dernier et consacrée au polyhandicap.

À la demande de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie de la Sécurité sociale, l'Inserm vient de réaliser un état des lieux des connaissances récentes de la recherche au sujet du polyhandicap. Fruit de plusieurs années de travail, il s'agit d'une démarche, novatrice et propre à l'Inserm, « d'évaluation et de synthèse des connaissances scientifiques existantes sur des thèmes de santé publique ». Le polyhandicap y est défini comme « les conséquences définitives d'une lésion survenue sur un cerveau en développement (durant la grossesse, l'accouchement, ou les premières années de vie) avec une déficience motrice sévère et une déficience mentale sévère à profonde, engendrant une restriction extrême de la communication, de l'autonomie et de la mobilité. » Souvent, des troubles visuels et auditifs l'accroissent. À l'âge adulte, les capacités motrices, entravées par les déformations articulaires, ainsi que les capacités cognitives, telles que l'attention, tendent à diminuer au fil des années.

Thierry Billette de Villemeur : Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)



© Julie Borgese

Face à la pluralité des symptômes, la prise en charge médicale des adultes doit être pluridisciplinaire et adaptée à la personne, tout en prenant en compte le caractère évolutif du polyhandicap. « Ce suivi intègre, souvent, un médecin généraliste et différents spécialistes hospitaliers, en fonction des complications. Il peut s'agir de stomatologues, de pneumologues, ou encore de gynécologues. En revanche, les soignants qui interviennent le plus dans le quotidien des personnes polyhandicapées ne sont pas ces spécialistes », nuance **Thierry Billette de Villemeur**, neuropédiatre à Paris et professeur émérite à Sorbonne Université. En effet, à ces consultations spé-

cialisées annuelles, idéalement, s'ajoute un suivi hebdomadaire en rééducation par les professionnels paramédicaux. Pour garantir la continuité de ce suivi médical, une « transition médicale » des services de pédiatrie vers les services adultes spécialisés est nécessaire. « Ce processus de transfert doit être amorcé, lorsque c'est possible, dès les 13 ou 14 ans du patient puisqu'il faut plusieurs mois pour identifier les spécialistes formés au polyhandicap et obtenir les consultations dans les services dédiés », indique le médecin.

De l'importance du cadre de vie

Outre cette continuité du suivi médical, le passage à l'âge adulte implique le choix

👉 La Joëlette est un fauteuil tout terrain monoroues qui permet la pratique de la randonnée à toute personne en situation de handicap, avec l'aide d'au moins deux accompagnateurs.



© Aahbe Stock



© Unai/Admire Stock

↑ En France, 9,3 millions de personnes soutiennent au quotidien un proche en perte d'autonomie ou en situation de handicap.

d'un lieu de vie. En France, les adultes polyhandicapés peuvent vivre à domicile, chez leurs parents ou fratrie, ou, et c'est le plus fréquent, en établissement avec des retours plus ou moins réguliers en famille. Ceux qui nécessitent le plus de soins médicaux sont plutôt pris en charge à l'hôpital, en service conventionnel ou en soins de suite et de réadaptation. En dehors du milieu hospitalier, ils sont accueillis dans des structures dédiées aux handicaps comme les maisons d'accueil spécialisées. Mais, même dans les établissements dédiés, il arrive que les conditions de travail parfois dégradées des équipes provoquent leur épuisement et augmentent le risque de maltraitements involontaires.

A contrario, les activités de loisir favorisant le bien-être des personnes polyhandicapées doivent être encouragées. « *Au sein des structures, les activités proposées sont diverses. Elles peuvent être artistiques – peinture, musique – ou sportives, par exemple, une sortie avec un vélo qui permet d'inclure une personne polyhandicapée dans une coque. Pour la réussite de ces activités, il est important qu'il y ait du personnel formé en nombre suffisant, le matériel adapté nécessaire, des outils de communication, ainsi que la prise en compte des préférences personnelles de l'individu accompagné* », énumère **Myriam Winance**, chercheuse Inserm à Villejuif. Il est alors bénéfique que les équipes échantent avec les parents pour mieux connaître les

goûts et les habitudes de l'adulte. « *Le fait que l'équipe propose des activités permet d'atténuer l'impression de certains parents, d'être les seuls à proposer des activités à leur enfant* », explique la sociologue. La création de ce lien de confiance offre à la personne polyhandicapée et à ses aidants familiaux, c'est-à-dire les adultes, proches ou membres de sa famille, qui s'en occupent, de trouver une certaine indépendance les uns vis-à-vis des autres.

En plus de cette éventuelle culpabilité et de la fatigue, d'autres obstacles compliquent le quotidien des aidants familiaux : la difficulté à coordonner le suivi médical pluridisciplinaire, le manque de places proposées en établissements spécialisés, ou encore l'importante charge administrative. Ils sont confrontés à des risques accrus de burn-out et de dépression. Par conséquent, l'évolution des modalités d'accompagnement des 63 000 adultes polyhandicapés en France devrait permettre de soulager d'avantage ces aidants.

Vie affective, intime et sexuelle

Par ailleurs, un autre aspect de la vie des adultes polyhandicapés est rarement évoqué : celui de l'existence possible d'une

vie affective, intime et sexuelle. « *Bien qu'il s'agisse d'un sujet complexe, il serait délégué d'ignorer ces questions* », affirme **Pierre Ancet**, chercheur et coresponsable du pôle Éthique et vulnérabilités à Dijon. Selon ce philosophe, il ne faut négliger ni la vie sexuelle ni la vie affective, laquelle « *correspond à un besoin d'affection et, parfois, de réassurance par un contact physique. Cette vie affective ne se limite pas à la sphère parentale mais inclut les manifestations d'intérêt adressées à des personnes de l'entourage* », y compris les professionnels. Les adultes polyhandicapés peuvent aussi expérimenter une vie intime, d'ordre sexuelle ou seulement d'exploration sensorielle. Elle est difficile à définir puisque le polyhandicap induit une restriction de la communication, associée à une déficience intellectuelle. Face à ce constat, « *les prises de décisions doivent être collégiales car interpréter un besoin sexuel ou affectif chez une personne polyhandicapée est loin d'être évident. Il y a un besoin réel des*

personnes qui travaillent dans le milieu médico-social de bénéficier de formations sur ces questions qui sont délicates », précise Pierre Ancet. Sensibilisées, les équipes peuvent alors ajuster leur posture afin d'accompagner ces adultes au mieux et dans les limites de leur profession.

Enfin, au-delà de leurs nombreuses restrictions, à la fois intellectuelle, motrice et sensorielle, « *les*

personnes polyhandicapées, en manifestant leur capacité à aimer et à être aimées, manifestent leur appartenance à l'humanité », souligne l'expertise collective de l'Inserm. Un constat qui doit lui aussi rester au cœur de la prise en charge de ces adultes si vulnérables mais détenteurs des mêmes droits que tout un chacun.

Manon Sanchez

Myriam Winance : unité 988 Inserm/CNRS/Université Paris-Cité, Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société

Pierre Ancet : unité 7366 CNRS/Université de Bourgogne, Laboratoire interdisciplinaire de recherches Sociétés, sensibilités, soin (LIR3S)

M.-C. Rousseau et al. *Éthique & Santé*, 2019 ; doi : 10.1016/j.etiqe.2019.06.005

Pour en savoir plus

Expertise collective de l'Inserm. *Polyhandicap*, juin 2024, Inserm/EDP Sciences

inserm.fr/expertise-collective/polyhandicap

CONTRACEPTION

Le boom
de la
vasectomie

Autorisée depuis la loi du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception, la vasectomie, qui consiste à sectionner

les canaux déférents qui permettent l'acheminement des spermatozoïdes produits par les testicules vers la prostate, est en forte croissance en France. Sur la base de données issues du Programme de médicalisation du système d'informations, l'équipe d'**Éric Huyghe** à Toulouse a en effet constaté que le nombre de vasectomies avait été multiplié par 8 en France

entre 2015 et 2020, passant de 3 743 à 29 890. Et que cette tendance s'accélère depuis 2021. Pourquoi ? Grâce au développement des techniques mini-invasives de « vasectomie sans bistouri » (qui représentent désormais 25 % des interventions et dont l'équipe toulousaine est une des pionnières en France), ainsi qu'à l'efficacité et à la faible morbidité de cette technique

de stérilisation réalisée aujourd'hui en ambulatoire. La vasectomie, qui reste toutefois confidentielle en France comparativement à d'autres pays, s'inscrit aussi dans une volonté de partage de la charge contraceptive au sein des couples. **A. F.**

Éric Huyghe : unité 1203 Inserm/Université Toulouse-III - Paul-Sabatier, Développement embryonnaire précoce humain et pluripotence

📄 E. Huyghe *et al.* *Fr J Urol.*, juin 2024 ; doi : 10.1016/j.fjurol.2024.102640

Santé mentale

Jardiner pour apaiser
l'esprit

Les bienfaits du jardinage sur le bien-être sont connus. Mais c'est la première fois que l'intérêt de la thérapie horticole sur des patients hospitalisés pour pathologies psychiatriques est évalué. Dans le cadre du Programme hospitalier de recherche infirmière et paramédicale financé par la Direction générale de l'offre de soins, l'équipe d'**Élise Verot**, sous la direction de Catherine Massoubre à Saint-Étienne, a démontré, sur un groupe de 211 patients, un impact favorable sur le niveau d'anxiété. Au bout de 4 et 8 semaines, les 106 patients « jardiniers » avaient un « score » d'anxiété inférieur à celui des 105 patients auxquels cette activité n'était pas proposée. Ces résultats inédits plaident en faveur de l'introduction de la thérapie horticole, peu coûteuse et facile à mettre en place, pour améliorer l'état de santé et de mieux-être – et prévenir les actes de violence – dans les services hospitaliers de santé mentale. Ils soulignent aussi l'impact positif des activités de jardinage sur la santé humaine en générale. **A. F.**

Élise Verot : CIC 1408 Inserm/CHU de Saint-Étienne

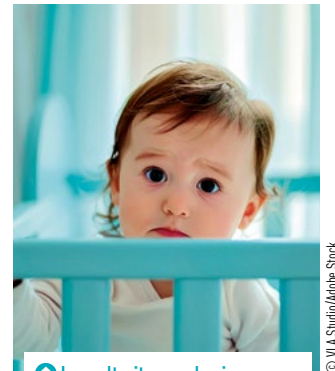
📄 A. Joubert *et al.* *Nature Sci Rep.*, 22 juin 2024 ; doi : 10.1038/s41598-024-65168-0



© Halipoint/Adobe Stock

MALTRAITANCE PHYSIQUE
INFANTILE PRÉCOCEDes facteurs
de risque
identifiés

La maltraitance physique infantile précoce correspond à un usage intentionnel de la force physique envers un enfant avant l'âge d'un an. Les résultats d'une étude de cohorte, menée à partir des données du registre national mères-enfants Epi-Mères développé par le groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, ont récemment été rendus. Sur les 6 897 384 enfants nés en France entre 2010 et 2019, 2 994 ont eu un diagnostic de maltraitance physique infantile précoce. Les spécialistes ont identifié les facteurs maternels les plus fortement associés à cette maltraitance : de faibles ressources financières, un âge inférieur à 20 ans comparé aux mères âgées de 35 à 40 ans, un trouble de la consommation d'alcool ou de l'usage d'opiacés, le fait d'avoir été hospitalisée pour des violences conjugales, de souffrir d'une pathologie psychiatrique ou somatique chronique, d'avoir été



© VLA Studio/Adobe Stock

📌 La maltraitance physique infantile précoce est responsable de conséquences à long terme, notamment de troubles mentaux et du développement neurologique, ainsi que de maladies somatiques.

hospitalisée en psychiatrie, ainsi qu'une naissance prématurée et une pathologie neurologique sévère chronique chez l'enfant. Ces résultats devraient permettre la mise en place de mesures de prévention efficaces contre la maltraitance physique infantile précoce, notamment envers les parents qui en bénéficieraient le plus. **A. B.**

📄 F. Blangis *et al.* *Lancet Reg Health - Eur.*, 14 mai 2024 ; doi : 10.1016/j.lanepe.2024.100921



ENDOMÉTRIOSE

Un simple questionnaire pour accélérer le diagnostic

Comment mieux repérer, chez les adolescentes et les jeunes adultes, l'endométriose, une maladie inflammatoire chronique, invalidante et douloureuse qui touche 10 à 15 % des femmes en âge de procréer ? L'équipe de **Charles Chapron** à Paris vient de démontrer la pertinence de différents facteurs cliniques et liés à l'histoire de la patiente comme marqueurs de la maladie. 262 jeunes filles et femmes de moins

de 24 ans (dont 118 atteintes d'endométriose histologiquement prouvée) ont ainsi répondu à un questionnaire qui permet d'identifier différents facteurs de risque : des antécédents familiaux d'endométriose, un absentéisme scolaire, des évanouissements pendant les règles et la prescription de pilules contraceptives orales pour douleurs menstruelles intenses sont clairement associés à la maladie.

Combiné à l'imagerie (échographie et IRM) et à l'examen clinique, ce simple questionnaire peut permettre de poser un diagnostic plus rapide pour cette maladie dont les femmes atteintes souffrent encore d'une errance diagnostique. **A. F.**

Charles Chapron : unité 1016 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche Saint-Antoine

↳ C. Chapron *et al. Hum Rep.*, 20 juin 2024 ; doi : 10.1093/humrep/deae125

Mortalité maternelle

Un décès tous les quatre jours

La mortalité maternelle est un indicateur essentiel de santé : pour les spécialistes, c'est un événement dit « sentinelle », permettant d'alerter sur les inégalités et les priorités à donner en matière de santé maternelle, même dans les régions du monde considérées comme riches, où elle est devenue rare. Le 7^e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles a été publié en avril cette année : sur la période 2016-2018, il recense 272 décès survenus entre le début des grossesses à un an après leur fin. Au sujet des causes, ce travail rappelle que la santé des femmes enceintes et des jeunes mères n'est pas impactée que par les événements obstétricaux : le suicide est en effet la première cause de mortalité maternelle considérée jusqu'à un an après la fin de la grossesse, et les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité maternelle considérée jusqu'à 42 jours. Des inégalités sociodémographiques existent : risque de mortalité plus élevé à partir de 35 ans, chez les migrantes, les femmes socialement vulnérables, ou encore celles vivant dans les départements et régions d'outre-mer. En analysant le parcours des femmes décédées, les auteurs ont montré que 60 % de ces morts étaient potentiellement évitables. **A. B.**

↳ Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM). *Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir.* 7^e rapport de l'ENCMM, 2016-2018, avril 2024.



↳ Le suicide, les hémorragies obstétricales et les maladies cardiovasculaires sont parmi les principales causes de mortalité maternelle.

115 000

C'est le nombre de décès en Europe dus à l'ozone entre 2015 et 2017. L'ozone

troposphérique (O₃) est un polluant de l'air nocif, qui se forme dans l'atmosphère grâce à l'interaction entre le rayonnement solaire et divers gaz précurseurs, principalement émis par les activités humaines. Bien que des mesures pour réduire les concentrations de ce polluant aient été mises en place aux niveaux nationaux et régionaux, des connaissances manquaient jusqu'alors sur les sources géographiques de

l'O₃ et leurs implications sur la santé. Dans une récente étude, des scientifiques sont parvenus à quantifier les contributions nationales et importées d'O₃ à la mortalité dans 813 régions contiguës de 35 pays européens et couvrant une population de 530 millions de personnes. Résultats : sur 114 447 décès imputables à l'O₃, 88,3 % seraient liés à une exposition provenant d'autres pays, et « seulement » 11,7 %

à une exposition d'origine nationale. Selon les auteurs, il ne suffira donc pas d'appliquer des mesures nationales si l'on veut respecter les directives édictées par l'OMS sur la qualité de l'air : ce sont non seulement des actions paneuropéennes, mais aussi mondiales, qu'il faudra mettre en place, et respecter. **A. B.**

↳ H. Achebak *et al. Nat Med.*, 3 juin 2024 ; doi : 10.1038/s41591-024-02976-x

IMAGERIE MÉDICALE

Démocratiser l'IRM cardiaque

En alliant des clichés plus informatifs et leur analyse grâce à l'intelligence artificielle, l'équipe d'Aurélien Bustin à Bordeaux rend l'IRM cardiaque rapide, confortable pour les patients et à la portée de tous les radiologues non experts. Une innovation majeure pour la radiologie... mondiale.

« Depuis plus de 25 ans, l'imagerie par résonance magnétique (ou IRM) cardiaque permet d'évaluer diverses atteintes du cœur et notamment les cicatrices présentes sur cet organe suite par exemple à un infarctus. Le problème est que cet examen très complexe est réservé aux centres d'imagerie experts du domaine ; une limite valable dans le monde entier, décrit Aurélien Bustin, chercheur en cardiologie à l'Institut des maladies du rythme cardiaque. C'est pourquoi nous avons développé une méthode qui "simplifie" la procédure et grâce à laquelle l'IRM cardiaque va devenir accessible à un plus grand nombre de cabinets de radiologie, tout en étant plus confortable pour les patients. »

La complexité de l'IRM cardiaque standard réside tout d'abord dans le fait que le cœur est un organe qui bouge, situé dans le haut du corps, lequel est également en mouvement à cause de la respiration. Or, le principe de l'IRM peut être rapproché de celui de la photographie. Si le temps de pause est long et que le sujet bouge, le cliché sera flou. Deuxième source de complexité : l'IRM nécessite de choisir les paramètres de la machine, ou séquences, qui permettent de collecter les « bons » clichés, appelés

« Le problème est que l'IRM cardiaque est réservée aux centres d'imagerie experts »

« acquisitions » par les spécialistes, c'est-à-dire ceux qui sont informatifs. Enfin, ces images doivent être « contourées ». Il s'agit d'y dessiner à la main le contour des zones d'intérêt, par exemple la cicatrice due à un infarctus, les limites anatomiques d'un ventricule, d'un muscle...

En pratique, « le manipulateur radio (c'est-à-dire la personne qui pratique l'IRM) doit donc maîtriser tous les paramètres techniques qui lui permettront d'obtenir 800 à 1 000 clichés. En outre, durant

l'examen qui dure de 45 minutes à une heure, il s'adresse non-stop au patient car celui-ci doit retenir sa respiration à chaque acquisition, pour ne pas bouger et éviter les images floues. De fait, le patient réalise en moyenne une soixantaine d'apnées, ce qui est extrêmement dur, même pour une personne en bonne santé, explique le chercheur.

Les clichés sont ensuite envoyés à un radiologue pour contourage, une opération très chronophage. En effet, les radiologues y consacrent de nombreuses heures par jour... Enfin, pour 16 % des patients, il subsiste un doute quant à l'interprétation des images car, par exemple,

une tâche blanche peut aussi bien être du sang qu'une lésion du muscle cardiaque. Toutes ces contraintes imposent que les IRM cardiaques soient faites et interprétées par des spécialistes qui ne sont pas disponibles partout sur le territoire. Les délais pour obtenir un rendez-vous sont donc très longs ; il faut compter de 4 à 6 mois d'attente ! »

Une IRM confortable et plus simple

Pour lever ces freins, Aurélien Bustin et son équipe ont tout d'abord recherché une solution pour améliorer la collecte des images. « Nous avons mis au point une nouvelle séquence, appelée SPOT, qui corrige les artéfacts liés aux mouvements et génère les images beaucoup plus rapidement. Bilan, le patient fait en quelque sorte une "petite sieste" de cinq minutes dans la machine durant lesquelles il respire normalement, explique le chercheur. Par ailleurs, nous avons amélioré la résolution des images, qui sont la résultantes de deux salves de clichés. La première permet d'établir l'anatomie du cœur. Sur la seconde, il n'y a aucun signal lié au sang et au muscle cardiaque – les zones correspondantes sont noires – et seul persiste le

Aurélien Bustin : unité 1045 Inserm/Université de Bordeaux, Centre de recherche cardio-thoracique de Bordeaux



IRM de l'IHU Liryc

signal de la cicatrice qui apparaît en blanc et qui est ensuite colorée. La fusion de ces deux types d'images permet de situer précisément la lésion et d'être certain que c'est bien une cicatrice et pas autre chose. On a ainsi éliminé une grande partie des 16 % de diagnostics incertains. » De fait, courant 2021, l'équipe a montré chez 37 patients pris en charge au CHU de Bordeaux que les clichés obtenus avec cette séquence étaient de meilleure qualité que ceux collectés avec la méthode standard, et que la procédure était beaucoup moins contraignante pour les patients, mais aussi pour les manipulateurs radio et les radiologues.

Gain de temps pour les radiologues

« Dans la foulée, on s'est rendu compte que la coloration de la lésion ouvrait une porte immense vers une utilisation de l'intelligence artificielle (IA) pour la contourner automatiquement », poursuit le chercheur. L'équipe a développé un algorithme à cette fin. Après l'avoir entraîné sur les IRM de 500 patients dont les contourages avaient été faits avec la technique standard « humaine », ils ont procédé à 73 examens totalement nouveaux. Ces derniers ont été analysés à la fois avec l'algorithme et par deux radiologues qui avaient 20 et 7 années d'expérience. L'IA s'est révélée tout

aussi fiable que les experts et beaucoup plus rapide ; le contourage était bouclé en quelques secondes.

Compte tenu de ces résultats, cette méthode innovante d'IRM cardiaque combinée à l'IA est aujourd'hui déployée en routine au CHU de Bordeaux, ainsi que dans trois autres centres experts à Paris, Lyon et Lausanne. D'ores et déjà, au moins 600 patients en ont bénéficié. « L'objectif de cette phase est d'avoir les retours des spécialistes, afin de valider la méthode chez des milliers de patients. Une fois cette validation faite, notre technologie pourra intégrer des centres d'imagerie qui, pour l'instant, ne sont pas en capacité d'effectuer des IRM cardiaques, » précise Aurélien Bustin.

Sous peu, le diagnostic et le suivi des lésions cardiaques à la suite d'un infarctus du myocarde ne devraient plus être exclusivement une affaire d'experts. Pour autant, le chercheur n'en a pas fini avec l'amélioration de l'imagerie cardiaque. En effet, l'équipe a montré que la séquence

développée est utilisable aussi chez les patients qui ont un pacemaker ou un défibrillateur cardiaque, deux dispositifs médicaux qui interféraient jusque-là avec la machine qui génère les images. Par ailleurs, les scientifiques évaluent la faisabilité potentielle de cette approche pour visualiser d'autres atteintes cardiaques comme par exemple les infiltrations graisseuses du myocarde.

À l'heure où les maladies cardiovasculaires sont la principale

cause de décès dans le monde, nul doute que ces travaux qui contribuent à « simplifier » et donc à démocratiser l'IRM cardiaque sont un véritable enjeu de santé publique. **Françoise Dupuy Maury**

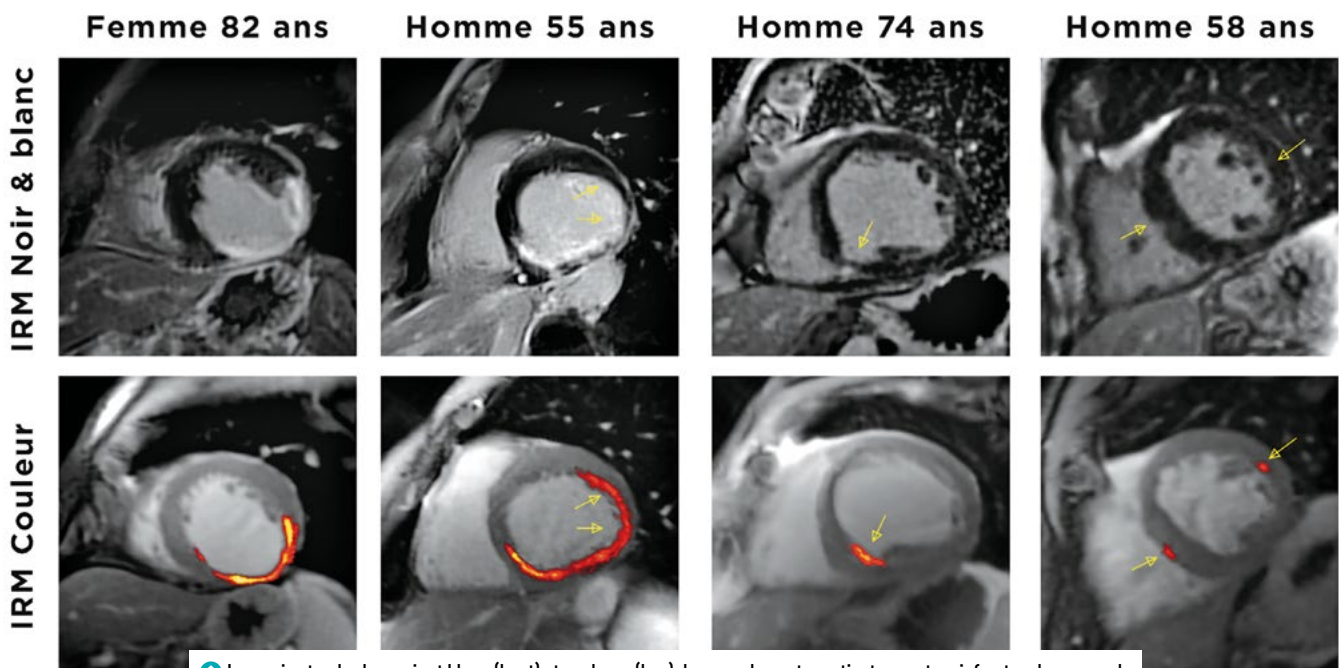
↳ S. Sridi et al. *Diagn Interv Imaging.*, décembre 2022 ; doi : 10.1016/j.diii.2022.07.003

↳ V. de Villemont de Naide et al. *J Magn Reson Imaging.*, 1^{er} juillet 2024 ; doi : 10.1002/jmri.29502

↳ A. Bustin et al., "Automated detection and quantification of myocardial scar using AI-powered joint bright- and black-blood LGE imaging". European congress of radiology, Vienne (Autriche) 2023

↳ P. Gut et al. *Magn Reson Med.*, 9 juin 2024 ; doi : 10.1002/mrm.30162

« On s'est rendu compte que la coloration de la lésion ouvrait une porte immense vers une utilisation de l'intelligence artificielle (IA) pour la contourner automatiquement »



Imagerie standard en noir et blanc (haut) et couleurs (bas) du cœur de quatre patients ayant un infarctus du myocarde



© Infimite studio/Adobe Stock



ÉTATS-UNIS

ECZÉMA

L'excès
de sel en
ligne de mire

L'eczéma est une maladie chronique inflammatoire de la peau. Pour donner suite à des travaux montrant

que la consommation de *fast-food* accentue la sévérité de cette dermatite atopique, l'équipe de Katrina Abuabara de l'université de Californie à San Francisco a voulu étudier plus spécifiquement les effets du sodium, un composant du sel. Bilan après l'analyse d'échantillons d'urine de 215 832 Britanniques pendant quatre ans : un gramme de sodium supplémentaire par jour dans les urines augmente de

11 % aussi bien la survenue que la gravité d'un eczéma. Une étude complémentaire, portant cette fois-ci sur 13 014 Américains, a montré que consommer un gramme de sodium de plus par jour, soit une demi-cuillère à café de sel, aggrave de 22 % le risque de survenue d'un eczéma. Pour rappel, l'OMS recommande de ne pas ingérer plus de 5 grammes de sel par jour !

🔗 B. M. Chiang *et al. JAMA Dermatol.*, 5 juin 2024 ; doi : 10.1001/jamadermatol.2024.1544



CHINE

MALADIE DE CHARCOT



© Microgen/Adobe Stock

L'espoir de la transplantation fécale

La maladie de Charcot, ou sclérose latérale amyotrophique (SLA), est une pathologie neurodégénérative sans traitement curatif qui provoque une paralysie progressive. Partant de travaux ayant mis en évidence qu'une dysbiose, autrement dit une altération du microbiote intestinal, pouvait être impliquée dans la maladie, Yunsheng Yang et son équipe de l'hôpital général chinois de Pékin ont procédé à deux transplantations de microbiote fécal sur deux patients âgés de 71 et 76 ans. Résultats ? En récupérant du tonus musculaire, ils se sont progressivement sevrés de leur ventilation mécanique. Leur microbiote intestinal, dont le profil s'est rapproché de celui de la jeune donneuse en pleine santé, a révélé une nette augmentation de bactéries bénéfiques du genre *Bacteroides* et *Faecalibacterium prausnitzii*. Reste désormais à réitérer cette étude sur une cohorte plus grande.

🔗 J. Yan *et al. Gut Microbes*, 22 mai 2024 ; doi : 10.1080/19490976.2024.2353396



CANADA

STRESS POST-TRAUMATIQUE

Et si le sport aidait à chasser les mauvais souvenirs ?

Contrôle du poids, sommeil, immunité, protection cardiovasculaire, gestion du stress... les bienfaits de l'activité physique sont presque illimités. Dernièrement, une équipe nippo-canadienne, supervisée par Paul Frankland de l'hôpital des enfants malades de Toronto, a découvert, chez le modèle murin de stress post-traumatique, que l'exercice physique crée de nouveaux réseaux de neurones mnésiques qui affaiblissent les souvenirs traumatiques.

🔗 R. Fujikawa *et al. Mol Psychiatry*, 8 mai 2024 ; doi : 10.1038/s41380-024-02585-7



© BalancerForm/Adobe Stock



PAYS-BAS

MALADIE D'ALZHEIMER

Les bases moléculaires des patients asymptomatiques

Dans un sous-groupe nommé « résilient », les patients de la maladie d'Alzheimer sans développer de symptômes cliniques. D'après une nouvelle étude, dirigée par Joost Verhaagen de l'Institut néerlandais des neurosciences d'Amsterdam et portant sur l'expression des gènes au niveau du cerveau, un certain nombre de processus biochimiques sont modifiés dans le groupe résilient comparativement aux individus affectés par les symptômes de la maladie d'Alzheimer. Par exemple, chez les personnes asymptomatiques, une voie métabolique dédiée à l'élimination des protéines toxiques mal repliées est plus efficace. C'est une découverte cruciale lorsque l'on sait que le développement de la maladie est accompagné, entre autres, par des protéines de structuration des neurones mal repliées, les protéines Tau. Prochaine étape pour les chercheurs : évaluer les effets protecteurs de chacun de ces mécanismes moléculaires chez l'animal.

🔗 L. E. de Vries *et al. Acta Neuropathol Commun.*, 25 avril 2024 ; doi : 10.1186/s40478-024-01760-9

SOMMEIL

Une fonction « détox cérébrale » pas si évidente



Qui n'a jamais entendu dire que l'une des fonctions essentielles du sommeil est d'éliminer les toxines et les déchets du cerveau ? Afin d'observer la clairance cérébrale, autrement dit la capacité du cerveau à évacuer les déchets via un système dédié, appelé « glymphatique » – de « glie » (cellules de soutien des neurones) et de « lymphatique » –, des chercheurs, supervisés par Nicolas Franks de l'Imperial College de Londres, ont injecté un colorant fluorescent dans le liquide céphalorachidien ❖ de souris en éveil ou endormies.

En suivant par microscopie la vitesse d'évacuation du colorant dans le cortex cérébral, 3 heures et 5 heures post-injection, ils ont observé des résultats étonnants. Comparativement aux souris éveillées, l'élimination du colorant était réduite d'un tiers chez les souris endormies et de la moitié chez celles sous anesthésiant. Reste désormais à élucider les mécanismes complexes en jeu.

❖ **Liquide céphalorachidien.** Liquide transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière

🔍 A. Miao *et al.* *Nat. Neurosci.*, juin 2024 ; doi : 10.1038/s41593-024-01638-y



LE POINT AVEC



© Coll. privée

Thomas Andrillon

chargé de recherche à l'Institut du cerveau à Paris

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement innovants ?

Thomas Andrillon : Selon les auteurs, le sommeil n'aurait pas, a priori, cette fonction de nettoyage cérébral qu'on lui prête. Le système glymphatique, découvert il y a une douzaine d'années, est un réseau de drainage à travers le parenchyme cérébral par lequel

le liquide céphalorachidien circule pour éliminer les déchets solubles. De nombreuses études ont montré qu'il était particulièrement activé pendant le sommeil. Ici, ce qui est original, c'est que les chercheurs se sont fondés non pas sur la quantification du flux entrant comme dans les travaux précédents, mais sur celle du flux sortant. Du fait de cette approche, cet article apporte une innovation méthodologique très intéressante.

La théorie de la fonction nettoyage du sommeil est-elle remise en cause ?

T. A. : Le modèle est certainement plus complexe que l'on ne pense. Ici, ils ont observé spécifiquement, chez des souris préalablement privées de sommeil, la clairance, principalement pendant la phase de sommeil lent. Or, il existe une autre phase dans le sommeil : le sommeil paradoxal, qui n'a presque pas été étudié ici. On peut imaginer qu'il se produit une accumulation de liquide céphalorachidien pendant certaines phases et une vidange dans d'autres. Cela expliquerait l'alternance cyclique du sommeil lent et paradoxal au cours de la nuit. Il faut donc étudier le sommeil dans sa globalité et en évitant de l'induire par une privation en amont. Sans oublier que le rythme circadien, dans

lequel nos cycles sommeil/éveil sont structurés par des processus physiologiques, peut impacter le système glymphatique. Par exemple, est-ce que la clairance au réveil est équivalente à celle du milieu de journée ?

Que reste-t-il à faire avant d'envisager des applications thérapeutiques ?

T. A. : Aujourd'hui, le recours à la microscopie et à l'imagerie par ultrasons mesure partiellement cette fonction glymphatique chez l'animal. Pour faire le lien avec l'humain, il faut trouver des stratégies non invasives comme l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ❖ pour, d'une part, cartographier ce réseau glymphatique et, d'autre part, mesurer son efficacité chez des populations saines et cliniques. Des perturbations du sommeil précédent et accompagnent le développement des maladies neurodégénératives, et ce qui nous manque souvent c'est le décryptage des mécanismes en cause. Avec le système glymphatique, nous avons tout un champ prometteur à investiguer !

❖ **IRMf.** Technique d'imagerie médicale utilisée pour étudier le fonctionnement du cerveau

Thomas Andrillon : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université

Alexis Elbaz est neurologue et directeur de recherche Inserm. Son objectif ? Que la maladie de Parkinson ne soit plus une fatalité. En découvrant des facteurs de risque ou d'autres, protecteurs, ses travaux fournissent des données pour envisager une prévention de la maladie dont la prévalence ne fait que croître en raison du vieillissement de la population.

ALEXIS ELBAZ

Vent debout contre de la maladie Parkinson

Alexis Elbaz est une figure clé de la recherche sur la maladie de Parkinson en France. Ses nombreux travaux concourent à éclairer la communauté internationale sur les facteurs de risque de cette maladie, ses liens avec l'environnement et la génétique, ou encore sa progression inexorable compte tenu du vieillissement de la population. Pour mémoire, la maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer et touche près de 170 000 personnes dans l'Hexagone. Neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et directeur de recherche Inserm à Villejuif, Alexis Elbaz a passé son enfance en Espagne avant de rejoindre la France en 1984 pour débiter ses études de médecine. À cette occasion, il fait un stage en neurologie qui sert de déclic. « J'ai été totalement passionné par la discipline. Le cerveau demeure très mystérieux, et beaucoup reste à apprendre sur son fonctionnement. En outre le domaine est très vaste avec de nombreuses sous-spécialités : mouvements anormaux, sclérose en plaques, démences... », décrit-il. Ainsi, il choisit de faire son internat dans ce domaine. Mais c'est encore trop peu pour cet homme adepte des multifonctions qui décide d'y associer un diplôme en statistiques. « La

recherche m'a très vite intéressé, je voulais notamment travailler sur l'épidémiologie en neurologie », précise-t-il. Et de fait, il y consacre sa thèse.

Il se spécialise ensuite sur la maladie de Parkinson et débute des consultations sur les mouvements anormaux à l'hôpital Saint-Antoine à Paris en 1998, puis rejoindra l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière en 2007. « Cette pathologie m'intéresse en particulier pour la dimension clinique accordée au diagnostic et au suivi des patients. L'examen clinique est d'une grande finesse pour décrire les manifestations de la maladie, très hétérogènes d'une personne à une autre. Et les échanges avec les patients ont fait le reste pour guider mes recherches, en raison de cette question récurrente : pourquoi suis-je atteint de cette maladie ? Comment l'expliquer ? À partir de là, mon objectif a été de leur apporter des réponses. »

Comme un devoir de réponse

Après un postdoctorat aux États-Unis, Alexis Elbaz passe le concours de chargé de recherche à l'Inserm en 2001, puis deviendra directeur de recherche en 2009. Il débute ses travaux dans l'unité Recherches épidémiologiques en neurologie et psychopathologie, rebaptisée plus tard Neuroépidémiologie. Il intègre finalement en

2012 le Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif, où il travaille toujours en tant que codirecteur de l'équipe Exposome, hérédité, cancer et santé. Avec maintenant plus de vingt ans de recherche à son actif, le neurologue a déjà publié des résultats majeurs. Il a par exemple établi un lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de développer la maladie de Parkinson chez les agriculteurs. « Ce travail a contribué à la reconnaissance de cette pathologie comme maladie professionnelle chez les individus concernés, donnant droit à une indemnisation. La France a été pionnière dans cette démarche en 2012 », rappelle-t-il. Il établit un autre lien entre le lieu de résidence des Français et le risque de développer la maladie. « À partir de la base du Système national des données de santé (SNDS), et en partenariat avec Santé publique France, nous avons montré que les personnes vivant en zone fortement agricole, notamment viticole, sont plus à risque que les autres », précise-t-il.

Autre puits de données pour ses recherches : la cohorte E3N, une étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale dont il est le codirecteur scientifique. « Environ 100 000 femmes ont été incluses en 1990 et sont toujours suivies depuis avec, plus récemment, le recrutement de leurs conjoints et enfants, et bientôt petits-enfants. Ce très long suivi


est fondamental pour nous. C'est le seul moyen de rechercher efficacement des facteurs de risque précédant la survenue de la maladie, qui est d'évolution très progressive, avec plusieurs années écoulées entre le début de la neurodégénérescence et le diagnostic », clarifie-t-il. Grâce à cette cohorte, Alexis Elbaz a établi un lien entre le niveau d'activité physique en milieu de vie chez les femmes et un risque réduit de maladie de Parkinson par la suite. En parallèle, il a élargi son domaine de recherche depuis plusieurs années en étudiant les performances motrices au cours du vieillissement en population générale et les facteurs susceptibles d'expliquer leur hétérogénéité en fonction des personnes.


Un prix et de nouvelles perspectives

Récemment, ce riche parcours a été couronné par le prix de la fondation Éliane et Gérard-Pauthier, sous l'égide de la Fondation de France. Une invitation à poursuivre les nouveaux travaux en cours. « Il n'y a actuellement aucun traitement préventif. Pour essayer d'identifier des pistes possibles, nous recherchons dans la base du SNDS et dans la cohorte E3N des traitements pris dans différentes indications qui seraient associés à un risque diminué de développer la maladie de Parkinson par la suite. Cela semblerait être le cas pour certaines statines, utilisées contre l'excès de cholestérol », précise-t-il. Son équipe recherche également des signatures épigénétiques prédictives du risque de développer la maladie. Ces marques chimiques sur l'ADN ne modifient pas sa séquence mais altèrent l'expression des gènes et peuvent se transmettre de génération en génération. « L'ensemble de mes travaux s'inscrit dans un objectif de prévention, résume Alexis Elbaz. En identifiant des facteurs associés à la maladie, j'espère contribuer à la mise en place de mesures préventives pour tenter de freiner l'augmentation du nombre de cas qui s'annonce. Entre 2010 et 2030, en raison du vieillissement de la population, la prévalence progressera de 60 % et nous aurons aussi à prendre en charge des formes plus évoluées et difficiles à traiter en raison d'une espérance de vie plus longue des malades. J'ai bon espoir que nous y arrivions, car la communauté scientifique est en train de changer de paradigme, passant d'une certaine fatalité à une volonté de prévenir la maladie. Aux États-Unis par exemple, le

Sénat a fait passer une loi (National Plan to End Parkinson's Act) pour développer des projets de prévention et améliorer le traitement. Nos travaux s'inscrivent dans cette tendance, avec j'espère un bénéfice concret pour les patients dans les années à venir », conclut-il. **Aude Rambaud**

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

 B. Portugal et al. *Neurology*, 17 mai 2023 ; doi : 10.1212/WNL.000000000000207424

 F. Santos et al. *J Am Med Dir Assoc.*, février 2024 ; doi : 10.1016/j.jamda.2023.10.001



DATES CLÉS

1997 Doctorat en médecine ; diplôme d'études spécialisées de neurologie (Université Paris V ; faculté de médecine Necker-Enfants malades)

1998 Consultations à l'hôpital Saint-Antoine (Paris) sur les mouvements anormaux

1999 Thèse de sciences, filière Santé publique, option Épidémiologie (Paris XI)

2001 Chargé de recherche à l'Inserm

2009 Directeur de recherche à l'Inserm

2023 Prix de la fondation Éliane et Gérard-Pauthier

À l'instar de la pénicilline, de nombreuses molécules produites par les microorganismes peuvent améliorer notre santé. Vincent Libis, chef de groupe de recherche à Paris, a mis au point une approche permettant d'identifier ces composés à grande échelle. Une étape indispensable pour trouver de futurs médicaments inspirés du vivant.

Les bactéries produisent d'innombrables métabolites, des molécules biologiquement actives dont beaucoup sont ou pourraient être utiles à la santé humaine. Les techniques génomiques qui existaient jusque récemment pour les identifier et les tester étaient fastidieuses : elles demandaient en effet d'analyser par informatique l'ADN d'une seule bactérie, puis d'en tester l'intérêt biologique en l'implantant dans une bactérie modèle. Lors de mon postdoctorat aux États-Unis, j'ai mis au point une approche qui combinait à la fois l'analyse simultanée d'une multitude de bactéries provenant du sol et l'implémentation de plusieurs ensembles de gènes candidats dans une bactérie modèle. Le jour d'apporter la preuve de concept est arrivé à la fin de ma quatrième année : j'ai soumis cette bactérie modèle à une méthode d'analyse physicochimique : j'ai vu apparaître à l'écran des pics qui étaient absents lors de l'analyse de la bactérie témoin. Ils indiquaient l'existence de nouvelles entités chimiques. L'analyse a confirmé la présence d'un nouveau métabolite aux propriétés antibiotiques. Découvrir une molécule, c'était un peu l'archétype de la recherche lorsque j'étais étudiant. Mais ce jour-là, j'ai pris conscience que j'avais peut-être mis au point une méthode permettant d'en mettre beaucoup d'autres en évidence. Depuis mon retour en France et la constitution d'une équipe dédiée, nous pouvons désormais paralléliser toutes les étapes de la découverte :

« Mon usine à découvrir des composés bioactifs a fonctionné »



© Guillaume Langlois

Vincent Libis
unité 1284 Inserm/Université
Paris-Cité, Évolution et ingénierie
des systèmes dynamiques



© Kengnabhi Foroughipalhari

↑ Actinobactéries de la collection du laboratoire qui en compte plus de 6 000. Les gènes biosynthétiques qu'elles recèlent sont séquencés, triés et clonés afin de révéler de nouvelles molécules.

nous testons plus d'un millier de gènes d'intérêt chaque année et détectons 3 à 4 nouvelles molécules par semaine. Nous savons de mieux en mieux repérer les gènes d'intérêt et choisir les conditions et les bactéries hôtes les plus adaptées pour qu'ils s'expriment. Nous disposons aussi d'un panel de tests pour évaluer le potentiel antibiotique de ces métabolites. Nous souhaitons désormais collaborer avec d'autres laboratoires pour mieux comprendre les propriétés de ces

molécules et évaluer également leur potentiel anticancéreux. De cet outil capable d'explorer le vivant à grande échelle pourrait découler la constitution d'une vaste bibliothèque de métabolites biologiquement actifs, qui pourraient ouvrir de nouvelles perspectives médicales.

Propos recueillis par Caroline Guignot

V. Libis *et al.* *Nat Commun.*, 26 août 2019 ;
doi : 10.1038/s41467-019-11658-z

V. Libis *et al.* *Nat Commun.*, 6 septembre 2022 ;
doi : 10.1038/s41467-022-32858-

TRAQUER L'ORIGINE DES CANCERS PÉDIATRIQUES

Lauréate du prix de thèse Oberling-Haguenau de la fondation ARC, qui récompense l'excellence et l'originalité en cancérologie, Jill Pilet se démarque par la qualité de son parcours et son expertise dans les cancers pédiatriques, la seconde cause de mortalité des enfants dans les pays développés.

Major de sa licence à l'université de Nantes, Jill Pilet obtient un diplôme de l'École normale supérieure de Paris puis se découvre un intérêt pour les cancers pédiatriques au détour des aléas de la recherche. Lors de son stage de master 1 à l'université Rockefeller à New York, elle travaille en effet sur l'établissement d'un modèle de cancer du foie chez l'adulte, mais les tissus viennent à manquer. « *Nous nous orientons sur un autre type de cancer du foie, qui touche plutôt les adolescents*, explique-t-elle. *L'étude des tumeurs pédiatriques s'est comme imposée à moi. Elle s'est ensuivie de nouveau présentée, un peu par inadvertance, puis de moins en moins par hasard.* »

Pour sa thèse, elle rejoint l'équipe de Jessica Zucman-Rossi*, lauréate du Prix Recherche Inserm 2012, au Centre de recherche des Cordeliers à Paris, qui travaille sur la génétique du cancer du foie chez l'enfant. Comme retenue par la thématique, Jill Pilet étudie alors les altérations génétiques qui surviennent au cours du développement et

prédisposent à l'apparition d'un cancer du foie dès le plus jeune âge.

« *À l'instar de l'artiste, le chercheur possède une marge de manœuvre dans son travail, une liberté d'explorer les limites de ses connaissances, de suivre son instinct, d'investiguer et d'entreprendre dont je ne pourrais plus me défaire* », décrit la chercheuse. L'œuvre de Jill Pilet sera reprise et mise en scène dans un film financé par la fondation ARC, mettant en lumière différents métiers corroborant la lutte contre le cancer. Aujourd'hui en postdoctorat à l'institut Curie dans le laboratoire parisien d'Olivier Delattre**, Grand Prix Inserm 2022, la chercheuse met son expertise au service des cancers des tissus mous et des os induits par des modifications génomiques, afin de mieux comprendre leurs origines. Mais le thème reste le même : la génétique des cancers pédiatriques.

Mia Rozenbaum

* voir *Science&Santé* n° 33, Têtes chercheuses, À l'honneur « Une chercheuse à l'âme de médecin », p. 20-21

** voir *Science&Santé* n° 35, Têtes chercheuses, À l'honneur « Pour la recherche, pour la médecine, pour les enfants », p. 20-21

Jill Pilet

unité 1138 Inserm/
Sorbonne Université/
Université Paris-Cité, Centre de
recherche des Cordeliers





GRAND ANGLE

LES CHAMPIGNONS

Amis ou ennemis ?

Dossier réalisé par
**Simon
Pierrefixe**

Nous vivons, sans le savoir, entourés de champignons. Ceux-ci, visibles ou invisibles, peuvent, à l'image du Dr Jekyll et de Mr Hyde, être bénéfiques pour notre santé ou la mettre en danger. Les champignons participent ainsi au développement de notre immunité mais à la moindre défaillance de celle-ci, ils en profitent pour nous infecter, avec des conséquences parfois dramatiques. Les champignons peuvent aussi être des atouts pour notre alimentation mais ils représentent d'un autre côté une menace bien réelle pour la sécurité alimentaire mondiale. Alors amis ou ennemis ? Il est grand temps d'en savoir plus, et de faire connaître ces organismes vraiment à part.

Partout, ils sont absolument partout. Certains sont visibles, comme ceux qui pointent leurs chapeaux dans nos sous-bois à la faveur de l'automne, mais la plupart passent complètement inaperçus. Pourtant ils sont bien là, dans la terre, sur les plantes, sur nos aliments, à l'intérieur de nos habitations, dans l'eau que nous buvons et même dans l'air que nous respirons, sans que nous nous en rendions compte. Les champignons microscopiques tels que les levures et les moisissures sont en effet omniprésents dans notre environnement. Et ils sont nombreux, très nombreux. Depuis leur apparition sur Terre, il y a plus d'un milliard d'années, leur règne s'est en effet énormément diversifié. Selon les dernières estimations, il y aurait entre 2,2 et 3,8 millions d'espèces différentes de champignons mais un peu moins de 150 000 d'entre elles ont été décrites par la science. C'est dire si nos connaissances sur les champignons sont limitées. Cette diversité leur a permis de s'adapter à tous les écosystèmes et même de s'acclimater à notre organisme. Des espèces de levures et certaines moisissures font en effet partie intégrante du microbiote, cet ensemble de microorganismes – bactéries, virus,

« Le rôle des champignons dans l'organisme est bien moins connu que celui des bactéries »

parasites mais aussi champignons – qui colonisent, dès notre naissance, notre peau, nos muqueuses ainsi que notre système digestif.

Après le microbiote, le mycobiote

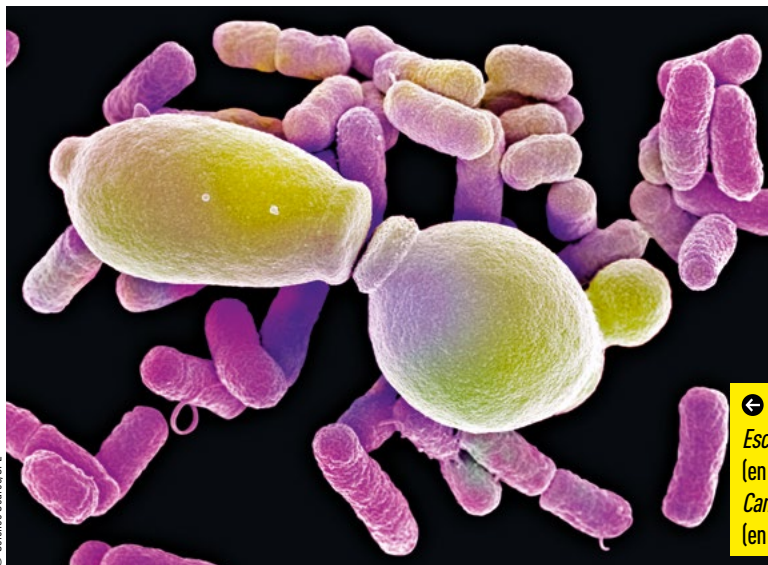
Ce microbiote fongique, tout particulièrement celui présent dans nos intestins, suscite depuis une dizaine d'années l'intérêt de la recherche médicale. Celle-ci s'est d'abord attachée à caractériser ce « mycobiote » et à déterminer quelles espèces fongiques sont présentes au cœur de nos entrailles. Premier constat : « Les champignons représentent moins de 1 % du microbiote fécal mais leur proportion augmente dans l'appareil digestif supérieur où l'environnement, plus agressif, notamment à cause des sucs digestifs, est plus propice aux champignons qui résistent

mieux à ces conditions extrêmes », explique **Harry Sokol**, gastro-entérologue à l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Deuxième enseignement : « La diversité fongique est bien moindre que celle des bactéries avec seulement quelques dizaines d'espèces de champignons identifiées par rapport aux centaines d'espèces bactériennes qui ont été répertoriées dans le microbiote intestinal. » Parmi les principales espèces, on retrouve en particulier des levures comme *Saccharomyces cerevisiae*, qui, à travers



🔍 Cultures de champignons réalisées au Centre national de référence des mycoses invasives et infections fongiques à l'institut Pasteur à Paris

le pain, le vin ou la bière, fait partie intégrante de notre alimentation, mais aussi de nombreuses espèces de *Candida*, au premier rang desquelles *Candida albicans*. Bien qu'en infériorité numérique et d'une moindre diversité, les champignons microscopiques ont plusieurs atouts de taille. D'abord, ils sont cent fois plus gros que les bactéries. Ramené à l'ensemble du microbiote, cela représente donc une biomasse importante. Et une surface d'échange non négligeable avec les cellules humaines et les bactéries de leur environnement. Ensuite, les champignons sont des microorganismes bien plus complexes que ces dernières et présentent donc plus de fonctions métaboliques. « Cependant leur rôle dans l'organisme est bien moins connu que celui des bactéries », souligne Harry Sokol. Le mycobiote aurait toutefois son importance, notamment au niveau du métabolisme



🔍 Bactérie *Escherichia coli* (en rose) et levure *Candida albicans* (en jaune)

Mycobiote et cancers

Le microbiote fongique serait aussi impliqué dans le développement des cancers. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence la présence de champignons dans de nombreux types de tumeurs. Ils permettraient même à celles-ci de se développer en manipulant notre système immunitaire. D'autres travaux ont d'ailleurs permis de faire régresser des cancers du pancréas dans des modèles expérimentaux grâce à des traitements antifongiques. Des résultats qui ouvrent de nouvelles perspectives dans la lutte contre les cancers.

🔗 A. B. Dohlman *et al. Cell*, 29 septembre 2022 ; doi : 10.1016/j.cell.2022.09.015

🔗 L. Narunsky-Haziza *et al. Cell*, 29 septembre 2022 ; doi : 10.1016/j.cell.2022.09.005

🔗 B. Aykut *et al. Nature*, 2 octobre 2019 ; doi : 10.1038/s41586-019-1608-2

intestinal en aidant à la dégradation de nutriments[🔗] complexes. Par ailleurs, « *des travaux sur des modèles expérimentaux suggèrent que les champignons présents dans l'intestin participent à la maturation de notre système immunitaire* », ajoute le chercheur. Les champignons contribuent également à l'équilibre du microbiote intestinal, leur présence permettant de limiter la croissance d'autres microorganismes potentiellement pathogènes, comme certaines bactéries ou même des champignons délétères. Pourtant cet équilibre est très fragile. L'équipe de Harry Sokol a ainsi été la première à mettre en évidence un déséquilibre des espèces fongiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn. « *Par rapport à des individus sains, la proportion de Saccharomyces cerevisiae, qui est plutôt associée à une bonne santé grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, diminue chez les patients atteints*

🔗 **Nutriments**. Substance alimentaire qui n'a pas besoin de subir de transformations digestives pour être assimilée par l'organisme

Kevin Brunet : unité 1070 Inserm/Université de Poitiers, Pharmacologie des agents anti-infectieux et antibiorésistance

🔗 H. Sokol *et al. Gut*, juin 2017 ; doi : 10.1136/gutjnl-2015-310746

🔗 M. Mar Rodriguez *et al. Sci Rep.*, 12 octobre 2015 ; doi : 10.1038/srep14600

🔗 S. Lemoine *et al. Gut*, janvier 2020 ; doi : 10.1136/gutjnl-2018-317791

de MICI au profit de *Candida albicans*, qui a au contraire des effets pro-inflammatoires. » Bien qu'il soit encore difficile de dire si ce déséquilibre est une cause ou une conséquence de cette pathologie inflammatoire, des perturbations du mycobiote intestinal sont également observées dans l'obésité et des maladies du foie – comme la cholangite sclérosante primitive ou la stéatose hépatique non alcoolique –, toujours au détriment de *Saccharomyces cerevisiae* et en faveur de *Candida albicans*.

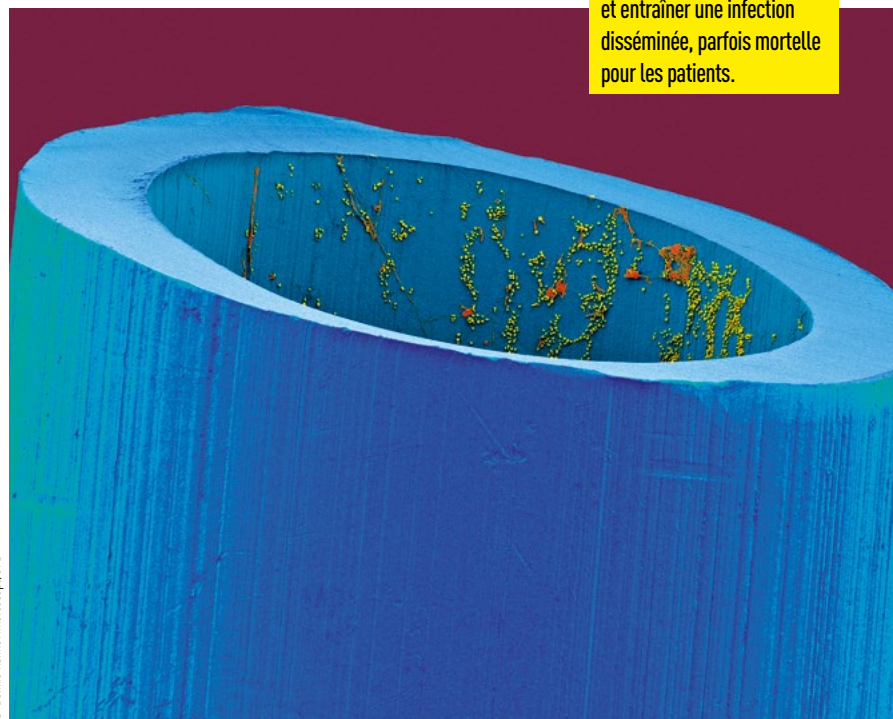
Des infections invasives et chroniques

Candida albicans est d'ailleurs une levure dont il faut se méfier. En temps normal, l'action conjointe de notre système immunitaire et du microbiote l'empêche de devenir virulente. Mais en cas de baisse de l'immunité, comme chez les personnes qui vivent avec le VIH, ou de perturbation du microbiote, par exemple à la suite d'un traitement antibiotique qui élimine les bactéries, *Candida albicans*, peut en profiter pour se développer et provoquer

une infection des muqueuses de la bouche ou de l'œsophage notamment. C'est d'ailleurs aussi le cas pour plusieurs de ses « cousines » comme *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis*. Pire, ces levures opportunistes peuvent atteindre la circulation sanguine et causer une fongémie, une infection du sang, chez des personnes dont l'immu-

unité est compromise. La contamination du sang peut se faire par exemple après la pose d'un cathéter, lors d'une opération chirurgicale ou à la suite d'une blessure mais aussi lorsque l'intégrité de la barrière intestinale est altérée. Une fois dans le sang, ces champignons sont susceptibles d'infecter différents organes et le pronostic vital peut rapidement être engagé. Avec un taux de mortalité autour de 40 % à trois mois, « *c'est une des infections fongiques les plus redoutées à l'hôpital* », ajoute **Kevin Brunet**, mycologue au CHU de Poitiers et chercheur à l'université de la même ville.

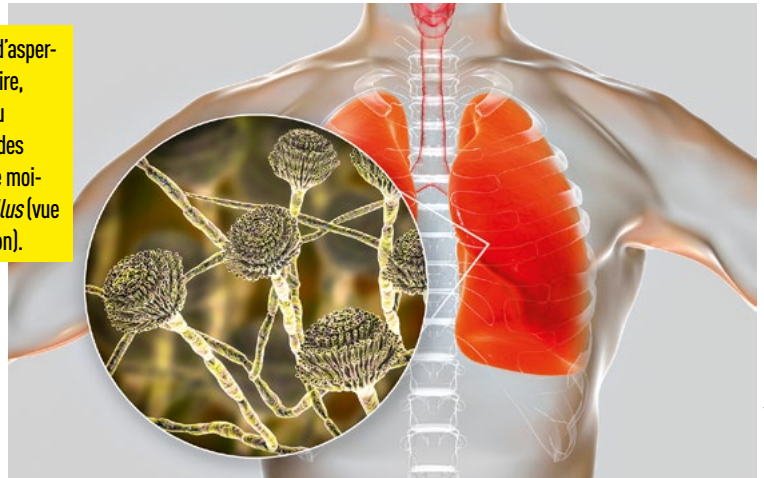
⬇️ *Candida albicans* peut former des biofilms à la surface d'un cathéter (photo) et entraîner une infection disséminée, parfois mortelle pour les patients.



Ces infections invasives appelées « candidémies » touchent en effet majoritairement des personnes déjà hospitalisées et dont le système immunitaire est affaibli. Principalement « des patients en réanimation qui prennent des traitements antibiotiques prolongés, des malades du cancer dont les défenses sont affaiblies par la chimiothérapie ou encore des transplantés d'organes à qui l'on prescrit des immunosuppresseurs pour éviter le rejet de greffe », précise le chercheur.

Les moisissures du genre *Aspergillus*, notamment *Aspergillus fumigatus*, peuvent aussi être à l'origine d'infections invasives redoutées à l'hôpital. Cette fois la contamination

➔ Illustration d'aspergillose pulmonaire, invasion du tissu pulmonaire par des champignons de moisissure *Aspergillus* (vue dans le médaillon).



© Dr. Michele/Adobe Stock

Associations de malfaiteurs

Dépourvus face à un virus jusqu'alors inconnu, les soignants ont utilisé les armes à leur disposition pour calmer l'inflammation généralisée qui touchait les patients infectés par la Covid-19. Mais ces traitements, notamment les corticoïdes, ont un impact certain sur notre immunité. Ni une, ni deux, les champignons opportunistes en ont profité. « Il existe un sur-risque pour les patients atteints de Covid sévère de développer une aspergillose invasive », confirme **Jean-Pierre Gangneux**, qui a coordonné l'étude Mycovid dont le but était de déterminer l'impact des infections fongiques chez des patients atteints de formes graves de la Covid-19. « La mortalité associée était deux fois plus importante que pour les patients qui n'ont pas contracté d'aspergillose invasive. » La mucormycose a aussi profité de la pandémie, tout particulièrement en Inde, qui a vu une flambée des cas. Plus de 51 000 personnes y ont contracté la mucormycose alors que l'incidence pré-Covid de cette infection fongique était estimée à 10 000 cas... dans le monde. Ces données inquiètent certains scientifiques et médecins qui craignent une double pandémie si une nouvelle épidémie comme la Covid-19 venait à se répandre dans le monde.

Jean-Pierre Gangneux : unité 1085 Inserm/Université de Rennes 1/Université d'Angers/EHESP, Institut de recherche en santé environnement et travail

J.-P. Gangneux et al. *Lancet Respir Med.*, février 2022 ; doi : 10.1016/S2213-2600 (21) 00442-2

se fait généralement par voie aérienne. « Ces moisissures, omniprésentes dans notre environnement, libèrent des spores dans l'air que nous respirons », précise Kevin Brunet. Chaque mètre cube d'air contient ainsi quelques spores d'*Aspergillus* qui, du fait de leur taille de l'ordre du micromètre, peuvent pénétrer dans les bronches jusqu'aux alvéoles pulmonaires. « Les patients immunodéprimés n'arrivent pas à éliminer ces spores, qui vont alors se développer dans les poumons. » Sans traitement, ces moisissures peuvent provoquer des insuffisances respiratoires ainsi que des pneumonies, et parfois gagner la circulation sanguine avant de se disséminer dans tout l'organisme. On parle alors d'aspergillose invasive. Enfin, de nombreuses autres levures et moisissures peuvent déclencher, selon des mécanismes similaires à ceux employés par *Aspergillus* ou *Candida*, des infections invasives chez les personnes dont le système immunitaire est compromis. Parmi les plus fréquents, on retrouve *Pneumocystis jirovecii*, les *Mucorales* ou encore *Cryptococcus neoformans*, qui provoquent, respectivement, des pneumocystoses, des mucormycoses et des cryptococcoses. Toutes ces pathologies peuvent se révéler fatales, avec des taux de mortalité compris entre 30 et 60 % à trois mois.

Outre ces formes invasives, des infections fongiques de type chronique peuvent aussi se développer chez les personnes atteintes de maladies respiratoires comme l'asthme, la mucoviscidose, la tuberculose ou encore la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), une obstruction des bronches causée par le tabagisme et la pollution de l'air. « Lors d'expositions prolongées, *Aspergillus fumigatus* peut s'installer dans

les poumons de ces patients et altérer petit à petit leurs tissus jusqu'à créer des cavernes pulmonaires, et potentiellement atteindre la circulation sanguine. En France, plusieurs millions de personnes peuvent être concernées », souligne Jean-Pierre Gangneux, chef du service de parasitologie-mycologie du CHU de Rennes et chercheur Inserm. Une étude de 2010 de l'Institut de veille sanitaire, aujourd'hui appelé Santé publique France, estimait ainsi que 3,5 millions de Français étaient affectés par la BPCO. Et les asthmatiques se comptent aussi par millions. Bien que moins foudroyants que les infections invasives, ces formes chroniques d'aspergillose n'en sont pas moins dangereuses, avec des taux de mortalité d'environ 50 % à cinq ans. Même si tous ces patients ne sont pas affectés par des infections chroniques, les moisissures présentes dans l'air et les substances qu'elles produisent peuvent induire des réactions allergiques qui exacerbent leurs problèmes de santé respiratoire et impactent grandement leur qualité de vie. Ces champignons microscopiques peuvent même être à l'origine de certaines de ces maladies respiratoires. « L'exposition aux moisissures dans les logements est une cause de développement de l'asthme de l'enfant », explique **Bénédicte Leynaert**, chercheuse Inserm au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP)

Bénédicte Leynaert : unité 1018 Inserm/Université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris-Saclay

C. Fuhrman, M.-C. Delmas, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. *Rev Mal Respir.*, février 2010 ; doi : 10.1016/j.rmr.2009.08.003

L. Millon et al. *Clin Infect Dis.*, 1^{er} septembre 2022 ; doi : 10.1093/cid/ciab1066

de Villejuif, qui a participé en 2016 à une expertise collective de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) sur l'impact sanitaire des moisissures dans le bâti. *Pour les adultes, les données sont plus limitées mais il existe toutefois des preuves d'association pour l'asthme et la rhinite allergique.* » Or, une grande partie de la population est exposée aux moisissures dans son logement comme le confirme le projet Moldasth porté par **Rachel Nadif**, chercheuse Inserm au CESP : « *Pour cette initiative, un peu plus de 110 000 personnes de la cohorte Constances¹ ont participé à une enquête sur les signes visibles de moisissures dans leur logement et plus d'un participant sur cinq affirme en avoir dans son lieu d'habitation. Les populations défavorisées, plus sujettes à la précarité énergétique et/ou à une sur-occupation de leur logement, sont tout particulièrement touchées.* » Après avoir évalué l'état de la contamination en France, le projet Moldasth se poursuit. « *Nous sommes en train d'étudier le rôle de voies biologiques d'intérêt dans ces associations, notamment en dosant des marqueurs de l'inflammation pulmonaire chez des participants* », ajoute Rachel Nadif. À terme, les chercheurs espèrent lever le voile sur les mécanismes qui sous-tendent le développement de l'asthme lors d'expositions aux moisissures.

Qu'elles soient invasives, chroniques ou allergiques, l'incidence de ces infections fongiques est en augmentation de par le monde, notamment à cause de la hausse

du nombre de patients immunodéprimés et de personnes affectées par des troubles respiratoires. Selon David Denning de l'université de Manchester au Royaume-Uni, spécialiste mondial des infections fongiques, les décès dus à ces infections ont en effet presque doublé dans le monde ces dix dernières années. En 2023, elles auraient causé, directement ou indirectement, environ 6,8 % de la mortalité à l'échelle de la planète, ce qui correspond à 3,8 millions de décès ! « *C'est donc un véritable enjeu de santé publique ! Mais les infections fongiques sont encore trop souvent négligées* », regrette Jean-Pierre Gangneux.

Un enjeu de santé publique

Pour sensibiliser la communauté scientifique et stimuler la recherche ainsi que l'enseignement, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié en 2022 une liste prioritaire des 19 champignons qui représentent les plus grandes menaces pour la santé publique du fait de leur pathogénicité ou de leur résistance aux antifongiques. Parmi ceux-ci, on retrouve entre autres *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* et *Cryptococcus neoformans*. Ce document attire aussi l'attention sur le

manque de moyens pour lutter contre ces champignons, notamment sur le plan des diagnostics et des traitements.

« *Les outils de diagnostic ne sont pas disponibles de manière équitable dans le monde* », souligne Jean-Pierre Gangneux. Ce manque se fait particulièrement sentir dans les pays en voie de développement, qui portent pourtant le plus gros du fardeau en matière de décès. « *En Afrique, moins d'un tiers des centres de référence disposent des dispositifs considérés comme essentiels par l'OMS pour assurer un bon*

« Les populations défavorisées, plus sujettes à la précarité énergétique et/ou à une sur-occupation de leur logement, sont tout particulièrement touchées par les moisissures dans leur habitation »

diagnostic », poursuit le chercheur, qui a contribué à une étude sur les capacités en mycologie clinique de 21 pays africains via une enquête en ligne. Pourtant, des outils diagnostiques fondés sur de nouvelles méthodes d'analyse ont été développés ces dernières années. Ceux-ci permettent de poser plus rapidement un diagnostic, ce qui est crucial pour sauver des vies. Il y a une dizaine d'années, l'équipe de Laurence Millon, cheffe du service de parasito-mycologie du CHU de Besançon et chercheuse à l'université de Franche-Comté, a développé un test pour identifier de façon précoce les *Mucorales* par PCR². « *Avant ce test, le diagnostic de ces infections reposait, quand*

1 Cohorte Constances. Cohorte épidémiologique généraliste en population générale constituée d'un échantillon de 200 000 adultes

2 PCR. Pour *polymerase chain reaction*. La réaction en chaîne par polymérase permet de copier en un grand nombre d'exemplaires des séquences d'ADN à partir d'une faible quantité d'acide nucléique au départ (ou présente).

Rachel Nadif : unité 1018 Inserm/Université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris-Saclay

¹ T. Tsiavia *et al. Build. Environ.*, 15 août 2023 ; doi : 10.1016/j.buildenv.2023.110606

² D. W. Denning. *Lancet Infect Dis.*, juillet 2024 ; doi : 10.1016/S1473-3099(23)00692-8

³ G. D. Brown *et al. Sci Transl Med.*, 18 décembre 2012 ; doi : 10.1126/scitranslmed.3004404

⁴ C. Driemeyer *et al. Lancet Microbe.*, juin 2022 ; doi : 10.1016/S2666-5247(21)00190-7

⁵ L. Millon *et al. Clin Infect Dis.*, 1^{er} septembre 2022 ; doi : 10.1093/cid/ciab1066

⁶ L. Gouzien *et al. Lancet Reg Health Eur.*, octobre 2024 ; doi : 10.1016/j.lanpe.2024.101010



Le Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques a pour mission la surveillance, l'expertise, l'alerte et le conseil pour l'ensemble des infections fongiques invasives en France.

il était réalisable, sur des prélèvements pulmonaires profonds. Outre l'aspect invasif de cette procédure, il fallait sept jours de plus en moyenne pour obtenir un résultat », précise **Fanny Lanternier**, infectiologue à l'hôpital Necker et responsable du Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques (CNRMA) de l'institut Pasteur de Paris. La généralisation de l'utilisation de ce test PCR en France a permis d'augmenter la survie des patients atteints de mucormycose. Selon une étude coordonnée par le CNRMA sur près de 500 cas de cette infection déclarés entre 2012 et 2022 en France, le taux de survie à 90 jours avant la mise en place de ce test en 2015 avoisinait les 35 % alors qu'il dépasse les 50 % depuis. Les traitements contre les infections invasives sont par ailleurs limités. « Il n'existe que quatre grandes classes d'antifongiques pour les combattre : les azolés, les polyènes, les échinocandines et la flucytosine », précise Jean-Pierre Gangneux. Les trois premières familles ciblent l'enveloppe cellulaire des champignons quand la flucytosine inhibe la synthèse de l'ADN fongique. Outre leur efficacité relative en fonction de l'état du patient, de la localisation de l'infection et de son stade d'avancement, certains de

ces traitements s'accompagnent d'effets secondaires importants et interagissent avec d'autres médicaments. Plus grave encore, une augmentation des phénomènes de résistance aux antifongiques a été constatée ces quinze dernières années et représente un péril majeur.

L'émergence d'un super-champignon

À ce titre, une espèce de *Candida* tout particulièrement résistante fait beaucoup parler d'elle, jusqu'à paraître à la une de grands journaux comme le *New York Times*. « Le tueur des hôpitaux », « La nouvelle menace infectieuse », « L'ennemi fongique » ou encore « Les spores de la peur », voilà quelques-uns des titres utilisés pour décrire l'émergence de *Candida auris*. Caractérisée pour la première fois en 2009 au Japon dans le conduit auditif d'une patiente, cette levure a depuis été identifiée de par le monde où elle a fait quelques ravages au passage, même dans les pays développés. « Ce champignon a causé des épidémies de plusieurs centaines de patients dans des hôpitaux à New York,

à Londres ou encore en Espagne », rappelle Jean-Pierre Gangneux. À l'image des autres *Candida*, cette levure se révèle pathogène et invasive lorsqu'elle atteint la circulation sanguine. Elle provoque alors des fongémies et peut infecter le système nerveux central[⚡] ainsi que divers organes avec un taux de mortalité avoisinant les 50 %. Malgré son émergence récente sur les radars des infectiologues, *Candida auris* fait déjà partie du groupe de « priorité critique » de la liste des champignons à surveiller de l'OMS. Outre ses effets patho-

« Il n'existe que quatre grandes classes d'antifongiques pour combattre les infections invasives »

gènes, deux raisons à cela : « D'abord, cette levure est capable de s'adapter à des températures élevées et à de fortes concentrations en sel. Elle résiste donc à beaucoup d'antiseptiques et de moyens de désinfection et peut ainsi survivre plusieurs semaines sur des surfaces. Sa dissémination en est facilitée en milieu hospitalier, où elle provoque des épidémies », explique

Fanny Lanternier. Par ailleurs, « la plupart des souches de *Candida auris* sont naturellement résistantes aux antifongiques azolés comme le fluconazole et peuvent acquérir rapidement des résistances aux échinocandines, voire aux polyènes. » Pour autant, jusqu'à présent, la situation est plutôt rassurante en France. « Les mesures de prévention actuelles permettent à ce jour de contenir ce pathogène et de limiter les épidémies », estime la scientifique. Le CNRMA de l'institut Pasteur a détecté rétrospectivement le premier cas en 2007 et a depuis dénombré 40 autres cas dans 21 hôpitaux, dont seulement 13 infections ; les 28 restant étaient des porteurs sains qui ne présentaient pas de signe d'infection. À noter que 31 de ces cas sont importés de l'étranger. De plus, « nous n'avons pas identifié de souches multirésistantes pour le moment mais la vigilance reste de mise », souligne la chercheuse.

Cependant une question importante persiste : d'où vient ce super-champignon multirésistant ? « Il est légitime de se de-

⚡ *Candida auris* est une levure émergente, multirésistante dans un quart des cas et capable de survivre de manière prolongée dans l'environnement.



© TopMicrobial/Stock/Adhe Stock

⚡ **Système nerveux central.** Il comprend le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière.

Fanny Lanternier : Hôpital Necker, Service de maladies infectieuses et tropicales ; Institut Pasteur, Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques



© Keith Weller/USDA

← Souche
phytopathogène
de *Fusarium
oxysporum*

du neuf. « Plusieurs molécules actives sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques, certaines ont même été approuvées récemment », déclare Jean-Pierre Gangneux. C'est par exemple le cas d'une nouvelle échinocandine pour le traitement des candidémies. Par ailleurs, d'autres modes d'administration, notamment par voie orale ou par inhalation, sont testés et pourraient permettre d'améliorer l'efficacité de certains traitements tout en réduisant leurs effets secondaires. Mieux, de nouvelles classes d'antifongiques sont également développées. « Celles-ci visent des cibles thérapeutiques différentes comme par exemple la chitine, un composant spécifique de la paroi cellulaire des champignons. Ces traitements ne présenteront donc pas de résistances croisées avec les médicaments déjà disponibles », estime le chercheur. Il existe d'ailleurs des approches pour limiter l'émergence de résistances. Déjà au niveau clinique, « il faut bien caractériser le champignon responsable de l'infection afin d'adapter le traitement tout en considérant des antifongiques dont le spectre d'action est le moins large possible », conseille Kevin Brunet. « Des combinaisons de différentes classes d'antifongiques peuvent aussi permettre d'améliorer l'efficacité du traitement tout en limitant l'apparition de résistances. » En outre, une partie des résistances a une origine environnementale. En effet, « des molécules azolées sont utilisées en médecine humaine et vétérinaire mais aussi

mander comment cette levure a pu émerger récemment de façon simultanée sur trois continents avant de parcourir le monde », convient Jean-Pierre Gangneux. En réalité, il est probable que *Candida auris* n'ait pas récemment « émergé » mais que ce champignon se soit plutôt adapté aux humains.

Une influence du changement climatique

Comment ? À cause du changement climatique. C'est tout du moins l'hypothèse qui a été émise par un spécialiste reconnu des maladies fongiques, Arturo Casadevall de l'université Johns Hopkins de Baltimore aux États-Unis, et qui semble la plus plausible pour la communauté scientifique à l'heure actuelle. « Un des facteurs limitant la pathogénicité des champignons est notre température corporelle. Beaucoup d'entre eux sont ainsi incapables de nous infecter car ils ne peuvent pas croître à 37 °C. Mais le réchauffement climatique permet à un certain nombre d'entre eux de s'habituer à des températures plus élevées », explique Jean-Pierre Gangneux. D'autre part, « notre température corporelle baisse aussi pour faire face à ce réchauffement du climat. » Une étude réalisée par des chercheurs de l'université de Stanford aux États-Unis sur trois cohortes américaines estime ainsi qu'au milieu du XIX^e siècle,

la température corporelle d'un Américain était supérieure de 0,59 °C à celle d'aujourd'hui. En conséquence, « la zone de restriction thermique qui nous protège des infections fongiques se réduit, ce qui aurait aidé *Candida auris* à s'adapter aux humains. Et d'autres champignons de l'environnement qui infectaient jusqu'à présent d'autres hôtes pourraient suivre la même voie. » C'est d'ailleurs déjà le cas. La moisissure *Fusarium oxysporum*, qui jusqu'à récemment n'affectaient que des plantes telles que les bananiers, est aujourd'hui reconnue comme un pathogène humain. Heureusement, question traitement, il y a

↓ Épandage d'un traitement dans un champ de tulipes aux Pays-Bas



© Renier photo media/Adobe Stock

↗ A. Casadevall *et al.* *mBio*, 23 juillet 2019 ;
doi : 10.1128/mbio.01397-19

↗ M. Protsiv *et al.* *eLife*, 7 janvier 2020 ; doi : 10.7554/eLife.49555

↗ M. Hoenigl *et al.* *Clin Microbiol Rev.*, 13 juin 2024 ;
doi : 10.1128/cmr.00074-23

pour traiter des cultures depuis les années 1990. En conséquence, des souches d'*Aspergillus* issues de l'environnement sont désormais devenues résistantes à cette classe d'antifongique », explique Jean-Pierre Gangneux. Ainsi aux Pays-Bas où des traitements azolés sont répandus de manière intensive sur les cultures de fleurs, ce taux de résistance est en augmentation. Une étude épidémiologique dans cinq hôpitaux néerlandais a montré que celui-ci est passé d'environ 8 % en 2013 à près de 15 % en 2018. « Ce type de résistance est aussi en hausse en France », tempère Fanny Lanternier. Pour limiter leur émergence, « il est temps de réglementer l'utilisation des antifongiques dans l'agriculture », insiste Jean-Pierre Gangneux.

Notre alimentation future en danger ?

Pourtant l'agriculture a un réel besoin de fongicides. Selon les travaux de Sarah Gurr, phytopathologiste reconnue de l'université d'Exeter au Royaume-Uni, environ 20 % des cultures seraient perdues chaque année à cause de maladies fongiques ainsi que 10 % des récoltes. Les champignons

représentent donc une menace indirecte sur notre santé en mettant en péril la sécurité alimentaire mondiale. La moisissure *Fusarium oxysporum* qui provoque la maladie de Panama (ou fusariose) chez les bananiers a ainsi décimé au XX^e siècle une variété appelée Gros-Michel, qui était alors la plus consommée au monde, et menace aujourd'hui la variété Cavendish. Or, un climat plus chaud et plus humide, comme le prévoit le Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC), favorise le développement des champignons. Par ailleurs, les moisissures peuvent aussi contaminer les cultures et les récoltes à travers certains métabolites qu'ils produisent : les mycotoxines. « Ces contaminants naturels sont omniprésents dans l'environnement : on les retrouve dans la plupart des aliments d'origine végétale, en particulier les céréales et les fruits secs, mais aussi dans des produits comme le lait ou la viande si les animaux ont été exposés à une alimentation contaminée », explique Isabelle Oswald, directrice de recherche INRAE à l'université Paul-Sabatier de Toulouse.

Sur les milliers de mycotoxines connues, certaines affectent directement notre santé. Par exemple, « l'aflatoxine produite par *Aspergillus flavus* est le plus puissant cancérigène naturel connu. Cette toxine peut provoquer des intoxications aiguës potentiellement mortelles et peut aussi être à l'origine de cancers hépatiques en cas d'exposition chronique », ajoute l'ingénieure agronome. Des métabolites fongiques peuvent aussi avoir un impact sur notre immunité. « Certaines mycotoxines réduisent la réponse vaccinale et augmentent donc la sensibilité aux infections, même chez des individus en bonne santé. Par ailleurs, elles peuvent altérer la barrière intestinale et se diffuser dans l'organisme. Ces mycotoxines facilitent ainsi le passage à d'autres pathogènes et contaminants avec pour consé-



⬆ La fusariose du blé affecte à la fois le rendement et la qualité des grains. Cette maladie est causée par un complexe d'espèces de champignons appartenant aux genres *Fusarium* et *Microdochium*.

quence une augmentation de la sensibilité aux infections intestinales et aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. » Alors que l'exposition aux mycotoxines, notamment à l'aflatoxine, est un problème majeur de santé publique dans les pays

en développement, surtout ceux exposés à un climat chaud et humide, la population française est relativement protégée grâce à des réglementations strictes qui limitent leur présence dans les aliments. Toutefois, l'Étude de l'alimentation totale 2 de l'Anses rendue publique en 2011 pointait des dépassements de la

valeur toxicologique de référence dans le cas du déoxynivalénol produit par les moisissures du genre *Fusarium*. Cette exposition touche surtout certains groupes de population, en particulier les enfants qui consomment de façon importante du pain et ses dérivés, les *Fusarium* affectant tout particulièrement les céréales comme le

« L'aflatoxine produite par *Aspergillus flavus* est le plus puissant cancérigène naturel connu »



⬅ Filaments (en jaune) de *Fusarium oxysporum* dans des tissus de feuilles de bananier

Isabelle Oswald : UMR 1331 INRAE/Université Toulouse III - Paul-Sabatier/Institut national polytechnique de Toulouse, Toxalim, équipe Biosynthèse et toxicité des mycotoxines

⬆ A. Lestrade *et al. Emerg Infect Dis.*, juillet 2020 ; doi : 10.3201/eid2607.200088

⬆ M. C. Fisher *et al. Science*, 18 mai 2018 ; doi : 10.1126/science.aap799

⬆ Santé publique France. *Imprégnation de la population française par les mycotoxines. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016, 2022*

blé. De plus, près de la moitié des enfants et des adultes de la cohorte Esteban [❖] ont été exposés entre 2014 et 2016 à l'ochratoxine A, une mycotoxine produite par des moisissures appartenant aux genres *Aspergillus* et *Penicillium* et qui peut être cancérigène selon le Centre international de recherche sur le cancer.

Pour lutter contre ces toxines fongiques, la recherche a plusieurs défis à relever. « La plupart des mycotoxines ne sont pas encore identifiées et il est probable que de nouvelles toxines ayant un impact sur la santé soient identifiées dans le futur, ajoute Isabelle Oswald. De plus, les aliments sont souvent contaminés par plusieurs mycotoxines. Or, ces mélanges ne sont pas pris en compte lors des évaluations toxicologiques alors qu'ils peuvent avoir des effets synergiques. Sans compter que d'autres contaminants – des métaux lourds, des pesticides mais aussi des substances naturelles – peuvent également interagir avec les mycotoxines. Nous avons ainsi montré récemment que le déoxynivalénol, entre autres, augmente *in vitro* la capacité d'autres molécules, telles que le captane, un pesticide, ou la colibactine, une toxine bactérienne, à endommager l'ADN des cellules. » Enfin, les mycotoxines sont thermorésistantes et ne sont pas éliminées par les procédés de transformation utilisés par l'industrie agroalimentaire. « Il est donc important d'agir en amont, sur les pratiques agricoles et les conditions de stockage, pour limiter la production de mycotoxines », conclut la chercheuse.

Des bienfaits pourtant réels

Levures et moisissures, ainsi que leurs métabolites, menacent donc bel et bien notre santé, de manière directe et indirecte. Cette menace est aggravée par un climat qui se réchauffe et devient plus humide. Sans compter que le changement climatique s'accompagne également d'une augmentation des catastrophes naturelles. « Ces événements extrêmes peuvent provoquer



↑ L'hydne hérissou ou « crinière de lion » (*Hericium erinaceus*) tient son nom de ses nombreux filaments blancs qui le hérissent ou dégoulinent en cascade.

© Castiglia/Adobe Stock

des épidémies fongiques et accroître la propagation des champignons et de leurs spores », ajoute Jean-Pierre Gangneux. Tout comme la mondialisation d'ailleurs. Pourtant les champignons ne sont pas que délétères, bien au contraire. Ils jouent par exemple un rôle essentiel dans la pérennité des écosystèmes qui nous permettent de vivre sur Terre. En recyclant la matière organique, les champignons contribuent notamment à la fertilité des sols et favorisent la croissance des plantes avec lesquelles ils peuvent former des associations mutuellement bénéfiques appelées « symbioses ». Les champignons participent aussi à la dépollution des eaux et des sols contaminés et régulent les populations d'autres organismes. Par ailleurs, ils régaleront l'humanité depuis la nuit des temps. Au-delà de leurs saveurs si particulières qui nous procurent du plaisir, les champignons comestibles sont faiblement caloriques, sans cholestérol et pauvres en

glucides, lipides et sodium tout en étant riches en vitamines B, en protéines et acides aminés, en fibres ainsi qu'en minéraux comme le potassium et le phosphore. Les pharmacopées traditionnelles, notamment en Chine, leur prêtent également des vertus thérapeutiques. Certains champignons permettraient de moduler notre système immunitaire et de lutter contre les allergies, le diabète, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives ou encore le cancer. La mycothérapie est d'ailleurs à la mode et des champignons aux noms étranges comme « queue de dinde » ou « crinière de lion » sont consommés, frais ou sous forme de compléments alimentaires, pour leurs prétendues vertus thérapeutiques. « Il y a encore peu de preuves scientifiques des bienfaits sur la santé de ces champignons dits médicinaux », estime Jean-Pierre Gangneux. La plupart des études portent en effet sur des modèles expérimentaux ou sont réalisées *in vitro*. Mais depuis quelques années des essais cliniques sont mis en place pour évaluer l'effet de ces champignons « médicinaux » sur la santé, notamment sur les marqueurs de l'immunité, les maladies inflammatoires de l'intestin ou encore le cancer. Reste à voir si les résultats seront au rendez-vous.

Des pouvoirs stupéfiants

De façon plutôt surprenante, c'est dans le domaine de la psychiatrie que certains champignons sont en train de prouver leur intérêt thérapeutique. Depuis quelques années, plusieurs essais cliniques montrent que les champignons hallucinogènes peuvent être efficaces pour soigner divers troubles de la santé mentale souvent réfractaires aux traitements pharmacologiques



© Ruckszin/Adobe Stock

➔ L'ergot du seigle est un champignon vénéneux, parasite de cette céréale. Il contient des alcaloïdes responsables de l'ergotisme, mais a également permis de créer de nombreux médicaments... et le LSD !

❖ **Esteban.** Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition, conduite par Santé publique France

↗ I. Alassane-Kpembi *et al. Arch Toxicol.*, juillet 2017 ; doi : 10.1007/s00204-016-1902-9

↗ M. Garofalo *et al. Environ Pollut.*, 15 janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.envpol.2022.120625

↗ D. Seidel *et al. Lancet Microbe*, juin 2024 ; doi : 10.1016/S2666-5247(24)00039-9



← Les champignons *Psilocybe mexicana* sont les plus célèbres des champignons hallucinogènes utilisés au Mexique à des fins rituelles.

© Kerijji/Alamy-Stock

mands, italiens et suisses ont ainsi mis en évidence l'effet de la psilocybine dans le cerveau de modèles expérimentaux d'addiction à l'alcool. « Nos neurones disposent de récepteurs à leur surface pour communiquer entre eux. Or, l'expression de certains de ces récepteurs impliqués dans le contrôle du comportement et de l'addiction est diminuée dans nos modèles expérimentaux mais aussi chez les patients alcoolodépendants, explique le chercheur. Or, la prise de psilocybine permet de restaurer ces récepteurs dans le noyau accumbens. » Cet ensemble de neurones est justement impliqué dans le circuit de la récompense et la dépendance aux drogues. « La psilocybine est en

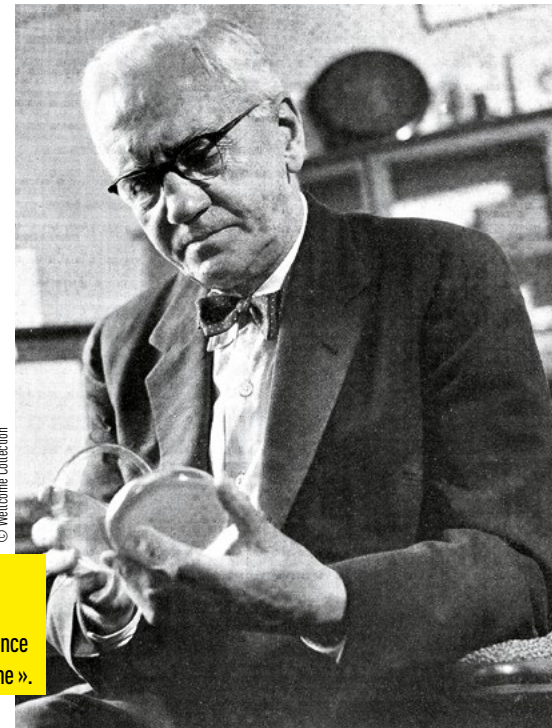
Mickaël Naassila : unité 1247 Inserm/Université de Picardie Jules-Verne, Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances

psialc.org

M. W. Meinhardt *et al. Sci Adv.*, 17 novembre 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abh2399

J. Jeanblanc *et al. Brain*, 4 mai 2024 ; doi : 10.1093/brain/awae136

*Voir Magazine de l'Inserm n°60, Opinions « Substances psychédéliques. Une révolution pour traiter les dépressions ? » p.42-43



© Wellcome Collection

→ Alexander Fleming a été le premier à démontrer, en 1928, que la moisissure *Penicillium notatum* produisait une substance antibactérienne qu'il a baptisée « pénicilline ».

comme la dépression. Dès les années 1950, de nombreux travaux de recherches, en Europe comme aux États-Unis, avaient d'ailleurs employé des psychédéliques pour tenter de traiter certaines pathologies mentales, avec parfois des résultats très encourageants. Parmi ces psychotropes, la psilocybine donc, le composé actif des champignons hallucinogènes, mais aussi le LSD, un autre psychédélique hallucinogène produit à partir d'acide lysergique, une substance issue d'un champignon qui affecte certaines céréales : l'ergot du seigle (*Claviceps purpurea*). Mais leur classement comme stupéfiants dans les années 1960 et 1970 a mis un coup d'arrêt à ces expérimentations.

Depuis la fin du siècle dernier, la recherche médicale s'y intéresse de nouveau. Certains scientifiques parlent même de « renaissance psychédélique » en psychiatrie. L'Australie a d'ailleurs autorisé l'année dernière l'usage médical de la psilocybine pour le traitement de la dépression notamment*. Et on ne compte plus les essais cliniques qui évaluent l'efficacité des psychédéliques pour soigner l'anxiété, les troubles obsessionnels-compulsifs, le stress post-traumatique ou encore les addictions au tabac, à la cocaïne, à l'alcool. Ainsi, « Michael Bogenschutz de l'université de New York, spécialiste des psychédéliques, a récemment coordonné un essai clinique incluant 93 patients alcoolodépendants, décrit **Mickaël Naassila**, neuroscientifique à l'université de Picardie. La psilocybine,

administrée en deux prises dans le cadre d'une psychothérapie, leur a permis de réduire de façon rapide et durable, sur huit mois, la quantité d'alcool consommée mais aussi le nombre de jour de consommation, en particulier de consommation intense. » Des résultats importants sachant que les traitements actuels ne sont pas efficaces chez près de deux tiers des dépendants à l'alcool et que près de la moitié de ceux qui suivent une cure de sevrage rechutent dans les six mois. Mais attention, bien que sans danger physiologique ni risque d'addiction, la prise de ce psychédélique doit être supervisée. En effet, « la psilocybine peut occasionner des maux de tête, nausées et vertiges, de l'anxiété, une augmentation de la pression artérielle et, plus rarement, des symptômes psychotiques chez les personnes à risque », rappelle le spécialiste des addictions.

Cette euphorie autour des psychédéliques stimule les recherches sur les mécanismes qui expliqueraient, et valideraient, les effets thérapeutiques de ces substances. À travers le projet européen Psi-Alc, qui vise à tester différents psychédéliques contre l'alcoolodépendance, l'équipe Inserm de Mickaël Naassila et ses partenaires alle-



⬇ Usine de production de pénicilline par la fermentation de champignons *Penicillium notatum*

© Maximilien Stock/SPL

mesure de « réinitialiser » le cerveau et de reconfigurer les réseaux de neurones, ce qui permettrait de redonner du contrôle au patient vis-à-vis de ces addictions », estime Mickael Naassila.

Des usines à médicaments

La psilocybine et autres psychédéliques sont peut-être en passe de bouleverser la psychiatrie mais d'autres substances produites par les champignons ont d'ores et déjà révolutionné la médecine. C'est par exemple le cas des antibiotiques découverts par hasard par le médecin britannique Alexander Fleming il y a près d'un siècle. Alors qu'il supervisait des expériences sur des bactéries, il s'est rendu compte que la moisissure *Penicillium notatum* produit une substance capable d'empêcher leur prolifération. Il la nomma pénicilline. Comme d'autres antibiotiques découverts depuis, à l'instar des céphalosporines, la pénicilline inhibe la synthèse d'un composant crucial de la paroi cellulaire des bactéries, qui en meurent. Les champignons microscopiques sont aussi à l'origine de la découverte d'antifongiques, à l'image de la caspofungine produite par *Glarea*

lozoyensis. « Cette échinocandine, qui a révolutionné la prise en charge des infections fongiques invasives depuis sa mise sur le marché en 2001, inhibe la synthèse de composants spécifiques et essentiels de la paroi cellulaire de divers champignons microscopiques, notamment ceux des genres *Aspergillus* et *Candida* », précise Nicolas Papon, enseignant-chercheur en parasitologie et mycologie médicale à l'université d'Angers. *En réalité, une guerre chimique se déroule entre ces microorganismes qui sécrètent des molécules complexes sélectionnées par l'évolution sur des millions d'années pour se défendre et proliférer.* » Et la liste de médicaments essentiels à la médecine moderne issus des champignons ne s'arrête pas là. On leur doit ainsi la découverte des immunosuppresseurs comme la ciclosporine, qui est utilisée pour empêcher le rejet de greffes lors de transplantation d'organes, mais aussi les statines, qui permettent de faire baisser la cholestérolémie chez les personnes à risque de complications cardiovasculaires.

La capacité des champignons à synthétiser des substances actives est d'ailleurs exploitée pour produire des vaccins ou des

hormones telles que l'insuline. « Il suffit d'insérer les bons gènes dans le génome de levures comme *Saccharomyces cerevisiae* pour détourner leur machinerie cellulaire, qui synthétise alors les protéines désirées », explique Nicolas Papon. Ces levures génétiquement modifiées deviennent des « usines cellulaires » : mises en fermentation dans des bioréacteurs, elles peuvent produire en grande quantité les molécules actives, qui sont extraites et purifiées avant d'être conditionnées. « Ce procédé est sûr, robuste et économique », ajoute le chercheur. De nombreux travaux de recherche sont en cours afin d'utiliser ces procédés de biotechnologie pour produire des molécules encore plus complexes, notamment des produits naturels d'origine végétale possédant des propriétés thérapeutiques. De nombreux médicaments sont en effet issus de plantes, notamment des molécules aux propriétés antitumorales comme le paclitaxel ou la vinblastine, qui étaient historiquement extraites de l'if du Pacifique et de la pervenche de Madagascar, ou encore l'artémisinine, un antipaludéen extrait de l'armoise annuelle. « Ces molécules sont difficiles à synthétiser par de la chimie classique mais leur extraction des plantes présente un coût économique et

environnemental important, souligne Nicolas Papon. L'utilisation de levures génétiquement modifiées permettrait de produire ces biomédicaments en grande quantité pour un coût modéré. » Le potentiel des champignons pour produire des substances thérapeutiques issues d'autres organismes est donc attractif. Par ailleurs, l'étude de centaines de milliers d'espèces de champignons qui n'ont pas encore été décrites par la science pourrait permettre

« L'utilisation de levures génétiquement modifiées permettrait de produire ces biomédicaments en grande quantité »

d'identifier d'autres molécules potentiellement utiles à la médecine moderne. La recherche n'en a donc pas fini d'explorer le monde passionnant de ces êtres vivants qui, à l'image des bactéries, ce ne sont pas seulement des agents pathogènes mais aussi des organismes essentiels à la vie sur Terre et à notre santé. ■

Lucile André

Photos : Inserm/François Guénet

TOXICOLOGIE

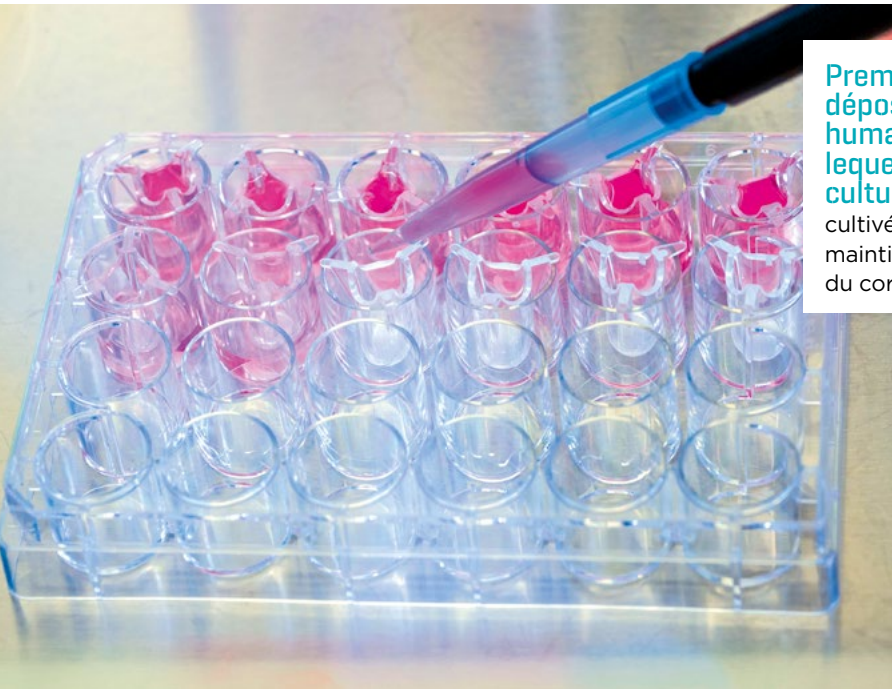
L'E-CIGARETTE DANS LE VISEUR





Clément Mercier nous attend sur le parvis des locaux flambants neufs du laboratoire **Sainbiose** à Saint-Étienne. Le jeune ingénieur de recherche concentre ses efforts sur un objet maintenant bien connu : la cigarette électronique. Pour certains, c'est une alternative à la cigarette classique ; pour d'autres, c'est une porte d'entrée vers le tabagisme. Si les méfaits de la cigarette pour la santé sont reconnus, ceux de l'e-cigarette restent à approfondir scientifiquement. En effet, la diversité des e-liquides qui les composent et l'immense choix de leurs arômes demandent de multiplier les études pour déterminer la toxicité de chaque produit. Car ces petits boîtiers à la fumée épaisse et parfumée contiennent de nombreux composés volatils dont certains sont néfastes lorsqu'ils sont chauffés. Pour étudier les effets de la vape, les chercheurs vont exposer des cellules de poumons à différentes vapoteuses, et déterminer leur niveau de nocivité. Bienvenue dans un labo où il n'y a pas de fumée sans eux.

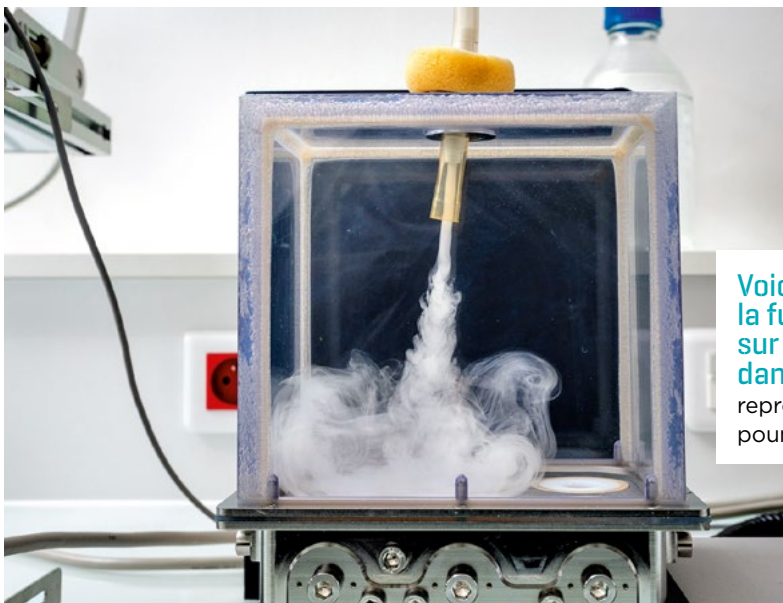
Sainbiose : unité 1059 Inserm/Mines ParisTech/Université Jean-Monnet - Saint-Étienne, équipe Dysfonctions vasculaires et hémostasie



Première étape, le chercheur dépose des cellules pulmonaires humaines dans un insert, dans lequel on ajoute un milieu de culture [rouge]. Elles sont ensuite cultivées dans une chambre qui les maintient à 37 degrés, la température du corps.



Après quelques jours, les cellules sont exposées à la fumée d'une cigarette électronique, grâce à un « robot à vapoter ». L'e-cigarette est raccordée sur le côté, et un piston vient aspirer la fumée en imitant le geste d'un fumeur : une bouffée de 3 secondes toutes les 30 secondes. À la manip' : Clément Mercier et Ghali Kaouane, respectivement ingénieur de recherche et ingénieure d'étude.



Voici une « chambre d'exposition » : la fumée de la cigarette est soufflée sur les cellules pulmonaires placées dans le fond de la boîte. Le but : reproduire ce qu'il se passe dans les poumons d'un fumeur lorsqu'il vapote.



Après cette étape, les cellules sont soumises à un test de viabilité.

Autrement dit, on vérifie si elles fonctionnent toujours normalement. Pour cela, les cellules sont recouvertes d'un produit coloré. Si ces dernières sont viables, elles « digèrent » le produit et deviennent rose clair. Mais lorsque leur métabolisme est altéré à cause de l'exposition aux composés toxiques de la fumée, elles dégradent mal le produit et celui-ci ne change pas de couleur.



Dernière étape, Ghali Kaouane dose la quantité de nicotine entrée dans les cellules pulmonaires exposées.

Une manœuvre réalisée à l'aide d'un spectromètre de masse, un appareil hautement sensible capable d'identifier des molécules en mesurant leur masse.



De nouveaux e-liquides, arômes et modèles d'e-cigarettes arrivent sur le marché en permanence.

Les chercheurs doivent donc renouveler leur étude de toxicité à chaque nouveau produit. Ils ont ainsi pu déterminer que les composés présents dans certains arômes comme la cannelle ou la menthe sont plus toxiques que d'autres.

Dès l'an prochain, l'équipe de recherche inclura des vapoteurs volontaires pour prolonger l'étude sur la toxicité des e-cigarettes. ■

BIOMATÉRIAU

Révolutionner la délivrance des médicaments

La *spin-off* de l'Inserm Albuspad ambitionne d'améliorer singulièrement la délivrance prolongée de médicaments grâce à un nouveau matériau 100 % à base de protéines : l'albumine. Biocompatibles, biodégradables, non polluantes pour le corps et l'environnement, les formulations injectables envisagées semblent cumuler tous les atouts.

La moitié des patients atteints de maladie chronique ne respecterait pas leur prescription médicale. Cette inobservance des personnes souffrant de diabète, d'hypertension, de maladies neurologiques ou encore de cancer serait à



↑ Eya Aloui, PDG et cofondatrice d'Albuspad et Philippe Laval, directeur de recherche Inserm

l'origine de 12 000 décès par an en France. Parmi les principales raisons invoquées, il y a l'oubli et la lassitude. Pour éviter ces écueils, il existe des solutions de délivrance prolongée des médicaments, des dispositifs transdermiques ou implantés diffusant progressivement les principes actifs. Cependant, les formulations actuelles emploient des polymères de synthèse. « Leur mode de production utilise des solvants, polluants. Les produits issus de leur dégradation sont semi-naturels. Ce ne sont pas des protéines.

↓ Eya Aloui et Philippe Laval présentent le nouveau biomatériau naturel à base d'albumine.



Ils peuvent acidifier le milieu et provoquer des réactions inflammatoires chroniques », indique Philippe Laval, chercheur Inserm et cofondateur d'Albuspad. Cette toute jeune *spin-off* de l'Inserm, qui a vu le jour début 2024, compte révolutionner ces solutions grâce à un matériau naturel 100 % à base d'albumine, une protéine naturellement présente dans le sang. « Non content d'éradiquer les effets délétères de la concurrence, notre moyen de délivrance prolongée ouvrirait de nouvelles voies d'administration à des médicaments que les plastiques de synthèse ne peuvent pas aujourd'hui encapsuler », assure Eya Aloui, cofondatrice et présidente de la start-up, à qui l'on doit notamment la découverte de ce biomatériau révolutionnaire. Un projet qui vient d'être lauréat du concours i-Lab de Bpifrance, avec une dotation de 375 000 euros.

Le fruit du hasard

L'histoire de cette trouvaille débute dans les laboratoires de l'unité Inserm dirigée par Philippe Laval, biochimiste de formation et à l'origine de la création de Spartha Medical, une autre *spin-off* de l'Inserm*. En 2019, Eya Aloui, pharmacienne fraîchement diplômée de l'université d'Angers, commence sa thèse universitaire sous la codirection du chercheur de l'Inserm et de Benoît Frisch, directeur de recherche au CNRS. Le sujet d'études porte sur l'auto-assemblage de matériaux à base de molécules biologiques. Sa découverte du matériau à base d'albumine a été totale-



← Docteure en pharmacie et en chimie des matériaux, Eya Aloui a vu son sujet de thèse aboutir, en 2023, à un dépôt de brevet.

ment fortuite, comme elle le raconte : « Au début de ma thèse, je réalisais des assemblages entre l'albumine, une protéine du sang, et le chitosane, un polymère naturel, en présence de différentes concentrations de sels. Nous avons retiré progressivement le polymère jusqu'à l'ôter complètement de la formulation. Au départ, nous pensions que c'était l'association albumine-chitosane qui donnait un bon matériau. En réalité, c'est l'albumine mélangée à des sels spécifiques – des sels classiques utilisés dans les excipients – qui constitue un matériau stable, bien meilleur qu'en le combinant avec le polymère ! » L'invention surprend d'autant plus les chercheurs qu'à l'époque les matériaux stables à base d'albumine sont fabriqués par réticulation, un procédé chimique qui crée des liaisons chimiques entre les molécules. « C'est un résultat totalement inattendu qui a rendu la découverte plus facilement brevetable. En effet, plus l'invention est fortuite, plus le brevet est fort », indique Philippe Laval. Estampillé Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, celui-ci est rapidement déposé en 2019.

« Nous obtenons des matériaux à la tenue mécanique originale, avec la consistance du caoutchouc. Ils ont également des propriétés très intéressantes en matière de biocompatibilité : ils sont très bien tolérés par les cellules et présentent un profil de dégradation dans l'organisme très lent. Idéal pour la construction de matrices pour l'ingénierie tissulaire et surtout pour la délivrance prolongée des médicaments, s'enthousiasme Eya Aloui. C'est un comportement surprenant de l'albumine dont nous ne connaissons pas encore tous les mécanismes. »

Le monde scientifique ne croit d'ailleurs pas à cette découverte au début de l'aventure. Peu importe, ils savent qu'ils tiennent quelque chose de révolutionnaire. En tant que pharmacienne, la jeune femme possède une certaine culture entrepreneuriale et elle est motivée : « Je veux amener des produits innovants sur le marché. Je n'avais pas envie que cette technologie finisse oubliée dans un placard, comme tant d'autres projets de doctorants ou de chercheurs. J'ai donc décidé de me lancer dans la création d'une entreprise. »

Des applications infinies

En décembre 2019, elle lance le projet de prématuration de l'entreprise. Les chercheurs et l'ingénieur engagés grâce à un financement de 79 000 euros via la SATT **Conectus** obtiennent des résultats précliniques encourageants. En novembre de l'année suivante, après la soutenance de thèse d'Eya Aloui, ils entrent en maturation au sein de la SATT **Conectus**, qui injecte 513 000 euros et permet l'embauche de plusieurs postdoctorants dont Jordan Beurton, futur cofondateur d'Albupad. Le projet de valorisation s'affine. Les scientifiques étudient tous les principes actifs que les matériaux peuvent encapsuler. Ils obtiennent deux preuves de concept précliniques avec des anticancéreux. Fin 2022, l'équipe rejoint l'incubateur Quest for Health. L'exploitation exclusive du brevet par Albupad est négociée et des fonds sont débloqués par la région Grand Est (30 000 euros) et Bpifrance (30 000 euros). Un laboratoire vétérinaire passe un premier contrat avec Albupad, qui est créée en jan-

vier 2024. La toute jeune *spin-off* est désormais lancée, avec en première ligne de mire la formulation d'un matériau de délivrance prolongée de médicaments sous forme injectable. L'étude clinique est envisagée dans les cinq ans à venir, si la levée de fonds en cours est couronnée de succès. Ce qui ne devrait être qu'une formalité tant les applications de ces biomatériaux semblent illimitées. En collaboration avec l'unité Inserm Biomateriaux et bioingénierie, l'entreprise travaille d'ailleurs en parallèle à la régénération tissulaire (phalange, trachée). Les propriétés de ce biomatériau lui permettent en effet de se décliner en d'incroyables formes, diverses rigidités et porosités.

Pascal Nguyen

* voir *Le magazine de l'Inserm* n° 47, Entreprendre « Des revêtements pour éliminer bactéries et virus », p. 40-41

Philippe Laval : unité 1121 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

SATT-Lab. Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants et organisé par Bpifrance, banque publique d'investissement pour la création et le développement des entreprises

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

RETOUR SUR...

TreeFrog va produire des milliards

Nous avons rencontré les fondateurs de TreeFrog pour notre numéro de janvier 2022*. Le développement de cette *spin-off* bordelaise avait été soutenu par plusieurs dizaines de millions d'euros depuis sa création. L'entreprise spécialisée dans la production de cellules souches pluripotentes induites, c'est-à-dire générées à partir de cellules d'un organisme adulte, a franchi un nouveau pas en avril dernier. Elle a conclu un accord de licence avec l'américain Vertex Pharmaceuticals d'un montant potentiel de 730 millions d'euros. Objectif : produire les milliards de cellules souches pour le développement de leur traitement innovant contre le diabète de type 1.

* voir *Le magazine de l'Inserm* n° 52, Entreprendre « Médecine régénérative : des cellules souches comme s'il en pleuvait », p. 40-41

Désinformation en santé

Peut-on lutter contre ?

Les informations trompeuses dans le domaine de la santé sont omniprésentes sur Internet et dans les médias. Elles résultent souvent de négligences, de mauvaises interprétations, ou d'absences de scrupules en raison du besoin d'être lu, vu, de faire du buzz, du clic... Elles peuvent aussi être intentionnelles pour des motifs économiques, idéologiques, ou encore politiques. Les messages sensationnalistes qui créent la peur ou encore la méfiance sont en effet plus facilement relayés. Quelle qu'en soit la cause, le résultat peut avoir des conséquences sur la santé des individus, voire sur des groupes de personnes, en semant le doute sur des mesures de prévention, en les détournant de traitements recommandés, ou même en les invitant à des conduites à risque. Pour rétablir la vérité, des journalistes et des scientifiques effectuent du fact-checking, en vérifiant l'exactitude des faits énoncés publiquement, ou du debunking, qui consiste à montrer le caractère erroné des messages en les confrontant à la réalité des preuves scientifiques. Dans ces colonnes, un sociologue, un neuroscientifique, ainsi qu'une spécialiste de la désinformation en santé nous confient leur point de vue sur la possibilité et l'intérêt de lutter contre ce phénomène.

Propos recueillis par Aude Rambaud

Laurent Cordonier

directeur de la recherche de la
Fondation Descartes, chercheur au
Gemass (UMR 8598 CNRS/Sorbonne
Université)



© Coll. privée

OUI

Il est possible de lutter contre la désinformation en santé en favorisant la diffusion d'une information de qualité, plutôt qu'en cherchant à lutter contre

toutes les fausses rumeurs. La publication d'articles destinés à démythifier des messages trompeurs peut paradoxalement contribuer à en augmenter la visibilité et à leur donner de l'importance. Ce fut par exemple le cas pour le vaccin contre la Covid-19, accusé sur les réseaux sociaux de rendre les personnes vaccinées magnétiques, au point d'attirer des objets métalliques ! Cette infox a été démentie par de grands médias et, par la force des choses, partagée avec un plus grand nombre de Français. En outre, le travail de vérification qui consiste à opposer des preuves scientifiques sourcées à des informations trompeuses expose les chercheurs qui le font à des injures, voire à des menaces. **La meilleure façon de lutter contre la désinformation serait donc d'en diminuer la visibilité sur les réseaux sociaux au profit d'une information fiable et validée.** Le nouveau règlement européen entré en vigueur en 2024 - le *Digital Services Act* - vise à responsabiliser les plateformes numériques et pourrait servir de moyen de pression pour exiger des algorithmes mettant en avant des contenus de santé provenant de créateurs reconnus comme rigoureux, plutôt que d'autres invitant juste à cliquer. Les médias traditionnels (presse, radio, télévision) devraient, eux, faire preuve de plus de rigueur. Il leur arrive par exemple encore trop souvent de mettre en avant les thérapies alternatives, pourtant non reconnues et sans fondement scientifique. Contrairement à ce que l'on entend souvent, les Français ont confiance en la science et dans les organismes publics en matière de santé. Ces derniers pourraient peut-être aussi en faire plus pour informer le public.

commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/digital-services-act

Valentin Wyart

chef d'équipe Inserm au
Laboratoire de neurosciences
cognitives et computationnelles
(unité 906 Inserm/ENS)



© Coll. privée

Léa Surugue

membre du service presse de
l'Inserm, responsable de la série
Canal Détox



© Inserm/Francois Gabinet

NON MAIS...

Si on se fonde sur les neurosciences, il semble difficile de lutter contre la désinformation.

En effet, des biais cognitifs nous incitent parfois à croire à l'improbable, envers et contre tout. **Mon équipe a contribué à mettre en évidence un processus cérébral qui crée une résistance aux informations contraires à nos opinions dans un contexte d'incertitude, c'est-à-dire lorsqu'une personne ne peut être sûre de la véracité des informations qui lui parviennent.** Ce processus a été observé chez des patients atteints de psychose, mais aussi en population générale en utilisant une molécule appelée kétamine, qui inhibe un type particulier de récepteurs neuronaux et mime de façon transitoire les symptômes observés dans les stades précoces de psychose. En théorie, le cerveau intègre des informations incertaines en les classant selon leur niveau de crédibilité. Mais sous kétamine, il se met à ignorer les informations contraires à nos opinions car il les juge d'emblée trop improbables. Le cerveau agit alors comme un filtre : il ne retient que ce qui va dans le sens de l'opinion déjà formée et rejette tout le reste. Ces observations ont été faites en laboratoire, et nous étudions actuellement les contextes en « vie réelle » dans lesquels ce filtre pourrait se mettre en place. Nous regardons notamment comment des situations anxiogènes pourraient le déclencher. Ce travail est indispensable pour comprendre comment certains individus passent d'un état de doute à une certitude absolue, par exemple quand ils se mettent à adhérer à des thèses farfelues ou tombent dans le complotisme. En comprenant les situations qui déclenchent l'apparition de ce filtre, il deviendra peut-être possible de mettre au point des thérapies cognitivo-comportementales, qui améliorent les schémas de pensée et les comportements, pour l'éviter.

↳ A. Salvador et al. *Nat Commun.*, 17 janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41467-021-27876-3

OUI

Je crois à l'importance de la lutte contre la désinformation et nous développons d'ailleurs des outils qui vont dans ce sens à l'Inserm.

Avec la série *Canal Détox*, nous publions des articles pour déconstruire des fausses infos sur des sujets d'actualité propices à des rumeurs : le jeûne en cas de cancer, le collagène pour rajeunir sa peau ou ses articulations... Il est d'important d'effectuer ce travail pour contrebalancer des mensonges largement diffusés sur Internet ou dans les médias, surtout s'ils représentent une menace pour la santé des individus. Une centaine de chercheurs Inserm se sont portés volontaires pour mettre leur expertise à disposition et contribuer à cette tâche. Il n'est pas toujours facile d'évaluer l'efficacité de notre démarche et du *debunking* en général, mais nous pensons qu'un public ouvert aux échanges et curieux sera sensible à une information sourcée et de qualité. En revanche, **il sera difficile de convaincre des personnes qui rejettent la science en bloc ou ont des idées complotistes car elles nient d'emblée tout message officiel. Pour prévenir ces dérives, un travail de fond est nécessaire afin de développer l'esprit critique dès le stade de l'école.** Il faut aussi réussir à aller à la rencontre d'un public moins intéressé par la science. Pour cela, nous déclinons nos articles sous des formats variés : bandes dessinées, vidéos diffusées sur Instagram, ou encore grâce à des partenariats, par exemple avec Thibsciences, un docteur en santé public vulgarisateur de science sur les réseaux sociaux. L'Inserm a été précurseur dans la démarche de *fact-checking* mais beaucoup d'autres acteurs publics ou privés s'y sont mis, associant scientifiques et journalistes. Tous ensemble, nous allons progressivement gagner en efficacité.

↳ Collectif. *Fake news santé*, Inserm/Le Cherche midi, 2021

ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Une charte internationale pour optimiser le recours aux volontaires sains

Mise en place par l'Inserm en 2022, l'initiative internationale VolREthics (pour Volontaires en recherche et éthique) s'interroge sur la participation des volontaires sains à la recherche biomédicale. Elle vient d'annoncer dans la revue *The Lancet* la publication d'une charte internationale destinée à les protéger. François Bompert, membre du Comité éthique de l'Inserm, et Meriem Karkar, chargée de mission à l'institut thématique Technologies pour la santé, reviennent sur ce texte.

En quoi une personne non malade est-elle vulnérable ?

F. B. : Les volontaires sains peuvent être exploités ou subir des événements indésirables quand ils participent à un essai clinique interventionnel. Contrairement aux patients, ils n'attendent aucun bénéfice pour leur santé, subissent des conditions très contraignantes et reçoivent une compensation financière. Aux États-Unis ou en Inde, certains enchaînent les protocoles pour boucler les fins de mois ou payer leurs études. Leur inscription sur un registre national, pour éviter les participations simultanées ou trop rapprochées, est obligatoire en France depuis 1988 : une exception dans le monde, car les textes qui encadrent les essais cliniques ignorent le plus souvent les participants non malades.

Meriem Karkar : Seuls le Royaume-Uni (2013) et la Malaisie (2021) ont plus récemment créé un tel registre. Et la France est le seul pays à prévoir une indemnisation maximale. Ce plafond – 6 000 euros par an – évite la professionnalisation et l'exploitation induite des volontaires sains.

Comment avez-vous travaillé sur cette charte ?

F. B. : Nous avons constitué un réseau de 150 personnes de presque tous les continents, afin de porter la parole des volontaires sains, car aucune organisation ne les représente. À partir d'expériences vécues, nous avons ensemble identifié les différences entre patients et volontaires dans la recherche et résumé dans la charte les bonnes pratiques à suivre.

M. K. : Ce texte, disponible en français, anglais, espagnol et portugais, et bientôt traduit en hindi, en bengali et en chinois, est surtout destiné à orienter les décideurs politiques dans les futures réglementations sur les volontaires sains. Il concerne cependant aussi les volontaires eux-mêmes, les promoteurs universitaires, les professionnels de santé et toutes les personnes qui travaillent dans l'organisation d'études cliniques, notamment les comités d'éthique. Il est essentiel que les chercheurs, les sociétés pharmaceutiques et le grand public prennent conscience du statut particulier des volontaires sains pour garantir l'éthique de la recherche ainsi que la fiabilité des résultats en évitant la sur-participation.

Quels sont les principes essentiels de cette charte ?

M. K. : Le texte détaille quinze droits spécifiques aux volontaires sains, fondés sur un nouveau cadre éthique. Des mécanismes supplémentaires de surveillance doivent être instaurés pour veiller à la sécurité et au bien-être de ces personnes vulnérables. Afin d'éviter les risques d'exploitation, il faut aussi améliorer le recrutement et le recueil du consentement, offrir une compensation équitable pour leur participa-



François Bompert

membre du Comité éthique de l'Inserm,
président du comité d'accès de l'initiative
Médicaments pour les maladies négligées (DNDi)

Meriem Karkar

chargée de mission Éthique
de la recherche médicale



tion et prévoir une indemnisation en cas de préjudice lié à la recherche.

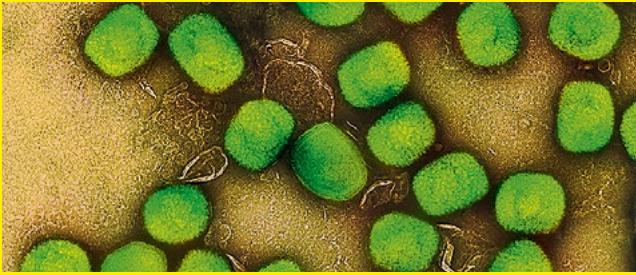
F. B. : L'ambition à terme est d'optimiser le recours aux volontaires sains : réduire leur nombre, raffiner les méthodologies afin d'éviter les contraintes inutiles et remplacer, si possible, les études avec volontaires par d'autres méthodes. Les autorités réglementaires pourraient par exemple accepter que certains contrôles de produits pharmaceutiques reposent sur des modélisations plutôt que sur des essais impliquant des personnes saines. Une évolution que nous appelons de nos vœux.

Propos recueillis par Annie Metais

Consulter la charte :

inserm.fr/ethique/volrethics

J. A. Fischer et al. *The Lancet*, 17 août 2024 ;
doi : 10.1016/S0140-6736(24)01480-6



© NIAID

MPOX L'ANRS MIE mobilisée

L'ANRS Maladies infectieuses émergentes est l'agence autonome (MIE) de l'Inserm qui anime, coordonne et finance la recherche sur le VIH/sida, les hépatites virales, les infections sexuellement transmissibles, la tuberculose et les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes. Elle prépare la réponse aux enjeux scientifiques posés par ces

maladies et son déploiement en temps de crise. Quels sont les risques que la mpox se diffuse à nouveau dans le monde, deux ans après l'épidémie qui avait causé la mort de 140 personnes et provoqué quelque 90 000 cas dans plus de 75 pays ? C'est sur cette question que les chercheurs de l'ANRS MIE continuent de se pencher alors que l'Organisation mondiale de la santé a décrété, le 14 août dernier, que l'épidémie en cours dans plus d'une dizaine de pays africains constituait une urgence de santé publique de portée internationale. Depuis, l'Agence assure

une veille scientifique à une fréquence hebdomadaire afin de fournir des outils efficaces aux autorités publiques, aux associations de patients, ainsi qu'à la communauté médicale. Cet outil est disponible en accès libre. L'ANRS MIE a également mis en place une animation scientifique pour assurer la bonne circulation de l'information et favoriser la communication entre les chercheurs et les autorités françaises et identifier les questions de recherche. Elle participe par ailleurs à des actions de coordination européennes et internationales. Enfin, elle diffuse l'information scientifique auprès des médias et du grand public pour mieux comprendre l'évolution de l'épidémie et lutter contre la désinformation.

En savoir plus :

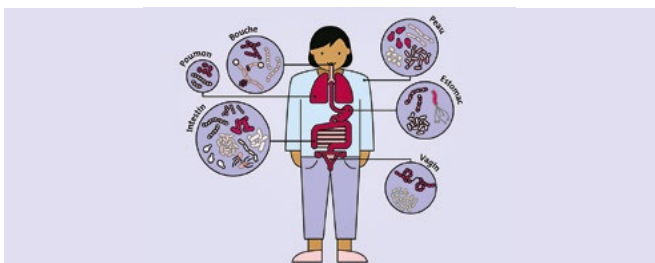
ansr.fr/fr/Cellules-Emergence/cellule-emergence-mpox-rdc-2023

Recherche clinique Les CIC ont 30 ans

Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des structures implantées au sein des centres hospitaliers et dédiées à l'expérimentation thérapeutique et à la recherche clinique sur l'humain. Créés il y a 30 ans par l'Inserm, ils ont pour particularité d'être partagés entre recherche et clinique. Le modèle des CIC est régulièrement actualisé pour tenir compte des évolutions réglementaires, technologiques, organisationnelles et économiques de la recherche en santé. En 2025, le colloque annuel du comité pour l'histoire de l'Inserm portera sur la recherche clinique et sera ouvert à tous.

En savoir plus sur les CIC :

inserm.fr/sur-les-centres-d-investigation-clinique-CIC



© Flare Avram

C'EST EN LIGNE NoticeInfobox

L'écriture des notices d'information et des formulaires de consentement est un vrai casse-tête pour les investigateurs et les cliniciens, et plus particulièrement lorsqu'ils s'adressent à des enfants ou à des personnes ayant un déclin cognitif et cela dans un contexte réglementaire en mouvance perpétuelle. Pour pallier cette difficulté, l'Inserm a développé un outil baptisé NoticeInfobox. Le générateur de notices d'information et de formulaires de consentement dans le cadre d'une recherche clinique est désormais en ligne et mis à la disposition des investigateurs.

Utiliser l'application : noticeinfobox.inserm.fr

Communication L'Inserm s'affiche

Si les *fake news* sont aussi populaires et circulent si vite, c'est justement parce qu'elles sont divertissantes ! C'est pour y répondre que l'Inserm, depuis 2018, continue à faire vivre Canal Détox, sa série qui vise à distinguer le vrai du faux et à valoriser la parole scientifique. L'Institut voit encore plus grand pour cette rentrée avec une campagne d'affichage dans les métros parisiens, les grandes gares de France et les pharmacies. La campagne se poursuivra en vidéos sur les réseaux sociaux

et les chaînes de télévision. À suivre !

Retrouvez la campagne :

presse.inserm.fr/le-canal-detox



Rubrique réalisée par
Marie-Charlotte Ferran

LIVRE

LE MONDE EN MINIATURE. SOCIABILITÉS EN RÉSIDENCE INTERNATIONALE



mars 2024, Éditions de l'EHESS, coll. « En temps & lieux », 358 p., 24 €

Les expériences de séjour à l'étranger dans des résidences étudiantes internationales font souvent rêver. La sociologue Marion Ink, elle-même étudiante à l'époque, s'est immergée dans le quotidien de trois maisons internationales. La chercheuse Inserm offre dans *Le monde en miniature* une lecture politique des relations sociales, où les expériences individuelles révèlent toute la diversité et la complexité des pratiques et des interactions de notre monde.



Marion Ink
unité 1276 Inserm, Centre d'étude
des mouvements sociaux

Comment est né cet ouvrage ?

Marion Ink : Dans le cadre de ma thèse, soutenue en 2018, je me suis intéressée aux résidences universitaires internationales. Comment y vivent ensemble des étudiants de différentes nationalités et cultures ? Quels sont les types de relations et de sociabilités qui s'y développent ? Perdurent-elles dans le temps ? Imaginées dans le mouvement pacifiste de l'entre-deux-guerres, ces résidences ont en effet pour vocation de rassembler dans un même lieu des jeunes du monde entier. Hier comme aujourd'hui, elles ont pour ambition de contribuer à la construction d'un monde

pacifiste. Pour observer ces microsociétés et comprendre ce qui s'y joue, je me suis immergée dans trois grandes résidences universitaires en France, au Canada et aux États-Unis.

Et qu'avez-vous observé au cours de cette immersion ?

M. I. : Avant toute chose, les résidences universitaires sont bien plus que de simples lieux de logement. Vivre tous les jours en présence d'étrangers dans un espace restreint ne va évidemment pas de soi, et les échanges et le développement de relations affinitaires encore moins. Les malentendus sont fréquents et la proximité peut produire des tensions. Dans de nombreux cas, pour pallier ces difficultés, la tentation est grande d'un repli autour d'une culture, d'une langue ou d'une identité commune. Ce qui m'a particulièrement intéressée, c'est la manière dont ces institutions, notamment via leurs personnels administratifs qui gèrent au quotidien la vie des étudiants, composent entre cette réalité et l'idéologie internationaliste qu'elles affichent.

C'est ce point qui surprend le plus à la lecture de votre livre...

M. I. : En effet, à l'exception du Canada où les résidences répondent davantage à un besoin pragmatique de logement pour les jeunes étrangers, les terrains sont relativement similaires par la population et les conditions de vie. Mais les différences

se jouent sur ce que j'appelle les « ingénieries institutionnelles » et leur influence sur les résidents eux-mêmes. Commençons par les États-Unis : l'institution y « impose » l'idéologie internationaliste via des personnels rémunérés pour gérer la vie étudiante. Il y a une injonction à créer des liens internationaux et les conflits sont totalement niés. Au contraire, à la Cité internationale à Paris, l'établissement n'interfère pas sur les relations entre les résidents et les incite à s'approprier l'idéologie internationaliste par eux-mêmes, en favorisant l'autogestion. Ce qui est passionnant, c'est la façon dont ces différentes politiques institutionnelles ont des répercussions très fortes sur les relations interpersonnelles.

La question de l'observation est ainsi centrale dans votre démarche !

M. I. : En effet, après ma thèse et la publication de ce livre, j'ai décidé d'approfondir ce qui n'était qu'un point méthodologique : l'observation au prisme du handicap visuel, étant moi-même concernée. Je mène aujourd'hui des enquêtes pour comprendre notamment ce que le handicap nous apprend des institutions scientifiques. Bref, je continue d'observer le monde en grandeur nature !

**Propos recueillis par
Marie-Charlotte Ferran**



FÊTE DE LA SCIENCE 2024

OCÉAN DE SAVOIRS

Gratuite et ouverte à tous, l'édition 2024 de la Fête de la science, événement phare qui célèbre le partage des sciences, aura pour thème « Océan de savoirs ». Qui d'autre qu'Éric Gilson, directeur de l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement et Grand Prix Inserm 2019, pour être l'ambassadeur de l'Inserm ? Ce chercheur a en effet étudié le secret de longévité chez les coraux ! Coordonné par le ministère de la Recherche, l'événement Science en direct mettra cette année encore à l'honneur les scientifiques des organismes de recherche français et sera exceptionnellement délocalisé au Quartz à Brest. Les laboratoires Inserm brestois iront à la rencontre du public afin d'expliquer leurs

recherches au travers d'ateliers pédago-ludiques.

Au programme : le laboratoire Génétique, génomique fonctionnelle et biotechnologies proposera des animations dont un atelier d'extraction de l'ADN de fruits ; le Laboratoire de traitement de l'information médicale abordera l'IA au service de la recherche, mais aussi un programme pour comprendre et améliorer la motricité des enfants en situation de handicap ; enfin, le laboratoire Lymphocytes B, auto-immunité et immunothérapie fera plonger le public dans l'univers fascinant du système immunitaire pour explorer des cellules fluorescentes et des organes imprimés en 3D !

4-14 octobre 2024

Programme complet :
> fetedelascience.fr

SÉRIE

ADDIKTION



Dans ce podcast consacré aux addictions, le psychiatre Laurent Karila, membre du laboratoire Inserm Trajectoires développementales et psychiatrie fait, pour cette troisième saison, entendre uniquement des femmes, anonymes ou personnalités publiques, ayant connu de près l'addiction ou d'anciennes addictés qui s'en sont sorties. Sont abordées sans tabou les addictions à l'alcool, au cannabis, au sexe, à la cocaïne, au jeu, au smartphone, aux médicaments ou encore au sport... Le plaisir qui devient souffrance, ses démons, ses tabous, le déni, la honte, la culpabilité, la perte de contrôle et de liberté... des sujets essentiels traités avec sérieux et bienveillance.

Écouter la série :

> Spotify, Deezer, Apple Podcast...

Centre de recherche cardiovasculaire de Paris, qui évoquera ses recherches sur les origines génétiques de maladies cardiovasculaires touchant les femmes, et Armelle Rancillac, chercheuse en neurosciences au Centre interdisciplinaire de recherche en biologie et spécialiste du sommeil. L'Institut proposera également des ateliers jeunesse avec des illustratrices qui ont collaboré à des projets de BD Inserm, des jeux de rôles pour débattre de questions science-société d'actualité, un stand de jeux vidéo avec un nouveau jeu en réalité virtuelle et des expositions.

30 octobre - 3 novembre 2024

Cité des congrès, Nantes
Billetterie, programme :

> utopiales.org

COMPTE INSTA

@TOUTSURLAMEMOIRE



FESTIVAL

LES UTOPIALES

Les Utopiales, festival international de science-fiction, ouvre les imaginaires et les horizons à la croisée des sciences, de la littérature, du cinéma, de la bande dessinée, des mangas et des jeux. L'Inserm sera à nouveau partenaire de cet événement nantais et proposera un programme riche et varié ! Une dizaine de tables rondes autour des chercheuses et chercheurs de l'Institut seront proposées dont une rencontre avec Nabila Bouatia-Naji, directrice de recherche Inserm au

Au sport, un choc à la tête à des répercussions sur la mémoire : vrai ou faux ? « Ultracrépitarianisme » : que signifie ce mot à la prononciation complexe ? Notre mémoire est-elle liée à des stéréotypes genrés ? Autant de questions passionnantes auxquelles répondent les chercheurs de l'Observatoire B2V des mémoires sur leur compte Instagram. Un compte à ne pas oublier !

Suivre le compte :

> @toutsurlamemoire





EXPOSITION LA SANTÉ DANS NOTRE ASSIETTE

La nutrition occupe une place de plus en plus centrale dans le domaine de la santé publique. Fort de ce constat, l'Inserm propose une exposition sous forme de panneaux mis à la disposition des structures qui accueillent du public pour faire le point sur les liens entre nutrition et santé et montrer l'importance de la politique de santé en la matière. Ludique et accessible, l'exposition *La santé dans notre assiette* devrait toucher sa cible.

➔ L'exposition présente une mine d'informations de façon ludique et accessible.

Ce qui frappe avant tout dans l'exposition, c'est la richesse des informations et le dynamisme des visuels réalisés par Julia Sugier, graphiste et motion designeuse. « *Ce travail a été pour moi une opportunité de traduire graphiquement des idées et des concepts pour les rendre accessibles à tous* », raconte-t-elle.

Au-delà de son esthétique, l'exposition s'inscrit dans une démarche de longue haleine de l'Inserm, qui cherche à valoriser l'utilité des recherches menées dans ses laboratoires et leur bénéfice quotidien pour la santé de tous. L'Institut s'est donc naturellement tourné vers l'Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Cress-Eren), et en particulier vers sa directrice Mathilde Touvier, référente scientifique de l'exposition. Cette épidémiologiste, qui a reçu le prix Recherche Inserm en 2019, est spécialiste de l'impact de la nourriture industrielle sur la santé, un thème central de l'exposition. Le parcours commence par tenter de déterminer ce qu'est une alimentation saine. Une définition pas si évidente, qui a fait l'objet de nombreux travaux. Certains s'appuient sur l'étude de santé publique Esteban, qui cherche à mieux comprendre comment s'alimente la population

française et dont les résultats ont permis d'étayer des décisions de santé publique. La section suivante a pour objet la nutrition comme garantie de notre santé et propose ainsi des données chiffrées sur l'alimentation et les maladies à travers le monde, avec un zoom sur les liens entre nutrition et cancers.

Après ces constats, l'exposition s'interroge sur comment améliorer son comportement alimentaire. Place ici à une présentation des étiquetages et des classifications, notamment du Nutri-Score. L'exposition s'intéresse également aux déterminants de la nutrition, qu'ils soient individuels (physiologie, génétique, psychologie), collectifs (sensibilité au marketing, environnement) ou encore culturels. En effet, pour Mathilde Touvier, qui en a fait son combat : « *L'alimentation représente un marqueur-clé des inégalités sociales de santé.* »

La quatrième section de l'exposition fait ainsi le point sur le lien entre la recherche et les politiques de santé publique. Elle présente dans un premier temps NutriNet-Santé, une étude de cohorte menée par le Cress-Eren, dont l'objectif est

de mieux évaluer les relations entre la santé et la nutrition grâce à la participation de 178 000 internautes qui répondent régulièrement à des questionnaires et qui constitue un exemple d'engagement citoyen. Dans le même registre, l'initiative citoyenne européenne Pro-Nutri-Score, lancée par des associations de consommateurs en vue de rendre obligatoire l'apposition d'un logo comme le Nutri-Score sur les produits alimentaires, est mise en lumière.

Enfin, pour Samia Sayah, responsable du service des événements à l'Inserm qui a coordonné le projet, la dernière partie de l'exposition s'inscrit dans la lignée de l'engagement de l'Inserm contre les fausses informations. « *Le domaine de l'alimentation est particulièrement propice aux fake news*, explique-t-elle. *Espérons que cette exposition contribuera à démêler le vrai du faux, au service de la santé de nos concitoyens et concitoyennes !* »

Marie-Charlotte Ferran

➔ **Nutri-Score.** Système d'étiquetage nutritionnel à cinq niveaux, allant de A à E et du vert au rouge, placé sur le devant des emballages alimentaires, établi en fonction de la valeur nutritionnelle des produits

Pour en savoir plus :

Le magazine de l'Inserm n° 47, Grand Angle
« Alimentation. Que mangerons-nous en 2050 ? » p.24-35



© Inserm/Julia Sugier

Pour réserver l'exposition :
evenementiel@inserm.fr

REPORTAGE

VOTRE SOMMEIL
EN FORME OLYMPIQUE

© 17 Juin Média / France Télévisions

Un test de vigilance mesure la capacité d'une personne à se maintenir éveillée dans des conditions propices à l'endormissement

Dormir est une activité indispensable à notre santé. Le manque de sommeil impacte d'ailleurs notre santé, physique et psychologique, en favorisant l'apparition d'hypertension, de surpoids, et de dépression. Alors, que faire pour bénéficier d'un sommeil de qualité ? L'alimentation, l'heure du coucher, le sport, les somnifères, l'écoute de musique, ou encore les micro-siestes, découvrez comment ces éléments influencent nos nuits ! Dans ce reportage, vous suivrez également le quotidien de plusieurs personnes qui changent leurs habitudes de vie afin de mieux dormir, tout en se préparant ensemble à réaliser un défi sportif sous la houlette de scientifiques dont Claude Gronfier, chronobiologiste Inserm au Centre de recherche en neurosciences de Lyon.

Voir le reportage en replay :

> <https://www.france.tv/france-5/prenez-soin-de-vous/5852757-votre-sommeil-en-forme-olympique.html#section-about>

PODCAST

COMMENT VIT-ON
DANS LA VILLE LA PLUS
HAUTE DU MONDE ?

Connaissez-vous la spécificité de la ville péruvienne La Rinconada ? Située au cœur de la Cordillère des Andes, elle s'élève à plus de



La Rinconada, Pérou

© E.Michael James/Adobe Stock

5 000 mètres d'altitude ! Alors qu'à cette altitude l'air contient moitié moins d'oxygène qu'en plaine, 50 000 personnes y habitent à l'année. L'équipe de recherche de l'Expédition 5300, dirigée par Samuel Vergès, directeur de recherche Inserm au laboratoire Hypoxie physiopathologie, s'est intéressée aux conséquences de ce manque chronique d'oxygène pour la santé des habitants, et plus particulièrement des enfants. Dans cet épisode de la série « Sixième Science », découvrez comment l'organisme s'adapte à cet environnement extrême.

Écouter le podcast :

> https://www.sciencesetavenir.fr/decouvrir/podcast-sixieme-science-episode-141-comment-vit-on-dans-la-ville-la-plus-haute-du-monde_178331

ÉVÈNEMENT

NUIT DES
CHERCHEUR.E.S

La Nuit des chercheur.e.s est une invitation à échanger avec des scientifiques de tous horizons dans des centaines de villes d'Europe, dont 14 en France. Toujours décalé, insolite et inattendu, l'évènement permet de rencontrer les scientifiques dans une ambiance festive à travers divers dispositifs d'animation innovants. Cette année, le thème est « Hors-piste » ! L'occasion de valoriser des thématiques de recherche habituellement peu présentes et d'en découvrir de nouvelles

PAROLES DE
CHERCHEURS

FANNY JAULIN

Fanny Jaulin dirige depuis dix ans un laboratoire au sein de l'Institut Gustave-Roussy (unité 1279 Inserm/Université Paris-Saclay/Gustave-Roussy). Avec son équipe, elle a découvert un nouveau mode de migration des cellules cancéreuses. Découvrez son parcours dans un nouvel épisode de la série « Paroles de chercheurs ». Elle revient sur sa passion pour la biologie mais aussi l'importance du travail collectif et interdisciplinaire.

Voir la vidéo sur :

> la chaîne YouTube de l'Inserm

SAVE THE DATE

POP & PSY

Le premier festival pop dédié à la santé mentale a pour objectifs de dépoussiérer les idées reçues sur les troubles psychiques, d'éduquer avec une approche scientifique et ludique, de déstigmatiser, de libérer la parole et enfin de favoriser l'inclusion des personnes concernées. Pop & Psy sera l'occasion pour le public de découvrir PropSy, le programme d'envergure sur la recherche en psychiatrie copiloté par l'Inserm et le CNRS.

11 - 12 octobre 2024

Ground Control, Paris
Entrée libre et gratuite
Programme complet :
> popetpsy.fr



- 27 septembre 2024 à Albi, Angers, Besançon, Brest, Dijon, Limoges, Nîmes et Pau
- 4 octobre 2024 à Saint-Denis de La Réunion, Saint-Étienne et Toulouse
> nuitdeschercheurs-france.eu



© Benoît Cabonard

À LA UNE

Les magnifiques

Quand des chercheurs dialoguent avec des écrivains

Ouvrage collectif

mai 2024, Flammarion, 192 p., 17 €

Huit chercheurs et huit auteurs. Huit rencontres pour découvrir des hommes et des femmes qui luttent chaque jour contre les cancers. Huit textes qui abordent leurs questionnements, mais aussi leur engagement et leur créativité, intimement liés à leurs travaux. À travers ces récits se dévoile la dimension plurielle et sensible de la recherche menée par ces passionnés. Plusieurs lauréats des Prix Inserm sont à l'honneur : Caroline Robert, Michel Sadelain ou encore Olivier Delattre... Les droits d'auteur du livre sont reversés à la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.



la découverte d'un chemin d'exploration tranquille vers sa propre excellence.



Lutter contre l'infertilité

Samir Hamamah, Salomé Berlioux

juin 2024, Éditions de l'Aube, coll. « Mondes en cours », 208 p., 23 €

L'infertilité tient une place paradoxale dans le débat public. Peu de sujets ont autant d'implications à la fois individuelles et collectives dans la société. Salomé Berlioux, entrepreneuse sociale et essayiste, et Samir Hamamah, chercheur dans l'unité Inserm Développement embryonnaire précoce humain et pluripotence, appellent à une approche systématique de politique publique : une stratégie nationale de prévention et de recherche sur l'infertilité.



Une brève histoire de la toxine botulinique

Laurent Tatu

juin 2024, Georg éditeur, 123 p., 10 €

Le botulisme est une maladie infectieuse non contagieuse provoquée par la bactérie *Clostridium botulinum*. Comme de nombreuses pathologies bactériennes, il n'a commencé à être réellement compris qu'à partir de la fin du XIX^e siècle avec la naissance des sciences nouvelles comme la microbiologie ou l'immunologie. Son histoire est celle, paradoxale, d'un poison qui possède des vertus thérapeutiques. L'auteur est neurologue au CHU de Besançon et rattaché au Laboratoire de recherches intégratives en neurosciences et psychologie cognitive (unité 1322 Inserm).

tendent de déployer des politiques publiques efficaces pour réduire la consommation d'alcool des Français, le secteur économique freine et bloque leur mise en place grâce à des stratégies de lobbying redoutables pour influencer les décideurs et les élus. En 10 questions, cet ouvrage collectif, auquel ont collaboré de nombreuses chercheuses et chercheurs de l'Inserm, fait le point sur l'ensemble des aspects du sujet et des mesures efficaces pour réduire la consommation.



Alcool

Santé, prévention, marketing et lobbying

Bernard Basset, Karine Gallopel-Morvan

mai 2024, Presses de l'EHESP, coll. « Débats Santé Social », 152 p., 13 €

Si les acteurs de la santé



Dans le cerveau des champions

Jean-Philippe Lachaux

juin 2024, Odile Jacob, 224 p., 19,90 €

Neurobiologiste et directeur de recherche Inserm au Centre de recherche en neurosciences de Lyon, Jean-Philippe Lachaux est spécialiste de l'attention. Que se passe-t-il dans le cerveau d'un champion au moment de réaliser une prouesse dont seuls quelques êtres humains sont capables ? Comment a-t-il pu se transformer, au fil du temps, pour être bon à ce point, à cet instant précis ? À partir des témoignages des meilleurs, éclairés par les neurosciences cognitives, le lecteur part à



Essayer pour soigner

Des formes de l'expérience éthique dans le soin

Léo Coutellec, Clément Tarantini

mai 2024, Erès,

coll. « Recherches en éthique appliquée », 136 p., 15 €

Face à la nécessité du soin en urgence et à l'imprévisible d'une crise sanitaire, la pratique de l'essai a fait irruption à l'hôpital. Avec pour appui une enquête sur trois thérapeutiques mises à l'épreuve au sein de divers services hospitaliers, la question centrale explorée dans cet ouvrage est : à partir de quelles logiques sociales, épistémiques et éthiques s'organisent et se déploient les processus décisionnels relatifs aux choix thérapeutiques dans un contexte de forte incertitude ? Les auteurs sont membres du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (unité 1018 Inserm).

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

#62
Septembre 2024

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
Rédacteurs en chef Lucile André, Yann Cornillier Première secrétaire de rédaction, cheffe de rubrique Marie-Charlotte Ferran Secrétaire de rédaction, rédactrice Annie Metais Ont collaboré à ce numéro Kheira Bettayeb, Alice Bomboy, Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Caroline Guignot, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Simon Pierrefixe, Aude Rambaud, Mia Rozenbaum, Manon Sanchez, 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 : Korsé (@akafekorse Impression Aubin Imprimeur N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) Dépôt légal Septembre 2024

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.

Gluten :

ami ou ennemi ?

30'
SANTÉ

Une émission de l'Inserm

**Mardi 19 novembre
à 20 h 30**

en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm

Maladie cœliaque, intolérance, allergie, hypersensibilité... Le gluten n'a pas la cote. Ces cinq dernières années, le « sans gluten » a connu une croissance de 20 % et réunit près de 12 millions de consommateurs réguliers en France. Mais qu'en est-il vraiment ? Le gluten est-il vraiment si difficile à digérer ? Faut-il arrêter de manger du gluten ? De quoi parle-t-on quand on parle d'intolérance ?

Avec :

- **Nadine Cerf-Bensussan**,
Grand Prix Inserm 2023,
directrice de recherche Inserm,
unité Inserm 1163/Université
Paris Cité, laboratoire Immunité
intestinale, Institut Imagine,
Paris ;
- **Cédric Agaësse**,
diététicien, unité 1153 Inserm/
INRAE/Université Sorbonne
Paris Nord/Université Paris
Cité, Équipe de recherche en
épidémiologie nutritionnelle,
Centre de recherche
épidémiologie et statistiques,
Villejuif ;
- **Marie-Françoise Samson**,
chercheuse INRAE,
UMR 1208, Ingénierie
des agropolymères et
technologies émergentes
(IATE), Centre de recherche
Occitanie-Montpellier,
Montpellier



Inserm

Les émissions 30 minutes santé sont
en replay sur la chaîne YouTube Inserm.

LES VOLONTAIRES,

LE PODCAST DE L'INSERM



**DÉCOUVREZ LA SÉRIE ET PARTEZ À LA RENCONTRE
DE CELLES ET CEUX QUI PARTICIPENT À LA RECHERCHE
EN SANTÉ DE L'INSERM**

**Une série orchestrée par Chandrou Koumar,
journaliste et docteur en neurosciences,
produite par MaisonK Prod**

Disponible sur toutes
les plateformes d'écoute

