RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Inserm
La science pour la santé
From science to health

le magazine

#51
NOVEMBRE 2021

Le nudge
Outil efficace ou effet de mode ?

Développement
Quand le toucher éveille au monde

Cannabis médical
Un écran de fumée ?



Santé gynécologique

La fin des tabous ?

OBJECTIF MARS

En partenariat avec l'Inserm

© Genius/Futuroscope

futuroscope

Le futuroscope recrute ses futurs astronautes !



Avec Objectif Mars, **découvrez si vous avez l'étoffe d'un astronaute.** Avant de partir en expédition, préparez-vous à travers des expériences participatives avant d'embarquer à bord d'un véhicule d'essai spatial. Spécialement conçue pour le Futuroscope, en collaboration avec l'Inserm et le CNES, **cette attraction est unique au monde.** Dans cette expérience en intérieur et en extérieur, vous affronterez les champs électromagnétiques et les éruptions solaires avec des vitesses de pointe jusqu'à 55 km/h. **Vous partirez à la conquête de l'espace dans le nouveau roller coaster familial : sensations fortes garanties !**

ÉDITO



Virginie Ringa
épidémiologiste au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) à Villejuif

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

Quand la recherche rencontre l'intime

Hormis des recherches sur les maladies particulièrement graves qui touchent spécifiquement les femmes, comme le cancer du sein, il semblerait qu'il existe une tache aveugle en matière de recherche en santé publique sur les problèmes de la sphère gynécologique. Malgré ce contexte défavorable, des recherches se développent, à l'instar des travaux menés sur les algies pelviennes — des douleurs trop souvent passées sous silence. Lorsque les lignes bougent, c'est parce que les femmes elles-mêmes se sont approprié le combat, comme celui mené contre l'endométriose, une maladie dont on parlait encore très peu il y a 10 ans. Si des recherches sont désormais menées activement sur ce sujet, c'est suite à la libération de la parole des femmes qui en souffrent. Les lignes bougent aussi via des chemins détournés : les travaux menés sur le dépistage du cancer du col de l'utérus ont été abordés via le prisme des inégalités sociales de santé, par exemple. Ce manque flagrant de travaux autour de ce qui touche à la sphère gynécologique pose de nombreuses questions, dont les réponses sont sans doute multiples et complexes. Reste que les choses changent, indéniablement. Le paysage démographique de la prise en charge gynécologique est marqué par une féminisation des médecins généralistes et l'arrivée des sages-femmes ; leur implication dans des travaux de recherche via leur formation universitaire contribuera certainement à faire évoluer l'approche courante de la santé des femmes. On est cependant en droit d'espérer que la recherche n'attendra pas, pour lancer une enquête approfondie sur le syndrome prémenstruel ou le syndrome des ovaires polykystiques, que les femmes soient à tous les postes de pouvoir !

SOMMAIRE

4 **À LA UNE**
Santé publique Le nudge : outil efficace ou effet de mode ?

6 **ACTUALITÉS**
C'EST FONDAMENTAL
Santé mentale De la désynchronisation à la dépression
Alzheimer Lumière sur un canal coupable
Paralysie cérébrale Une hormone pour doper les muscle

12 **C'EST NOTRE SANTÉ**
Pesticides Et maintenant, que fait-on ?

16 **C'EST POUR DEMAIN**
Maladies articulaires Bientôt de nouvelles techniques pour « voir » l'arthrose

19 **C'EST AILLEURS**
Royaume-Uni/Fibromyalgie De nouveaux indices sur la piste de l'auto-immunité

20 **TÊTES CHERCHEUSES À L'HONNEUR**
Denis Vivien Toutes les routes mènent au cerveau

22 **L'INSTANT OÙ**
Sylvia Cohen-Kaminsky « J'ai embrassé une nouvelle discipline »

23 **PREMIER SUCCÈS**
Nicolas Gaudenzio Sensibilité et immunité : un couple terrible

36 **REPORTAGE**
Développement Quand le toucher éveille au monde

40 **ENTREPRENDRE**
Healshape Imprimer pour régénérer

42 **OPINIONS**
Cannabis médical Un écran de fumée ?

44 **VIE DE L'INSERM**
Parité et égalité professionnelle De la déclaration d'intention aux premières actions

46 **BLOC-NOTES**
Livre Fake news santé
Expo Les vaccins, à quoi ça sert ?

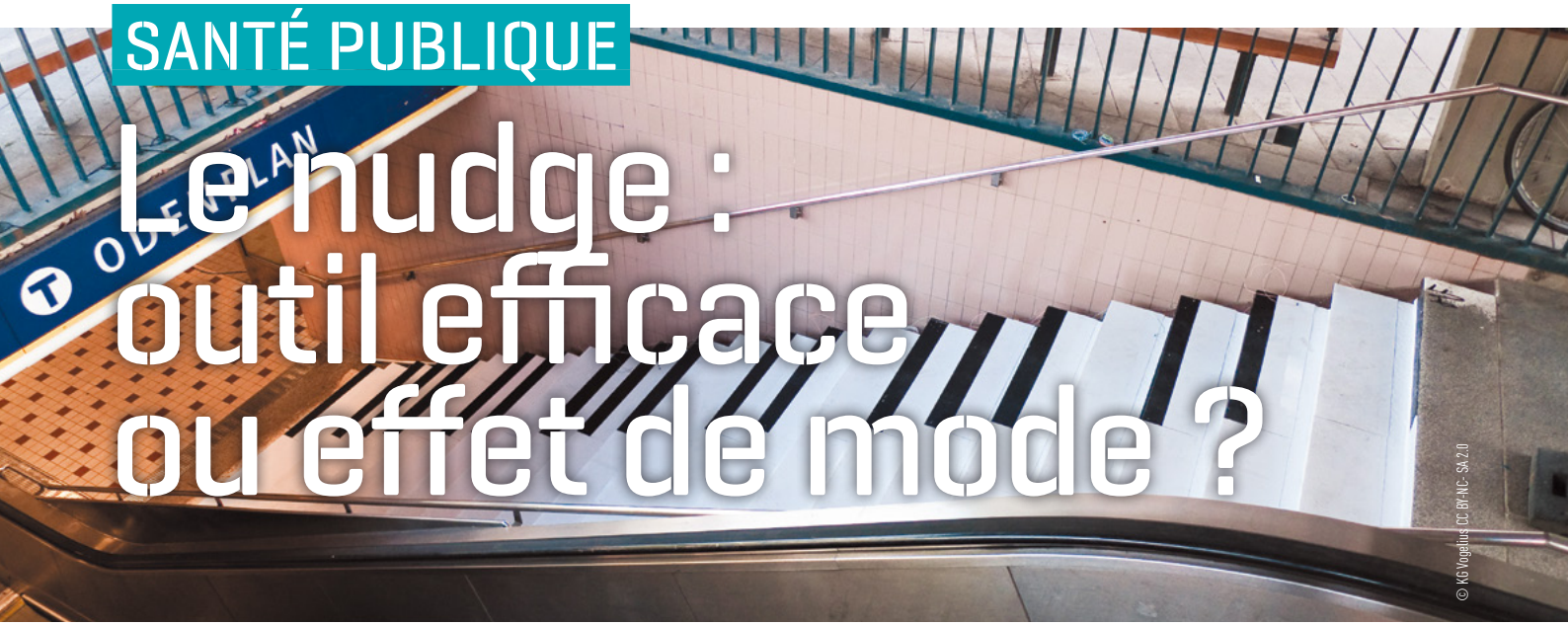
GRAND ANGLE



SANTÉ GYNÉCOLOGIQUE
La fin des tabous ?

SANTÉ PUBLIQUE

Le nudge : outil efficace ou effet de mode ?



© KG Vogelius CC BY NC- SA 2.0

Les nudges, ces outils de « suggestion » disposés dans notre environnement, sont supposés nous aider à faire les bons choix, pour notre propre intérêt ou celui de la société. Les pouvoirs publics y voient un outil très commode pour faire évoluer nos comportements, notamment en matière de santé publique. Pour autant, leur efficacité à long terme n'est pas clairement démontrée, et leur utilisation pose des questions d'ordre éthique.

La mode est aux nudges. Ils sont partout : dans les gares, à la cafétéria, sur les autoroutes. Mais qu'est-ce qu'un nudge ? Cet anglicisme désigne un outil conçu pour modifier nos comportements au quotidien, sous la forme d'une incitation discrète. Il se traduit littéralement par « coup de coude » – ou plutôt « coup de pouce » – en français. « *Le nudge correspond à une manière d'organiser l'environnement des individus, en se fondant sur ce que l'on sait en psychologie humaine. Il est fait pour faciliter la prise de décisions peu intuitives, ou difficiles à prendre* », explique **Coralie Chevallier**, chercheuse Inserm en sciences cognitives et comportementales à l'École normale supérieure à Paris. En effet, loin d'être rationnels, « *la plupart de nos choix sont en réalité influencés par nos émotions immédiates, notre expérience passée, ou encore les normes sociales en vigueur* ». C'est donc pour nous aider à faire le meilleur choix, sans contrainte, que l'on a recours aux nudges. Les escaliers relookés en touches de piano dans le métro de Stockholm, qui invitent les usagers à délaisser les escalators pour pratiquer un peu d'activité physique, l'étiquetage alimentaire identifiant les produits moins gras et sucrés, ou encore les marquages au sol de distanciation physique dans les lieux publics : les nudges sont autant de signaux destinés à modifier nos habitudes, sans nécessiter un niveau d'attention élevé et prolongé de notre part.

Coralie Chevallier :
unité 960 Inserm/École normale supérieure – PSL

Patricia Gurviez :
UMR 782 INRAE/AgroParisTech/Université Paris-Saclay, SayFood

Un couteau suisse pour les politiques publiques ?

La simplicité de ces outils, associée au coût apparemment faible de leur mise en place, suscite l'engouement de nos dirigeants. La sécurité routière, la protection de l'environnement ou encore la lutte contre les incivilités sont autant de domaines où les nudges sont couramment utilisés – sans que nous en ayons nécessairement conscience. En santé publique, les actions de prévention ont montré leurs limites pour lutter contre le manque d'activité physique, les addictions ou encore les mauvaises habitudes alimentaires. Par exemple, « *la campagne qui promeut la consommation de cinq fruits et légumes par jour a commencé en 2001*, déclare **Patricia Gurviez**, chercheuse à l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) et professeure en marketing à AgroParisTech. *Mais vingt ans plus tard, les Français ne mangent guère plus de ces aliments.* » L'enquête du Centre de recherche pour l'étude et l'observation des conditions de vie sur les comportements alimentaires en France en 2019, publiée en début d'année, montre en effet que depuis 2010, la consommation quotidienne moyenne de fruits (hors jus) et de légumes (hors soupes) chez les adultes a seulement augmenté de 20 et 5 grammes respectivement. Alors, serait-on « désensibilisés » au marketing nutritionnel ?



© R Kneschke/Adobe Stock

L'effet nudge semble être une piste intéressante pour encourager les enfants à manger plus de fruits à la cantine.

Afin de changer d'angle d'attaque pour changer les comportements alimentaires, des nudges ont été mis en place dans les établissements de restauration collective. « *Mettre en avant les légumes, utiliser de petites assiettes pour donner l'impression d'une portion plus importante, prédécouper les fruits pour qu'ils soient mangés plus facilement, sont autant de nudges qui montrent un certain impact* », poursuit Patricia Gurviez. Pourtant, en matière d'efficacité, tous les nudges ne se valent pas.

Une efficacité ambivalente

Une méta-analyse de 96 expérimentations conçues pour nous inciter à adopter une alimentation plus saine a été menée par Pierre Chandon, professeur de marketing à l'Institut européen d'administration des affaires de Fontainebleau. Elle montre que les nudges qui font appel à la réflexion des consommateurs, comme le Nutri-Score, sont moins efficaces que ceux qui touchent aux émotions – telles que les incitations au plaisir de manger. De même, les plus performants seraient ceux qui influencent immédiatement nos comportements, comme la réduction de la taille des portions et des contenants, sans recours à une information que nous aurions à traiter, évaluer et comprendre. Mais cette efficacité est difficile à maintenir dans le temps. « *Nous sommes des êtres d'habitude ; il est dur de nous faire changer* », souligne Patricia Gurviez. « *Une fois le mécanisme du nudge révélé, ou si on le fait simplement disparaître de l'espace public, ses effets se dissipent* », ajoute **Henri Bergeron**, sociologue à Sciences Po Paris et directeur de recherche au CNRS.

L'utilisation de nudges, particulièrement dans le domaine de la santé, soulève aussi son lot de problèmes éthiques. Certains l'accusent en effet d'être un dispositif paternaliste, infantilisant, qui cautionne une certaine forme de manipulation. Les nudges peuvent aussi être à l'origine d'un sentiment de culpabilité chez les personnes qui les contournent délibérément… et un nombre important de comportements ne donnent tout simplement aucune prise à ce type de dispositif. « *Beaucoup des facteurs qui expliquent les choix néfastes de certaines personnes vis-à-vis de leur santé sont liés à leur habitat, leur statut socioéconomique, leur profession,* poursuit le sociologue. *Les nudges n'ont pas d'impact sur les conditions sociales d'existence, comme le pouvoir d'achat. Fonder une politique de santé publique sur les nudges est un projet minimaliste, qui renonce de fait à transformer la société.* »

Pas la panacée, mais une utilité

« *Ne s'intéresser qu'aux nudges pour aborder les problèmes de santé publique est trop restrictif* », acquiesce Coralie Chevallier. Mais cet outil peut s'intégrer dans des programmes d'action ciblés, pour que les changements de comportement instantanés s'accompagnent d'une modification des attitudes en profondeur. « *C'est ainsi que fonctionne le marketing social, qui utilise les outils du marketing au profit du bien social* », déclare Patricia Gurviez, qui préside l'Institut du marketing social, une association de chercheurs et de responsables des secteurs privé et public dont le but est de mettre en avant cette discipline. Le marketing social pourrait porter ses fruits là où les nudges semblent impuissants, notamment dans la lutte contre les inégalités sociales en matière d'habitudes alimentaires et d'activité physique. « *Par exemple, le programme associatif Vivons en forme (VIF) a permis de faire baisser le taux d'obésité chez les enfants de plusieurs communes de France, grâce à des campagnes de marketing social* », précise-t-elle. Une étude transversale réalisée auprès de 6 802 enfants de six villes qui adhèrent au programme VIF (Beauvais, Meyzieu, Royan, Douchy-les-Mines, Saint-Quentin et Vitré) montre en effet qu'entre 2008 et 2015, la prévalence du surpoids et de l'obésité a diminué de 28,2 % chez les élèves de grande section de maternelle et de 19,1 % chez ceux de CM2, grâce à des formations, à un accompagnement familial, à des ateliers pratiques… « *Cette approche, qui peut certes intégrer des nudges, nécessite un travail de fond qui repose notamment sur l'observation, l'implication de tous les acteurs locaux – parents, élus, enseignants, éducateurs, personnels des cantines – ainsi que la réalisation d'entretiens et d'enquêtes sociologiques* », ajoute la chercheuse. Lutter contre les problèmes sanitaires auxquels est confrontée notre société requiert bien plus que des incitations ponctuelles. Sans prise en compte de tous les déterminants sociaux de la santé, pas de salut.

Simon Pierrefixe



© VIF

Affiche pédagogique diffusée par l'association VIF pour lutter contre le surpoids

Henri Bergeron :
UMR 7116 CNRS/Sciences Po, Centre de sociologie des organisations (CSO)

R. Cadario, P. Chandon. *Marketing Science*, 19 juillet 2019 ; doi : 10.1287/mksc.2018.1128

J. Vanhelst *et al. Pediatric Obes.*, 17 décembre 2020 ; doi : 10.1111/ijpo.12761

En savoir plus

Institut du marketing social : **institutdumarketingsocial.org**

Vivons en forme (VIF) : **vivonsenforme.org**

SANTÉ MENTALE

De la désynchronisation à la dépression

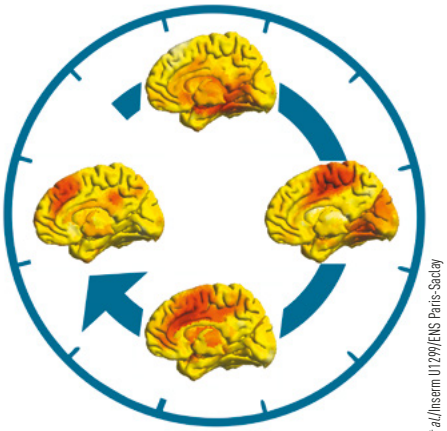


© Adobe Stock

La dépression n'est pas qu'une affaire de psychisme confronté aux soubresauts de l'histoire personnelle. En cas d'épisode dépressif, l'activité cérébrale impliquée dans la régulation émotionnelle est bouleversée, et sa dynamique désynchronisée. Or, ces anomalies peuvent surgir dès l'adolescence.

Perte de motivation et d'appétit, fatigue, manque d'estime et de confiance en soi, tristesse et souffrance psychique… les troubles dépressifs ont un fort retentissement sur la vie quotidienne, et ne sont pas à prendre à la légère. Ils représentent même le premier facteur de morbidité et d'incapacité dans le monde, selon l'Organisation mondiale de la santé. En France, on estime que près d'une personne sur cinq a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. Chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur (TDM), caractérisé par des épisodes dépressifs qui durent au moins 2 semaines, les premiers signes de la maladie surviennent souvent avant l'âge adulte. « *Nous avions déjà montré que certaines régions du cerveau étaient différentes sur le plan fonctionnel et anatomique chez des adolescents qui développent plus tard un trouble dépressif majeur. Ces caractéristiques permettraient même de prédire l'irruption de la maladie* », explique **Jean-Luc Martinot**, pédopsychiatre et directeur de recherche Inserm. Avec son équipe de l'École normale supérieure Paris-Saclay, il a étudié le cerveau d'adultes atteints de TDM, dont les premiers épisodes dépressifs étaient survenus au cours de l'adolescence. Les chercheurs ont mis en relation la sévérité et les types de symptômes éprouvés avec la variation (ou dynamique) de la fonction cérébrale dans le temps, grâce à un modèle mathématique innovant appelé « chronnectome ». Ce dernier identifie les régions du cerveau qui sont « couplées » – c'est-à-dire qui montrent une activité similaire de façon récurrente – à partir d'images prises par résonance magnétique fonctionnelle à l'état de repos. « *Les patients passent peu de temps dans l'IRM et ne doivent pas réaliser de tâche particulière pour que l'activité cérébrale puisse être mesurée. C'est facile et rapide, ce qui est adapté aux patients psychiatriques* », précise **Rocco Marchitelli**, ingénieur de recherche Inserm. Le chronnectome de ce groupe de patients dénotait, au cours du temps, une certaine « inflexibilité » du fonctionnement de cinq réseaux cérébraux, c'est-à-dire une capacité moindre à communiquer entre différentes régions. L'activité du réseau limbique[1], par exemple, était associée à la sévérité de la dépression, et son inflexibilité dynamique, à l'intensité de la tristesse éprouvée par le patient. Les altérations dynamiques du réseau fronto-pariétal[2], quant à elles, étaient associées à des pensées négatives, et à des symptômes physiques comme le manque de sommeil, d'appétit et de vitalité. « *Chez ces patients, c'est un peu comme si certains réseaux cérébraux manquaient de souplesse. Pour chaque symptôme, la dynamique de différents réseaux est impliquée. Dans ces conditions, il est très improbable qu'un biomarqueur unique puisse refléter l'hétérogénéité des symptômes de la maladie* », explique Jean-Luc Martinot. Mais nous savons maintenant que le TDM qui débute à l'adolescence comporte une synchronisation anormale des régions cérébrales impliquées dans le traitement et la régulation des émotions. L'équilibre dynamique entre ces réseaux pourrait donc constituer à terme une cible pour des interventions thérapeutiques qui viseraient à réguler l'état émotionnel.

Mia Rozenbaum



© R. Marchitelli, J.-L. Martinot, *et al.*/Inserm U1299/ENS Paris-Saclay

Chronnectome limbique en IRM fonctionnelle. La connectivité des régions cérébrales avec le réseau limbique varie spontanément selon des états récurrents (en rouge). Les participants déprimés effectuent le cycle moins vite que les participants contrôles.

[1] **Réseau limbique.** Ensemble de zones du cerveau connues pour jouer un rôle dans l'olfaction, la mémoire et la régulation des émotions

[2] **Réseau fronto-pariétal.** Réseau qui assure des fonctions extrêmement variées, telles que la planification, l'exécution de mouvements, la rotation mentale, l'attention spatiale et la mémoire de travail

Jean-Luc Martinot, Rocco Marchitelli :
unité 1000 Inserm/Université Paris-Sud 11, Neuroimagerie et psychiatrie

R. Marchitelli *et al. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.*, 26 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.bpsc.2021.05.003

SCHIZOPHRÉNIE

Dans le sillon des hallucinations auditives



© Mélanie Perret

Le sillon paracingulaire (en rouge) est une structure cérébrale impliquée dans la distinction entre imaginaire et réalité.

Dans le cerveau, il existe un système qui permet de distinguer les signaux tangibles qui proviennent de notre environnement, et les informations issues de notre imagination : c'est ce que l'on appelle la « mémoire de réalité ». Son dysfonctionnement serait à l'origine des hallucinations auditives que l'on rencontre parfois chez les personnes atteintes de schizophrénie. Or, des travaux antérieurs chez des sujets sains indiquent un lien entre une structure cérébrale spécifique, appelée sillon paracingulaire, et la capacité à discriminer la réalité et l'imagination. Pour cette raison, **Mélanie Perret** et **Marine Mondino** au Centre hospitalier Le Vinatier à Bron ont étudié cette structure chez des patients atteints de schizophrénie. Une IRM effectuée chez 35 d'entre eux révèle une corrélation étroite entre la petite taille de ce sillon, et de moins bonnes performances à des tests de mémoire de réalité. Un travail qui annonce des progrès dans la connaissance des anomalies structurelles liées à cette maladie, et dans l'identification de marqueurs précoces. **A. R.**

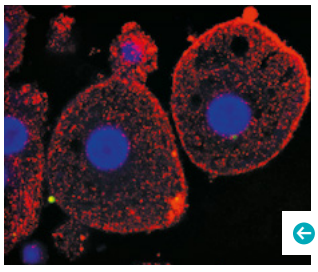
Mélanie Perret, Marine Mondino : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Claude-Bernard Lyon 1/Université Saint-Étienne Jean-Monnet, Centre de recherche en neurosciences de Lyon

M. Perret *et al. Eur Psychiatry*, 22 septembre 2021 ; doi : 10.1192/j.eurpsy.2021.2234

Cancer du foie

Un nouveau modèle du foie pour tester des traitements

Le cancer du foie est l'un des plus mortels, et il n'existe que peu de traitements efficaces actuellement. Pour en découvrir, encore faut-il pouvoir les tester sur des modèles de foies qui miment le développement de la maladie... C'est la mission de l'équipe strasbourgeoise de **Thomas Baumert**, à l'Institut de recherche sur les maladies virales et hépatiques. En collaboration avec des chercheurs américains, ils ont mis en culture des cellules du foie qui expriment une signature génétique spécifique (constituée de 186 gènes) capable de prédire l'évolution de la maladie et le risque de cancer à long terme. À partir de ce modèle, les chercheurs ont réalisé le criblage à haut débit[1] de composés susceptibles de bloquer une possible évolution pathologique au niveau de cet organe. Ils ont ainsi identifié la nizatidine, habituellement utilisée comme antihistaminique. Cette molécule inhibe une voie de signalisation menant au développement de la fibrose du foie et à la formation de tumeur. Cette découverte et, plus largement, la mise au point du modèle, ouvrent la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques. **B. S.**



© Émilie Crouchet

Cellules hépatiques humaines

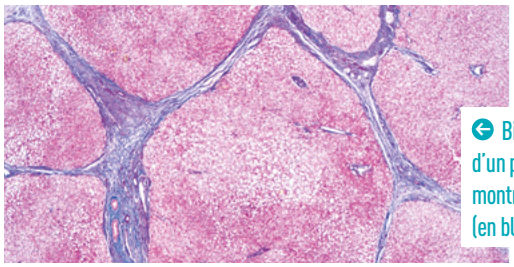
[1] **Criblage à haut débit.** Technique qui permet d'identifier, parmi des milliers de molécules naturelles ou synthétiques, celles qui possèdent un effet intéressant sur les cellules

Thomas Baumert : unité 1110 Inserm/Université de Strasbourg

É. Crouchet *et al. Nature Commun.*, 17 septembre 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-25468-9

ENVIRONNEMENT

Prédire la toxicité à moindre frais



© D. Litman/Adobe Stock

Biopsie hépatique d'un patient cirrhotique montrant une fibrose (en bleu)

Les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) sont des contaminants issus notamment de la cuisson de viandes ou de poissons, et des gaz d'échappement. L'équipe de **Sophie Langouët**, à l'université de Rennes, a déjà étudié dans le foie humain l'activation métabolique et la génotoxicité, c'est-à-dire la capacité de modifier l'ADN, de trois d'entre eux. Mais il en existe une trentaine à passer à la loupe... Pour gagner du temps, les chercheurs rennais ont imaginé, en collaboration avec une équipe de l'Institut de recherche en informatique et systèmes aléatoires, un modèle qui permet de prédire des effets toxiques. Cette approche consiste à identifier les profils d'enzymes les plus susceptibles de transformer chacune des 30 AHA en molécules (métabolites) capables de se fixer à l'ADN – un phénomène qui peut entraîner des cancers. Mais pourquoi s'intéresser à ces contaminants en premier lieu ? Très surveillés, ils ont un rôle dans le développement de la fibrose hépatique, une maladie qui précède le cancer du foie. Or, cette approche très performante pourra s'appliquer à d'autres classes de contaminants, dans des maladies variées. **B. S.**

Sophie Langouët : unité 1085 Inserm/Université de Rennes 1/EHESP, Institut de recherche en santé, envorinnement et travail (Irset)

M. Conan *et al. BMC Bioinformatics*, 21 septembre 2021 ; doi : 10.1186/s12859-021-04363-6

PARALYSIE CÉRÉBRALE

Une hormone pour doper les muscles



Coupe histologique d'un muscle strié squelettique

© Adobe Stock

Les troubles moteurs représentent l'un des principaux symptômes de la paralysie cérébrale, une pathologie due à un accident survenu au cours de la vie intra-utérine, ou d'un accouchement difficile. Dans un modèle animal qui permet de mimer la maladie, une hormone de l'intestin, le FGF19, parvient à redonner un certain tonus aux muscles.

La paralysie cérébrale est une maladie encore mal connue. Pourtant, sa prévalence est élevée — elle concerne 2 à 3 enfants sur 1 000, et 17 millions de personnes en sont affectées dans le monde. La maladie trouve son origine au cours de la grossesse ou des premiers instants de la vie ; des infections variées peuvent entraîner des lésions cérébrales chez le fœtus et, en cas de naissance compliquée, les conséquences sur le neurodéveloppement peuvent être très importantes. C'est par exemple le cas quand le cerveau du nouveau-né a été privé d'oxygène – ce que l'on appelle l'anoxie – durant une période prolongée. En outre, les conséquences sont hautement dépendantes des zones cérébrales touchées, qui détermineront la nature des troubles moteurs, plus ou moins graves, parfois accompagnés de troubles cognitifs. **Hubert Vidal** est directeur de recherche Inserm au sein du laboratoire lyonnais Cardiovasculaire, métabolisme, diabétologie et nutrition (Carmen). A priori, le domaine entretient peu de rapports avec la paralysie cérébrale… mais la recherche réserve bien des surprises. « *Depuis une dizaine d'années, nous travaillons sur les hormones produites par l'intestin. L'une d'entre elles a suscité notre intérêt, le FGF19 (pour* fibroblast growth factor 19*). Contrairement aux autres FGF, cette hormone peut avoir un effet sur d'autres organes. Nous avons voulu en savoir plus, grâce à des études sur l'animal.* »

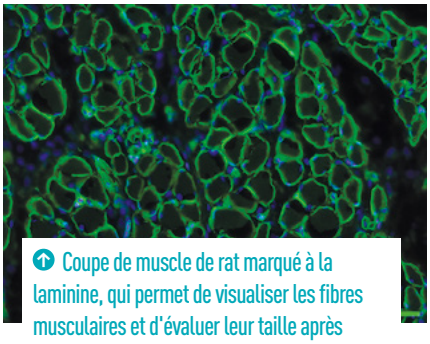
Les chercheurs ont découvert que, après quelques jours de traitement à base de FGF19, des souris saines montrent une augmentation significative de leur force musculaire. « *Suite à la publication de cette étude, en 2017, une équipe de l'université fédérale du Pernambouc au Brésil nous a contactés pour entamer une collaboration afin d'approfondir cette piste de recherche* », raconte Hubert Vidal. L'équipe brésilienne avait développé un modèle de rats nouveau-nés mimant le phénotype[1] de la paralysie cérébrale, sur lequel les chercheurs ont pu tester le FGF19. « *À 21 jours de vie, à partir du sevrage, nous avons injecté aux animaux une dose de FGF19 que nous savions efficace pour influencer la masse musculaire – à raison d'une fois par jour pendant 8 jours. Nous avons alors observé une augmentation de la taille des fibres musculaires, et de leur force mécanique. D'un point de vue locomoteur, le plus spectaculaire a été de constater que les ratons modèles de la paralysie cérébrale avaient retrouvé des capacités quasi normales.* »

Le FGF19 s'annonce donc comme une hormone particulièrement intéressante, mais Hubert Vidal se veut prudent : « *Il ne faut pas donner de faux espoirs aux familles qui sont dans l'attente d'un traitement pour un enfant atteint par la maladie. Si le FGF19 montre un potentiel thérapeutique certain sur le muscle, il peut aussi provoquer des tumeurs du foie. Heureusement, il existe aussi une forme modifiée de cette hormone qui pourrait avoir conservé certaines des propriétés bénéfiques du FGF19, sans provoquer de tumeurs. Nous souhaitons rapidement vérifier si cette molécule est efficace sur les muscles.* » Le chercheur soulève une autre limitation de ces travaux passionnants : « *Notre étude ne s'intéresse qu'à l'un des symptômes de la maladie, l'atrophie musculaire. Le FGF19 (ou ses analogues) pourra peut-être un jour corriger les problèmes de locomotion et de mouvement, mais pas les anomalies cérébrales sous-jacentes, comme les troubles cognitifs ou comportementaux.* » Cela constituerait, malgré tout, une avancée majeure pour les malades. **Bruno Scala**

[1] **Phénotype.** Ensemble des caractères observables d'un organisme

Hubert Vidal : unité 1060 Inserm/Université Claude-Bernard Lyon 1/INRAE/Insa

S. da Conceição Pereira *et al. J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 26 octobre 2021 ; doi : 10.1002/jcsm.12819



Coupe de muscle de rat marqué à la laminine, qui permet de visualiser les fibres musculaires et d'évaluer leur taille après traitement au FGF19

© Stéphanie Chanon

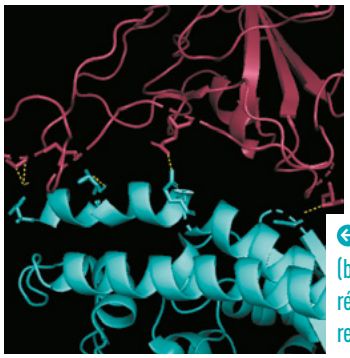
COVID-19

En attendant l'attaque du SARS-CoV-2

La liaison entre la protéine Spike du SARS-CoV-2 et la membrane des cellules humaines constitue un moment clé, à l'origine de l'infection dans la Covid-19. Mieux comprendre ce qui se joue à cet instant précis, ainsi que l'environnement cellulaire propice à cette interaction, s'avère crucial… si l'on espère développer des traitements. Les récents travaux de **Ralf Jockers** et son équipe de l'institut Cochin à Paris apportent une contribution importante dans ce domaine. Les chercheurs ont adapté une technique existante afin de détecter la liaison entre la protéine Spike et ACE2, la protéine membranaire humaine à laquelle s'accroche le virus. Appelée « transfert d'énergie par résonance de fluorescence en temps résolu », elle permet d'observer un signal lorsque les deux protéines sont en contact, et ce, en conditions réelles. Or, les méthodes de mesure précédentes ne fonctionnaient que sur des modèles in vitro très simplifiés. Ici, il sera possible de valider ou non, très rapidement et de manière fiable, si des composés à visée thérapeutique sont capables de bloquer la liaison entre la protéine Spike et la membrane cellulaire. **B. S.**

Ralf Jockers : unité 1016 Inserm/CNRS/Université de Paris

E. Cecon *et al. Cell Chem. Biol.*, 2 juillet 2021 ; doi : 10.1016/j.chembiol.2021.06.008



© Erika Cecon

Liaison entre Spike (rose) et ACE2 (bleu). Les interactions entre les résidus importants pour la liaison sont représentées par les pointillés jaunes.

Maladies inflammatoires

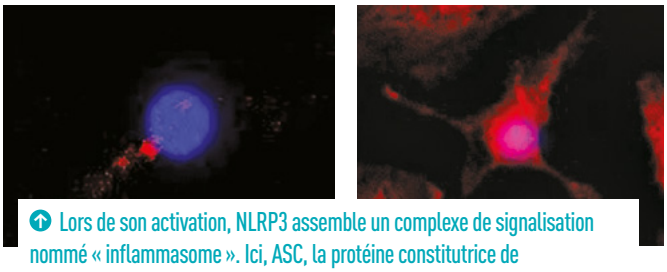
La protéine NLRP3 sur la sellette

La protéine NLRP3 joue un double-jeu… Impliquée dans la réponse immunitaire innée qui permet de lutter contre des agents infectieux, elle contribue aussi à entretenir l'inflammation chronique dans de nombreuses maladies neurodégénératives, dans le diabète de type 2 ou encore l'athérosclérose. **Bénédicte Py** et son équipe du Centre international de recherche en infectiologie de Lyon ont tenté de comprendre comment son activité – bien ambivalente ! –, est régulée. Or, les chercheuses viennent de découvrir trois sites clés sur la protéine. Ceux-ci sont fortement impliqués dans l'activation de NLRP3 : pour qu'elle s'active, il faut qu'ils reçoivent du phosphate. L'enzyme responsable de cette « phosphorylation » ? La kinase[:] CK1alpha. En bloquant l'activité de cette dernière, les scientifiques espèrent limiter le niveau d'inflammation dans plusieurs maladies, et réduire leur progression sans pour autant affecter la réponse immunitaire innée. **A. R.**

Kinase. Enzyme capable de transférer un groupement phosphate d'une molécule à une autre pour l'activer

Bénédicte Py : unité 1111 Inserm/Université Claude Bernard-Lyon 1/École normale supérieure de Lyon/CNRS

T. Niu *et al. Nature Commun.*, 6 octobre 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-26142-w



© Bénédicte Py

Lors de son activation, NLRP3 assemble un complexe de signalisation nommé « inflammasome ». Ici, ASC, la protéine constitutrice de l'inflammasome (à gauche, en rouge), déclenche un signal d'inflammation visible sur la seconde photo à droite.

Maladies neurodégénératives

La sclérose latérale amyotrophique, une histoire d'agrégats



© 2021, Rengifo-Gonzalez *et al.*

Les formes mutées de TDP-43 forment des agrégats, en rouge, au niveau du noyau et du cytoplasme.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative qui conduit à une paralysie progressive, et pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement. **David Pastré** et son équipe au sein du laboratoire Structure et activité des biomolécules normales et pathologiques à Évry, s'y intéresse par l'intermédiaire de la protéine TDP-43 – qui est retrouvée sous forme d'agrégats dans les neurones touchés, et contribue à leur mort. En situation normale, TDP-43 se lie à des ARN[:] dans le noyau des neurones, et participe à leur maturation. Les chercheurs ont étudié de près la structure du complexe TDP-43/ARN et constaté que la liaison elle-même prévenait la formation d'agrégats, empêchant certaines régions de TDP-43 de s'assembler les unes avec les autres. À l'inverse, chez les malades, il se pourrait que des mutations sur TDP-43 fragilisent ce lien… et favorisent donc les agrégats. L'équipe a développé un outil breveté par Inserm Transfert[:], « MT Bench », pour mesurer précisément l'impact de différentes mutations sur TDP-43, et tester des molécules destinées à renforcer la liaison TDP-43/ARN. À terme, ils espèrent découvrir des candidats médicaments pour ralentir la progression de la maladie. **A. R.**

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

Inserm Transfert. Filiale privée de l'Inserm dont la mission principale est de coordonner la valorisation des innovations biomédicales

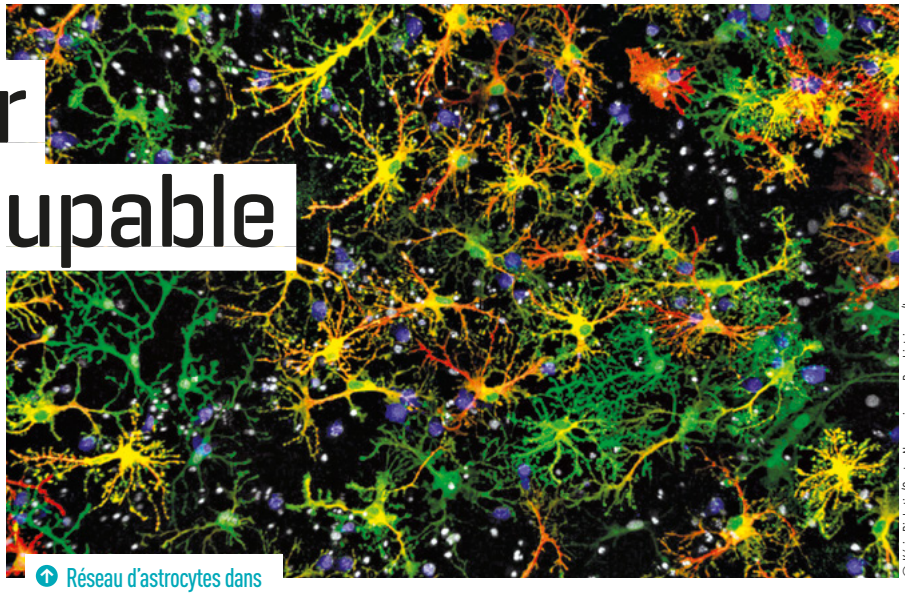
David Pastré : unité 1204 Inserm/Université Paris-Saclay

J.C. Rengifo-Gonzalez *et al. eLife*, 7 septembre 2021 ; doi : 10.7554/eLife.67605

ALZHEIMER

Lumière sur un canal coupable

Le traitement de la maladie d'Alzheimer est encore, à l'heure actuelle, une perspective lointaine. Or, très tôt dans la maladie, l'hyperactivité des circuits neuronaux de l'hippocampe entraîne des troubles de la mémoire qui n'impactent pas la vie quotidienne. C'est sans doute dans cette fenêtre que l'on peut intervenir précocement pour contrer la neurodégénérescence. Et sur cette piste, les chercheurs ont fait une avancée.



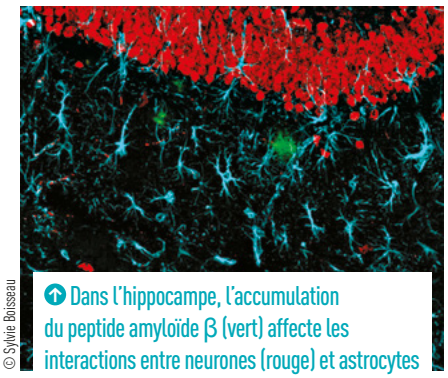
© Kévin Richetin/Centre Neurosciences Psychiatriques/Lausanne

Réseau d'astrocytes dans l'hippocampe d'un rat

L'hyperactivité des neurones de l'hippocampe semble être un élément déclencheur de la maladie d'Alzheimer : ce comportement anormal initie en effet un cercle vicieux qui, paradoxalement, conduit à l'hypoactivité du neurone, puis à la mort de ce dernier. Il s'agit là du fameux processus de neurodégénérescence qui caractérise la maladie. Comment pourrait-on le bloquer, dès l'origine ? L'équipe Neuropathologies et dysfonctions synaptiques de l'Institut des neurosciences de Grenoble s'est penchée sur cette épineuse question. Les chercheurs ont observé, sur un modèle murin de la maladie d'Alzheimer, qu'un canal situé sur la membrane des astrocytes – ces cellules en forme d'étoiles qui assurent le support et la protection des neurones – contribuait à l'hyperactivité neuronale : le TRPA1. « *Au niveau du système nerveux central*[1], *ce canal calcique – c'est-à-dire qui laisse entrer du calcium dans les astrocytes – est encore mal connu. Ce que l'on sait, c'est qu'il est majoritairement exprimé dans l'hippocampe et qu'il est activé par la protéine ß amyloïde, une molécule importante dans le déclenchement de la maladie d'Alzheimer. Une fois activé, il provoque une libération massive de gliotransmetteurs, des petites molécules qui régulent l'efficacité du transfert de l'information d'un neurone à l'autre. C'est à ce moment-là que les neurones deviennent hyperactifs…* explique **Mireille Albrieux**, responsable de l'étude. *En revanche, dans le système nerveux périphérique*[2], *nous savons qu'il est intégré au système nociceptif, qui transmet les stimulations douloureuses. C'est ce dernier qui vous fait réagir lorsque vous mangez de la moutarde piquante, par exemple. Il est également impliqué dans les douleurs neuropathiques, consécutives à une atteinte du système nerveux.* »

Les chercheurs ont montré qu'en inhibant l'activité de TRPA1 grâce à un médicament, on empêchait l'altération des astrocytes et des neurones. Pour aller plus loin, l'équipe a réalisé des tests de comportement sur les modèles murins de la maladie d'Alzheimer. « *Nous avons traité un groupe de souris avec un inhibiteur du TRPA1 pendant six mois, et un autre avec un placebo. Dans le groupe TRPA1, les animaux n'ont montré aucun défaut de mémorisation,* relate Mireille Albrieux. *Ce qui est très intéressant, c'est l'innocuité totale du traitement chez les animaux sains. Cela en fait un bon candidat dans le traitement préventif de la maladie.* »

Désormais, l'équipe grenobloise poursuit ces recherches sur deux axes : comprendre de quelle manière la protéine ß amyloïde active le canal TRPA1, et décrypter le rôle exact de ce dernier dans l'activité neuronale de l'hippocampe. Les applications thérapeutiques potentielles de ces essais sont nombreuses et prometteuses. « *Mais outre le développement du candidat médicament, il faudra réussir à diagnostiquer la maladie d'Alzheimer plus tôt, afin de la traiter avant les premiers symptômes, et donc le début de la neurodégénérescence,* rappelle Mireille Albrieux. *Aujourd'hui, les techniques diagnostiques sont encore trop invasives et onéreuses, puisqu'elles reposent sur l'imagerie médicale ou une ponction lombaire. Si d'autres recherches nous permettent un jour de détecter des biomarqueurs, dans le sang par exemple, le diagnostic précoce a de l'avenir.* » **Julie Paysant**



© Sylvie Boisseau

Dans l'hippocampe, l'accumulation du peptide amyloïde β (vert) affecte les interactions entre neurones (rouge) et astrocytes (bleu), conduisant à une hyperactivité délétère.

[1] **Système nerveux central.** Composé du cerveau et de la moelle épinière

[2] **Système nerveux périphérique.** Composé de ganglions et des nerfs, il fait circuler l'information entre les organes et le système nerveux central.

Mireille Albrieux : unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes

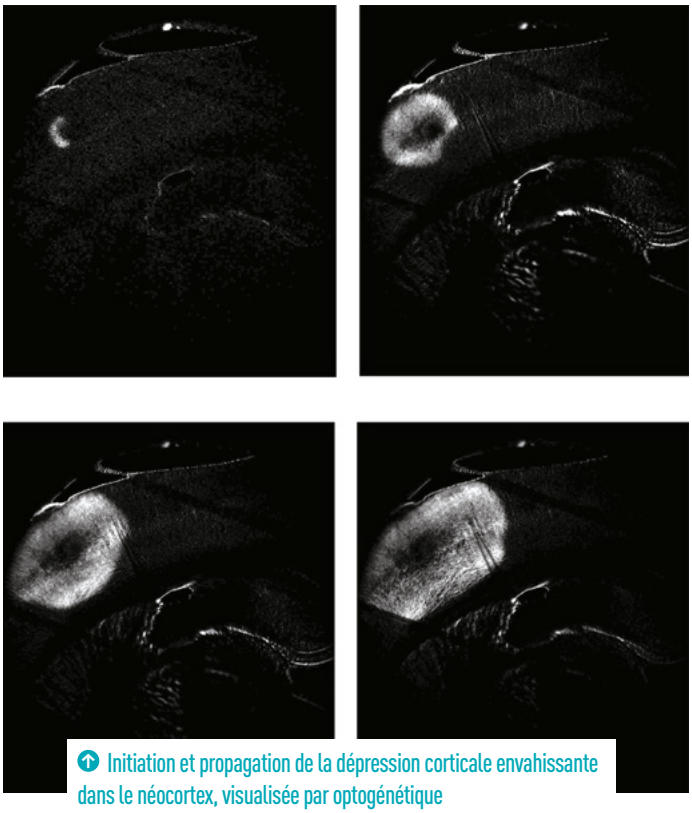
A. Paumier *et al. Brain*, 24 juillet 2021 ; doi : 10.1093/brain/awab281

Migraine
À bas l'aura !

La migraine avec aura – une maladie particulièrement pénible qui combine céphalées et troubles neurologiques – est caractérisée par une vague d'hyperexcitation des neurones, suivie d'une chute brutale de leur activité : c'est ce que l'on appelle la dépression corticale envahissante (DCE). **Massimo Mantegazza** et son équipe, à Nice, tentent de comprendre l'origine de ce phénomène. Pour cela, ils travaillent sur une forme rare de migraine, dite « hémiplégique familiale de type 3 », qui résulte de mutations du gène *SCN1A* affectant une protéine située sur les neurones à GABA (le nom de leur neurotransmetteur). Ils ont découvert que la DCE est déclenchée dans le cortex cérébral par l'hyperexcitation de ces neurones… Or ce phénomène serait lié à l'augmentation de la concentration du potassium à l'extérieur des cellules. Massimo Mantegazza espère que limiter l'hyperexcitabilité des neurones à GABA et l'augmentation pathologique du taux de potassium extracellulaire permettra de réduire le risque de crise migraineuse. Ce qui pourrait être utile pour d'autres maladies qui déclenchent une DCE, comme l'accident vasculaire cérébral. Reste à trouver comment ! **A. R.**

Massimo Mantegazza : UMR 7275 CNRS/Université Nice-Sophia-Antipolis

O. Chever *et al. J Clin Invest.*, 7 septembre 2021 ; doi : 10.1172/JCI142203



Initiation et propagation de la dépression corticale envahissante dans le néocortex, visualisée par optogénétique

© Massimo Mantegazza

QUESACO

Auxologie

Non, l'auxologie n'est pas une énième science obscure mais simplement l'étude de la croissance des êtres vivants, en particulier des enfants. Les médecins, soucieux de détecter d'éventuelles anomalies liées par exemple à un déficit en hormone de croissance ou à des syndromes génétiques rares, suivent en effet les mensurations des jeunes grâce aux courbes du carnet de santé. Or, jusqu'en 2018, leur tracé résultait de mesures de croissance prises sur quelque 500 enfants nés dans les années… 1950 ! Le **Centre de recherche épidémiologie et statistiques** (Cress) à Paris s'est donc attelé à leur mise à jour. Avec l'aide de l'Association française de pédiatrie ambulatoire et de l'entreprise CompuGroup Medical, fournisseur de logiciels métier pour les médecins, les chercheurs ont analysé le poids, la taille et le périmètre crânien de 261 000 enfants de métropole de la naissance à 18 ans. Résultat ? Les nouvelles générations sont bien plus grandes que leurs aïeux, avec, entre 1 mois et 12 ans, des différences médianes de taille variant de 0,7 à 4,4 cm pour les filles et de 0,8 à 4,7 cm pour les garçons. Même si ces écarts ont tendance à se réduire en fin de croissance, cette mise à jour était primordiale pour un meilleur suivi. La prise en compte de la taille cible parentale est également recommandée pour détecter plus tôt et avec plus de précision des pathologies qui affectent la croissance. **A. M.**

Cress : unité 1153 Inserm/INRAE/Université de Paris/Sorbonne Université

B. Heude *et al. Lancet Digital Health*, 7 novembre 2019 ; doi : 10.1016/S2589-7500 (19) 30149-9

M. Bergerat *et al. Lancet Regional Health – Europe*, 5 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.lanepe.2021.100114

Les nouvelles courbes de croissance s'appuient sur l'analyse de plus de 5 millions de mesures.



© Flore Avram

PESTICIDES

Et maintenant, que fait-on ?



© Mose Schneider/Adobe Stock

Suite à son rapport de 2013 sur les liens entre pesticides et santé, l'Inserm a publié en juin dernier une nouvelle expertise collective qui présente des données actualisées, et inquiétantes. Cette somme met en lumière une association entre l'exposition aux pesticides et certaines maladies, notamment chez les agriculteurs. Au cours des ans, la force des données épidémiologiques a estompé les derniers doutes.

Le sujet des pesticides demeure sensible, même si nos connaissances sur ce thème sont désormais robustes. Au même titre que les OGM, le nucléaire ou encore, il y a quelques années, le changement climatique, le consensus scientifique peine à se faire une place dans la sphère publique. Dans le brouhaha des croyances, de la méconnaissance, du lobbying et des récupérations politiques, les débats fondés sur les preuves sont encore trop rares. Ces preuves, la dernière expertise collective Inserm, réalisée par des chercheurs indépendants, contribue à les stabiliser. Elle confirme qu'il existe bien un lien – une présomption forte dira-t-on avec toute la rigueur nécessaire – entre l'exposition aux pesticides et certaines maladies. « Confirme », car cette expertise fait suite à celle de 2013. « *Les niveaux de preuve ont été renforcés entre ces deux expertises, grâce à la production de nouvelles connaissances, épidémiologiques et toxicologiques* », résume **Isabelle Baldi**, directrice de l'équipe bordelaise Épidémiologie des cancers et expositions environnementales (Epicene) et membre du collectif d'auteurs de l'expertise. La revue de la littérature effectuée par le groupe portait sur trois types d'exposition : en milieu agricole professionnel, pendant la grossesse ou l'enfance, et chez les riverains des zones agricoles. « *Chez les agriculteurs, en 2013, quatre maladies présentaient une présomption forte d'un lien avec l'exposition aux pesticides : le myélome multiple*[1], *le lymphome malin non hodgkinien*[2], *le cancer de la prostate et la maladie de Parkinson,* rapporte la chercheuse. *En 2021, deux autres maladies s'y ajoutent : les troubles cognitifs et la BPCO/bronchite chronique.* » Pour le lymphome non hodgkinien, les experts pointent un lien précis avec certaines substances actives, comme le DDT, un puissant antipaludéen connu pour avoir été la première cible des mouvements anti-pesticides dans les années 1960 ; cancérigène et reprotoxique, il a été interdit en France en 1971 mais persiste encore dans certains sols. Autre nouveauté : le nombre de maladies classées avec un niveau de présomption moyen passe chez l'adulte de 4 à 9 ; on y trouve notamment la maladie d'Alzheimer ou encore les troubles anxio-dépressifs. Les experts précisent enfin qu'en population générale, l'exposition de la femme enceinte à certaines familles de pesticides, en particulier les organophosphorés et les pyréthrynoïdes, des insecticides neurotoxiques, est liée à des troubles des développements neuropsychologique et moteur chez l'enfant. Si tant de nouveaux

> « Chez les agriculteurs, en 2013, quatre maladies présentaient une présomption forte d'un lien avec l'exposition aux pesticides »



© Science Source/Phanie

Radiographie d'une bronchopneumopathie chronique obstructive, une des six maladies fortement susceptibles d'être liées, chez les agriculteurs, à l'exposition aux pesticides

[1] **Myélome multiple.** Cancer de la moelle osseuse, qui se caractérise par la prolifération de lymphocytes (globules blancs)

[2] **Lymphome malin non hodgkinien.** Cancer du système lymphatique, qui se caractérise par une prolifération anormale de lymphocytes, B ou T

Isabelle Baldi : CIC 1401 Inserm/Université de Bordeaux

résultats ont été obtenus en l'espace de huit ans, c'est notamment grâce à la cohorte Agrican, créée par deux unités Inserm (**Anticipe** à Caen, et Epicene à Bordeaux). Elle regroupe environ 180 000 personnes suivies depuis 2005, et s'intéresse tout particulièrement à la santé des agriculteurs. Pour **Jean-Noël Jouzel**, sociologue et directeur de recherche au CNRS, c'est le genre d'étude qui permet d'obtenir les résultats les plus solides d'un point de vue statistique. « *À un niveau "agrégé", c'est-à-dire qui compare et met en relation des études de cohorte comme Agrican, nous pouvons mettre en évidence des liens entre une exposition globale aux pesticides et certaines maladies, avec un niveau de confiance très élevé. C'est le cas de cette expertise. Mais si on change de focale et que nous nous intéressons à des substances spécifiques, le niveau de preuve diminue et les controverses rejaillissent immédiatement. C'est ce qui s'est passé pour le glyphosate, par exemple.* »

Grimper l'échelle de la preuve

Étudier les effets sur la santé d'un produit commercial spécifique est de fait particulièrement ardu : à cette échelle, les études épidémiologiques ne sont généralement pas très puissantes sur le plan statistique. De plus, les données produites sont confrontées aux études toxicologiques fournies par l'industrie avant la mise sur le marché des produits, et qui identifient le seuil au-delà duquel le risque pour la santé humaine est inacceptable*. De cette confrontation naissent les controverses : comment une substance peut-elle provoquer une maladie alors que ses données toxicologiques indiquent le contraire ? C'est oublier que les études toxicologiques réalisées pour la mise sur le marché ne tiennent pas compte de la réalité du terrain – comme le respect des dosages, des consignes d'utilisation et de sécurité, et de possibles effets cocktail⁘.

> « Un agriculteur en polyculture peut utiliser des dizaines de pesticides différents en une année »

Autre difficulté : les études épidémiologiques, même robustes, n'indiquent pas toujours clairement la décision politique à suivre. D'ailleurs, que faudrait-il faire sur la base des résultats de l'expertise ? Interdire immédiatement les pesticides ? Cette option semble difficile à appliquer à court terme pour des raisons économiques, tant que les substances concernées ne sont pas substituables par d'autres dont on aurait prouvé l'innocuité par ailleurs. Or, il faut pourtant évaluer les produits au cas par cas si l'on souhaite agir concrètement sur le marché, l'usage et la réglementation. Devant ce paradoxe, l'expertise n'émet pas de recommandations. « *Celles rédigées dans l'expertise collective de 2013 restent valables aujourd'hui, ce qui n'est pas très rassurant quant à leur impact,* ironise Isabelle Baldi, qui liste toutefois deux grands objectifs. *Améliorer la connaissance des expositions, et poursuivre des études sur le lien entre expositions et santé.* »

Une question de méthode

De nouvelles méthodes sont heureusement mises au point pour révéler des liens plus fins entre exposition aux substances et maladies, avec des données rétrospectives. « *De grands efforts de recherche ont été réalisés pour mieux mesurer les expositions et documenter l'exposome, soit l'ensemble des expositions à des facteurs environnementaux qu'un individu subit au cours de sa vie,* explique Isabelle Baldi. *C'est particulièrement vrai pour les études en milieu professionnel agricole. Un agriculteur en polyculture peut utiliser des dizaines de pesticides différents en une année ! Différents outils sont utilisés pour tenter de retracer ces expositions passées, en plus des questionnaires.* » Ainsi, les matrices emplois-exposition, un type de base de données environnementales, fournissent une estimation de l'exposition à certains pesticides ou autres substances en fonction du métier. Quant aux matrices cultures-exposition, elles listent pour chaque culture (blé, maïs…) l'ensemble des pesticides susceptibles d'avoir été utilisés. C'est le cas de la matrice Pestimat développée par l'équipe d'Isabelle Baldi, qui permet d'estimer la fréquence, la probabilité et l'intensité des expositions aux pesticides dans divers contextes agricoles français depuis les années 1950.

En matière de prise de conscience des risques, le temps joue évidemment en faveur des données épidémiologiques, qui s'accumulent. En France et en Europe, les décideurs ont entrepris quelques actions… qui n'ont pas été, jusqu'à présent, couronnées de succès. Le plan Ecophyto, lancé en 2008 au lendemain du Grenelle de l'environnement, avait pour objectif de diminuer de moitié l'utilisation des pesticides. Las, elle a en fait augmenté de 22 % entre 2009-2011 et 2016-2018 en France. Restent quelques données encourageantes : l'utilisation des substances les plus dangereuses a diminué, de 15 % pour les cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques⁘ de niveau 1 (CMR 1) et de 9 % pour les CMR 2, et plusieurs ont été interdites. Au regard de l'urgence et du niveau de preuve désormais atteint, il faudra pourtant redoubler d'efforts.

Bruno Scala



Les études de toxicité réalisées avant la mise sur le marché ne tiennent pas compte des conditions réelles d'utilisation, comme le respect du dosage des pesticides.

© CountryPixel/Adobe Stock

* Voir *Inserm, le magazine* n° 44, Grand angle, « Santé et environnement. Dépasser l'incertitude », p. 24-35

⁘ **Effet cocktail.** Effet combiné de substances sans danger pour l'Homme individuellement qui peuvent devenir nocives lorsqu'elles sont mélangées

⁘ **Cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques.** Catégorie de substances chimiques particulièrement dangereuses car leurs effets apparaissent sur le temps long

Anticipe : unité 1086 Inserm/Université Caen-Normandie

Jean-Noël Jouzel : UMR 7116 CNRS/SciencesPo, Centre de sociologie des organisations (CSO)

Pour en savoir plus

Pesticides et santé – Nouvelles données (2021), juin 2020, Inserm/EDP Sciences, coll. « Expertises collectives », 1032 p., 80 €



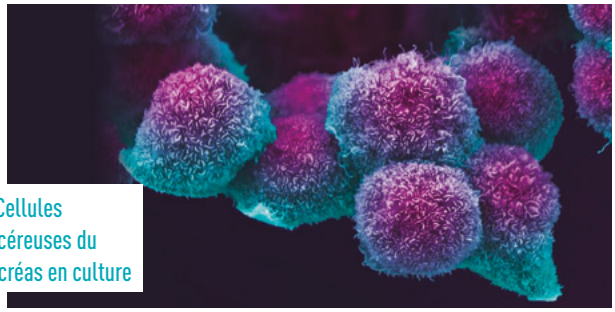
CANCER DU PANCRÉAS

Une signature identifiée !

Le cancer du pancréas est la quatrième cause de décès lié au cancer dans les pays occidentaux. Une des raisons de cette triste performance : l'absence de biomarqueurs capables de le détecter précocement. Pour pallier ce déficit, l'équipe d'**Andrei Turtoi**, de l'Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, a mis au point une nouvelle approche de recherche. En cas de suspicion de ce cancer, les médecins prélèvent quelques cellules dans le tissu incriminé, et les placent dans un liquide de conservation jusqu'à leur extraction pour analyse. Traditionnellement, ce liquide de biopsie était jeté après utilisation… jusqu'à ce que l'équipe montpelliéraine décide d'y rechercher des protéines caractéristiques. L'analyse du liquide issu des biopsies de 58 patients a permis aux chercheurs d'identifier une signature de 19 protéines qui prédit le cancer, et fiable à 100 % chez les malades de plus de 54 ans. En outre, elle était absente dans les trois-quarts des biopsies non cancéreuses, tous âges confondus, ce qui limite le risque de faux positifs. Reste à valider ce nouveau biomarqueur et son utilisation en routine, puis à vérifier si cette signature est présente dans le sang des patients : cela permettrait un diagnostic moins invasif. **F. D. M.**

Andrei Turtoi : unité 1194 Inserm/Université de Montpellier/Centre de lutte contre le cancer

R. Souche *et al. Endoscopy*, 26 août 2021 ; doi : 10.1055/a-1550-2503



Cellules cancéreuses du pancréas en culture

© A. Weston/F. Crick inst-CC BY-NC 4.0

Perturbateurs endocriniens

Ils n'épargnent pas le placenta

Les perturbateurs endocriniens dérèglent notre système hormonal, avec des conséquences tant sur nous, que sur nos descendants. Mais de nombreuses interrogations restent en suspens, notamment sur leurs mécanismes d'action. Une nouvelle étude, co-dirigée par **Claire Philippat** et **Johanna Lepeule** de l'Institut pour l'avancée des biosciences à Grenoble, met pour la première fois en évidence, dans le placenta, un lien entre le triclosan, un agent antibactérien utilisé dans certains cosmétiques et textiles, et des modifications épigénétiques – des processus qui régulent l'expression des gènes. L'exposition au triclosan pendant la grossesse avait déjà été associée à une diminution de la croissance fœtale et du poids du placenta à la naissance. Les chercheurs grenoblois montrent aujourd'hui qu'elle modifie la méthylation des gènes du placenta : l'ajout ou la suppression de groupement méthyl empêche ou libère respectivement l'accès de la machinerie cellulaire aux séquences d'ADN. À ce stade, on ne sait pas si ces modifications épigénétiques ont un effet délétère sur l'expression génétique ; ce sont peut-être des mécanismes de compensation pour pallier les effets néfastes du perturbateur endocrinien. Cependant, la méthylation de l'ADN pourrait devenir un marqueur de risque ou d'exposition à certains produits. **M. R.**

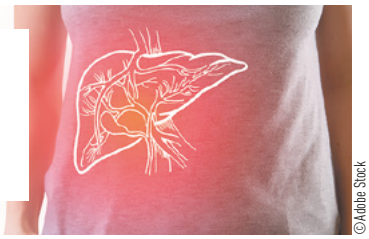
Claire Philippat, Johanna Lepeule : unité Inserm 1209/Université Grenoble Alpes/CNRS

P. Jedynak *et al. Environ Pollut.*, 21 août 2021 ; doi : 10.1016/j.envpol.2021.118024

RYTHMES CIRCADIENS

De l'importance de l'horloge interne du foie

Le bon fonctionnement de l'organisme dépend de l'horloge centrale mais aussi de plusieurs autres localisées dans différents organes dont le foie.



©Adobe Stock

Le sommeil, la digestion ou la mémoire sont gouvernés par des variations cycliques, elles-mêmes régulées par notre horloge biologique interne. Outre l'existence d'une horloge centrale située dans le cerveau, de nombreuses horloges périphériques, spécifiques à chaque organe, adaptent localement les rythmes de l'organisme. L'horloge hépatique est particulièrement sensible aux changements dans l'environnement, et notamment à la temporalité de la prise alimentaire. Une nouvelle étude à laquelle participe **Carolina Greco**, chercheuse Inserm à Irvine aux États-Unis, montre que l'horloge du foie est capable d'intégrer l'information des cycles de nutrition pour réguler le métabolisme des glucides, et moduler les niveaux de sucre dans le sang. Les lipides seraient quant à eux sous l'influence des horloges hépatiques et musculaires. La communication au sein du réseau d'horloges et leur synchronisation avec les facteurs externes sont donc très importantes pour la santé métabolique : une désynchronisation du rythme circadien peut-être à l'origine de cancers, de l'obésité, de syndromes métaboliques voire de maladies cardiovasculaires. **M. R.**

Carolina Greco : unité 1233 Inserm/Université de Californie, Contrôle épigénétique et métabolique de la plasticité cellulaire

C. Greco *et al. Sci Adv.*, 22 septembre 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abi7828

Environnement

Pollution atmosphérique et rhinite : le couple maudit

Pollution atmosphérique et rhinite ne font pas bon ménage. Cette affirmation, qui sonne comme une lapalissade, vient d'être confirmée par **Marine Savouré** et **Rachel Nadif**, du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif, et **Bénédicte Jacquemin**, de l'Institut de recherche en santé, environnement et travail à Rennes. Cette étude s'appuie sur la cohorte Constances, qui suit l'évolution de la santé de 200 000 adultes, depuis 2012. Les épidémiologistes ont analysé les données de 128 000 personnes présentant les symptômes d'une rhinite non infectieuse (éternuements, nez bouché ou qui coule, démangeaisons…) en rapport avec la qualité de l'air de leur lieu de résidence (concentration en dioxyde d'azote, particules fines et carbone suie issu de la combustion des carburants et du bois). Le bilan est sans appel : plus la pollution atmosphérique est élevée, plus le risque de rhinite augmente, sans distinction de sexe, ni entre fumeurs et non-fumeurs. Enfin, le carbone suie apparaît comme le polluant le plus nocif pour les populations. **F. D. M.**



© Contrastwerkstatt/Adobe Stock

Le risque de rhinite augmente avec la pollution atmosphérique.

Marine Savouré, Rachel Nadif : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay

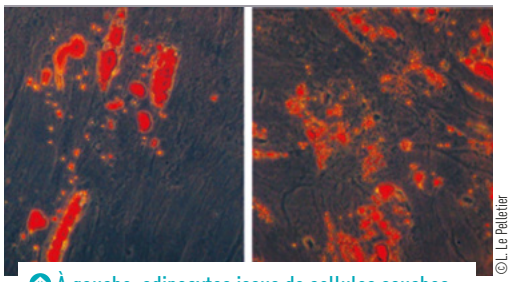
Bénédicte Jacquemin : unité 1085 Inserm/Université de Rennes 1/EHESP

M. Savouré *et al. Environ Int.*, 26 août 2021 ; doi : 10.1016/j.envint.2021.106839

VIEILLISSEMENT

Un traitement pour discipliner la graisse ?

En vieillissant, la graisse tend à se concentrer au niveau de la sangle abdominale. Or, cette accumulation de gras peut aller de pair avec une résistance à l'insuline, et le développement d'un diabète. **Laura Le Pelletier**, **Claire Lagathu** et **Véronique Béréziat**, du Centre de recherche Saint-Antoine à Paris, ont étudié de près ce phénomène qui est dû au vieillissement des adipocytes, les cellules chargées de stocker les graisses. Récemment, les chercheuses ont identifié un traitement potentiel pour lutter contre ses effets. Elles ont d'abord prélevé des cellules souches du tissu adipeux (ASC pour *adipose-derived-stromal cells*) chez des femmes de moins de 25 ans et de plus de 60 ans, en bonne santé. Elles ont ensuite fait maturer ces cellules en laboratoire, pour les forcer à devenir des adipocytes. Or, les adipocytes issus des cellules souches des femmes plus âgées présentaient un dysfonctionnement de leurs mitochondries (des organites impliqués notamment dans le stockage des graisses) et un stress oxydant – c'est-à-dire la surproduction d'agents oxydants nocifs, source de résistance à l'insuline. Le traitement de ces ASC avec de la metformine, un antidiabétique, a permis de contrer le dysfonctionnement des mitochondries : les adipocytes obtenus étaient sains. La piste thérapeutique, fondée sur un médicament courant, s'avère très prometteuse. **F. D. M.**



© L. Le Pelletier

À gauche, adipocytes issus de cellules souches du tissu adipeux de personnes âgées non traitées ; à droite, les mêmes adipocytes traités par metformine

Laura Le Pelletier, Claire Lagathu, Véronique Béréziat : unité 938 Inserm/Sorbonne Université/AP-HP

L. Le Pelletier *et al. Elife*, 21 septembre 2021 ; doi : 10.7554/eLife.62635

Nutrition

La fragilité chez les personnes âgées combattue dans l'assiette

Pour anticiper une bonne santé dans le vieillissement, un intérêt croissant est porté à la « fragilité physique », un état qui affecte 10 % de la population âgée, et précède celui de la dépendance. Cette étape est d'autant plus importante qu'elle est… réversible. Nutrition et activité physique peuvent en effet prévenir, stabiliser, voire diminuer l'état fragile. Si un certain niveau d'apport en glucides est recommandé pour couvrir les besoins énergétiques et éviter la dénutrition chez la personne âgée, les travaux de **Catherine Féart** au Bordeaux Population Health suggèrent qu'un régime alimentaire trop riche en glucides simples accroît les risques de fragilité physique, en particulier chez les hommes. L'hyperglycémie qui en découle contribuerait au développement du stress oxydatif, de l'inflammation et de la résistance à l'insuline qui augmentent à leur tour la perte musculaire observée dans la fragilité physique. Ainsi, si les sucres simples, comme ceux que l'on trouve dans le pain blanc, sont délétères, les glucides complexes et une nutrition diversifiée favorisent le vieillissement en bonne santé. **M. R.**

Catherine Féart : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux

V. Chuy *et al. J. Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 21 août 2021 ; doi : 10.1093/gerona/glab243

MALADIES ARTICULAIRES

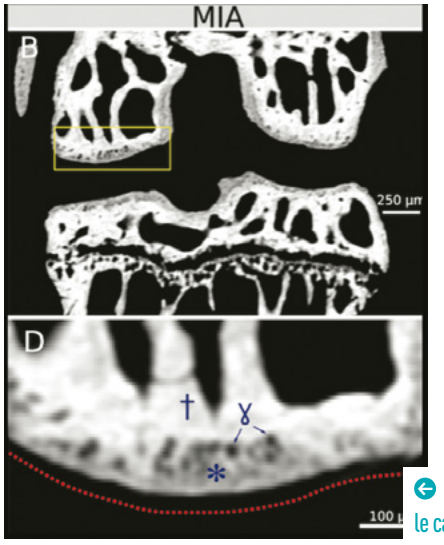
Bientôt de nouvelles techniques pour « voir » l'arthrose ?



© Adobe Stock

Développer de nouvelles techniques d'imagerie capables de diagnostiquer et de traiter précocement l'arthrose sera crucial pour mieux prendre en charge cette maladie du cartilage, très répandue. À l'université Grenoble Alpes, une équipe incluant des chercheurs Inserm suit une piste particulièrement prometteuse.

Raideur articulaire au lever le matin, douleurs au genou ou à la hanche au moindre mouvement, difficultés à bouger les doigts… Caractérisée par une destruction progressive du cartilage d'une ou plusieurs articulations, l'arthrose peut être très invalidante au quotidien. Selon la Société française de rhumatologie, elle touche 8 à 15 % de la population, soit jusqu'à 10 millions de Français. Parce que sa prévalence croît avec l'âge, elle devrait devenir encore plus fréquente, en raison du vieillissement de la population. Or, à ce jour, le traitement de l'arthrose est « seulement » symptomatique : il consiste à soulager la douleur. Aucune prise en charge ne permet de prévenir, de guérir, ou de freiner son évolution. L'objectif de la recherche, à court terme, est donc de parvenir à diagnostiquer précocement la maladie, afin de pouvoir évaluer dans de bonnes conditions de futurs traitements contre l'arthrose débutante. À ce titre, développer de nouvelles techniques d'imagerie non invasives capables de révéler en haute définition tous les tissus touchés est un objectif essentiel.



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

Pattes de souris atteintes d'arthrose montrant le cartilage calcifié (*)

Lumière sur les tissus mous

De fait, « *l'arthrose affecte le cartilage, mais aussi tous les autres tissus composant les articulations, et notamment les os, la membrane synoviale – qui tapisse l'intérieur de la capsule délimitant l'articulation – et les ligaments* », précise **Jérôme Guicheux**, directeur de recherche Inserm et directeur du laboratoire Médecine régénératrice et squelette à Nantes. À ce jour, poursuit le biologiste, « *la technique d'imagerie de référence pour diagnostiquer l'arthrose et suivre son évolution reste la radiographie. Or celle-ci ne permet pas de voir les tissus cartilagineux et mous.* » Et pour cause : la radiographie mesure l'absorption de rayons X par les structures traversées ; seuls les tissus denses, les os, absorbent suffisamment ces rayons pour apparaître en clair sur l'image.

Dans l'espoir de dépasser cette limite qui pèse sur l'utilisation de l'imagerie, à Grenoble, **Emmanuel Brun** et ses collègues du laboratoire Rayonnement synchrotron pour la recherche biomédicale (Strobe) développent, depuis cinq ans, une nouvelle technique prometteuse, dite « imagerie par contraste de phase aux rayons X » (ICP). « *Comme la radiographie, l'ICP repose aussi sur la mesure de l'absorption de rayons X par les tissus traversés. Elle permet donc, elle aussi, de bien voir les os. Mais, et c'est une grande innovation, elle mesure également la déviation des rayons X par les tissus, que l'on appelle*

Jérôme Guicheux : unité 1229 Inserm/Université de Nantes/Oniris

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

"réfraction". Or, les tissus mous et cartilagineux dévient 2 000 fois plus ces rayons qu'ils ne les absorbent. Ainsi, ils apparaissent aussi sur les images obtenues », explique le chercheur.

Une technique soigneusement évaluée

Lors d'une étude publiée en 2020, son équipe a demandé à six radiologues et rhumatologues du CHU de Grenoble d'évaluer différents clichés de mains et de poignets, obtenus soit avec l'ICP, soit via des techniques conventionnelles : scanner classique (une autre technologie d'imagerie fondée sur les rayons X, mais qui fournit des images en trois dimensions et non deux, comme la radiographie standard) ; imagerie par résonance magnétique (IRM, fondée sur l'utilisation de champs électromagnétiques émis via un gros aimant) ; et échographie (qui utilise des ondes d'ultrasons). Il est apparu que l'ICP permet non seulement de voir simultanément tous les tissus articulaires – denses et mous – mais qu'en plus, elle produit des images avec une définition et un contraste améliorés : les contours apparaissent plus nets et les structures internes plus claires.

Lors de travaux plus récents, parus en juin 2021, l'équipe a évalué sa technique sur une articulation très petite : le genou de souris atteintes d'arthrose. Résultat : même à cette petite échelle, les images d'ICP ont révélé plus de détails que les techniques d'imagerie conventionnelles, comme un nombre plus élevé de micro-calcifications, ces dépôts de cristaux calciques qui s'accumulent au niveau des tissus mous. 329 ont été détectés avec l'ICP, contre 57 pour l'IRM, et 314 pour le scanner conventionnel.

Hélas, il y a un hic : lors de ces études, Emmanuel Brun et ses collègues ont eu recours à une source de rayons X très spécifique : le synchrotron ∷ de Grenoble (ou ESRF), qui contrairement à la radiographie ou au scanner conventionnels permet une mesure de la déviation des rayons X. Or, ce type d'installation à un coût et une taille très importants – 2 milliards d'euros et 844 mètres de diamètre, pour celui de Grenoble. Il est donc strictement impossible de l'utiliser en routine, dans le cadre de la recherche thérapeutique ou en clinique.

Heureusement, les chercheurs ont trouvé une astuce pour se passer d'une telle infrastructure. « *Nous avons intégré, dans un dispositif émetteur de rayons X classique, une sorte de papier de verre qui permet à un algorithme informatique développé spécialement à cette fin de mesurer la déviation des rayons X… comme dans un synchrotron* », explique Emmanuel Brun. Les chercheurs ont même validé la précision et l'efficacité de ce système sur… une mouche. Reste maintenant à récolter des fonds pour perfectionner le dispositif et le tester sur des articulations humaines. « *Si tout se passe bien, notre technologie pourrait être disponible en clinique d'ici à cinq ans* », affirme le chercheur.

La concurrence s'agite

Mais il n'y a pas que les travaux de l'équipe grenobloise ! « *Plusieurs autres groupes de recherche dans le monde tentent de développer de nouvelles techniques d'imagerie non invasives qui permettent de mieux évaluer l'arthrose,* rappelle **Marie-Christophe Boissier**, rhumatologue et directeur du laboratoire Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde, à Bobigny. *Les systèmes développés reposent soit sur l'utilisation de rayons X, comme à Grenoble, soit sur d'autres approches d'imagerie : l'IRM et la tomographie par émission de positons ou TEP, une technique capable de mesurer l'activité métabolique d'un organe, lui-même susceptible d'aider à détecter une arthrose débutante en révélant une inflammation de la membrane synoviale articulaire.* » Lors de travaux parus en 2018, des radiologues de l'université de Stanford, aux États-Unis, ont scanné les genoux de 15 patients en utilisant la technique TEP couplée à l'IRM. Selon eux, cette association pourrait être utilisée comme marqueur de la progression précoce de l'arthrose. Comme le souligne une équipe américano-européenne dans une revue de 2020, la recherche dans le domaine de l'imagerie de l'arthrose s'est tellement accélérée ces dix dernières années qu'il existe désormais « *un réel espoir que l'imagerie mène à une percée thérapeutique, dans un avenir proche* ».

Kheira Bettayeb

> « Si tout se passe bien, notre technologie pourrait être disponible en clinique d'ici à cinq ans »

∷ Synchrotron. Grand instrument électromagnétique destiné à l'accélération à haute énergie de particules élémentaires

Marie-Christophe Boissier : unité 1125 Inserm/Université Sorbonne Paris Nord

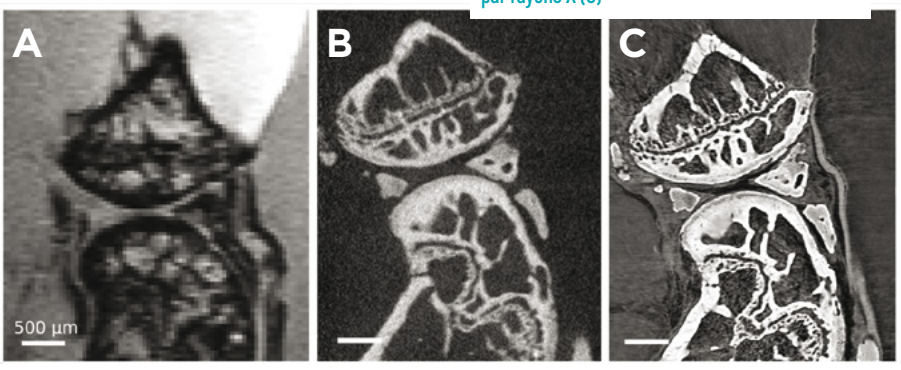
H. Rougé-Labriet *et al. Sci Rep.*, 5 février 2020 ; doi : 10.1038/s41598-020-58168-3

L. Broche *et al. Osteoarthr Cartil.*, 26 avril 2021 ; doi : 10.1016/j.ocarto.2021.100168

L. Quénot *et al. Optica*, septembre 2021 ; doi : 10.1364/OPTICA.434954

F. Kogan *et al. Osteoarthr Cartil.*, ; 12 avril 2018 ; doi : 10.1016/j.joca.2018.04.001

F. W. Roemer *et al. Radiology* ; 19 mai 2020 ; doi : 10.1148/radiol.2020192498



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

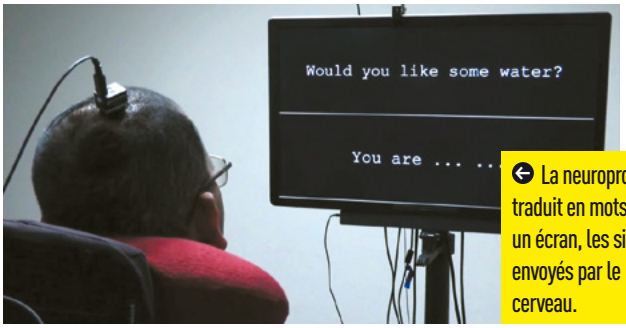
© 2021, E. Brun *et al.* Published by Elsevier Ltd on behalf of OARSI

ÉTATS-UNIS

ATTEINTES CÉRÉBRALES

Restituer la parole grâce à une neuroprothèse

Un accident vasculaire cérébral, un traumatisme, voire une maladie neurologique peuvent entraîner une incapacité à s'exprimer par la parole. Pour aider les patients concernés à communiquer, l'équipe du neurochirurgien Edward Chang, de l'université Berkeley en Californie, travaille sur une neuroprothèse destinée à restaurer l'expression verbale. Récemment, à partir des enregistrements de l'activité électrique du cortex moteur[::] d'un homme paralysé, les chercheurs ont réussi à traduire les signaux du cerveau envoyés aux muscles de l'appareil vocal. Le décodage dudit signal, médié par une intelligence artificielle, a permis d'identifier une cinquantaine de mots. « Eau », « famille » et « bien » ont servi de base pour reconstituer plusieurs centaines de phrases utiles au quotidien. Les performances du dispositif sont étonnantes : jusqu'à 18 mots sont décodés par minute, avec une précision moyenne de 75 %. Reste désormais à augmenter la palette de vocabulaire décrypté, ainsi que la précision et la vitesse de décodage du dispositif.



©UCSF

La neuroprothèse traduit en mots, sur un écran, les signaux envoyés par le cerveau.

::**Cortex moteur.** Zone du cerveau participant au contrôle et à l'exécution des mouvements volontaires

D. A. Moses *et al. NEJM*, 15 juillet 2021 ; doi : 10.1056/NEJMoa2027540

AUTRICHE

DÉVELOPPEMENT

La flore intestinale des prématurés à surveiller



©NIAID

Bactérie *Klebsiella pneumoniae*

En France, chaque année, 5 000 enfants naissent avant le sixième mois de grossesse et pèsent moins d'un kilo. Chez ces grands prématurés, le risque de lésions cérébrales est élevé. Selon une équipe co-dirigée par David Berry et Lukas Wisgrill de l'université de Vienne, les bactéries présentes dans l'intestin des nourrissons joueraient un rôle clé dans l'apparition de ces dommages. Les chercheurs ont comparé le microbiote de grands prématurés avec peu ou sans lésions cérébrales, avec celui de bébés souffrant de graves lésions. Une prolifération excessive, dans le tractus gastro-intestinal, de la bactérie *Klebsiella* était associée à une présence accrue de lymphocytes T. Les enregistrements d'ondes cérébrales et des images obtenues par IRM montrent que ces cellules immunitaires retardent la maturation du cerveau. Reste à comprendre si ces interactions précoces au sein de l'axe intestin-cerveau impactent les premières années de vie.

D. Seki *et al. Cell Host Microbe*, 13 octobre 2021 ; doi : 10.1016/j.chom.2021.08.004

JAPON

CANCER DU SEIN

Les photoinitiateurs boostent les tumeurs

Afin de polymériser un matériau avec la lumière, pour solidifier des résines par exemple, les industriels utilisent souvent des produits chimiques nommés « photoinitiateurs ». D'après de précédentes études, trois d'entre eux, fréquents dans les plastiques et les peintures (le 1-HCHPK, le MBB et le MTMP) ont des effets semblables à ceux des œstrogènes sur les cellules cancéreuses de sein : in vitro, ils augmentent leur prolifération. Yoichi Kawasaki et Toshiaki Sendo, de l'université d'Okayama, sont allés plus loin en étudiant comment l'exposition à ces trois molécules affectait la croissance de tumeurs mammaires transplantées in vivo chez des souris. Résultats : après 13 semaines d'observation, elles favorisaient la multiplication des cellules cancéreuses — leur nocivité étant médiée par les récepteurs des œstrogènes. Les chercheurs invitent donc la communauté scientifique à discuter du rapport bénéfice-risque lié à l'usage des photoinitiateurs.

Y. Kawasaki, T. Sendo. *CRTOX*, 27 août 2021 ; doi : 10.1016/j.crtox.2021.08.004

AUSTRALIE

MALADIE D'ALZHEIMER

Le foie en cause ?

Les dépôts de protéine bêta-amyloïde (Aß) dans le cerveau sont considérés comme un élément clé dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Or, des chercheurs encadrés par John Mamo, de l'université Curtin de Bentley, ont montré que le foie pouvait jouer un rôle important dans le transport d'Aß et la neurodégénérescence. Après avoir modifié génétiquement des souris, pour qu'elles ne produisent la protéine Aß humaine que dans les cellules hépatiques, ils ont observé que celle-ci était transportée dans le sang par des lipoprotéines[::], comme chez l'Homme, de la périphérie vers le cerveau. In fine, les souris transgéniques ont développé une neurodégénérescence et une atrophie cérébrale. La circulation de la protéine Aß sanguine pourrait donc être traitée par un régime alimentaire spécifique et/ou certains médicaments ciblant les lipoprotéines amyloïdes.

::**Lipoprotéine.** Molécule qui combine une protéine et des lipides

V. Lam *et al. Plos Biol.*, 14 septembre 2021 ; doi : 10.1371/journal.pbio.3001358

FIBROMYALGIE

De nouveaux indices sur la piste de l'auto-immunité

Touchant 1,4 à 2,2 % de la population adulte, la fibromyalgie est une affection qui provoque des douleurs chroniques généralisées dont les causes biologiques ne sont que partiellement élucidées. Parmi des pistes évoquées, certains indices laissent à penser que son déclenchement pourrait être lié à l'auto-immunité, autrement dit à une dérégulation du système immunitaire : l'organisme se retourne contre lui-même. Récemment, des chercheurs, encadrés par Camilla Svensson de l'institut suédois Karolinska et David Andersson du King's College de Londres, ont testé cette hypothèse. Ils ont injecté, chez des souris saines, des immunoglobulines G (IgG), un type d'anticorps∷ présents dans le sérum∷ de 8 patients atteints de fibromyalgie. Les résultats sont spectaculaires ! Les souris du premier groupe développent des symptômes typiques de la maladie – comme l'hypersensibilité à la pression mécanique et au froid, une réduction de la force de préhension, une augmentation de l'activité des nerfs sensibles à la douleur et, enfin, une réduction de l'innervation de la peau. Reste à poursuivre ces travaux pour valider la contribution des IgG dans la survenue de la fibromyalgie. **J. P.**

∷**Anticorps.** Protéine de défense de l'organisme

∷**Sérum.** Partie liquide du sang dépourvue de cellules et de protéines de coagulation



Quatorze jours après l'injection, les IgG des patients fibromyalgiques (en rouge) s'accumulent dans le ganglion rachidien des souris.

©2021, Goebel *et al.* CC BY 4.0

A. Goebel *et al. J Clin Invest.*, 1er juillet 2021 ; doi : 10.1172/JCI144201

LE POINT AVEC



© Inserm

Didier Bouhassira

neurologue, unité 987 Inserm/Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Didier Bouhassira : La fibromyalgie a été longtemps négligée, avec de trop rares études fondamentales. Dans ce contexte, ces travaux sont inédits : chez des souris normales, les chercheurs ont réussi à déclencher une hypersensibilisation à la douleur et une réduction de l'activité motrice, uniquement en injectant des IgG purifiées de patients ! Il s'agit d'un véritable transfert de symptômes de l'Homme à l'animal. Mais n'allons pas trop vite : il manque des informations sur les caractéristiques précises de ces IgG, et sur le profil clinique des patients dont le nombre est trop limité pour que l'étude soit vraiment significative. Or, la fibromyalgie est une maladie complexe qui provoque certes des douleurs généralisées, mais aussi fatigue, troubles digestifs, cognitifs et psychologiques. À ce jour, nous ne disposons d'aucun modèle animal validé de la maladie.

Que nous apprennent ces travaux sur l'origine de la fibromyalgie ?

D. B. : D'après leurs conclusions, les IgG modifient la sensibilité des petites fibres nerveuses du corps en se fixant sur des cellules gliales satellites – qui jouent un rôle de protection des neurones sensoriels – localisées dans le ganglion rachidien des souris, c'est-à-dire près de la moelle épinière. Selon les chercheurs, ces IgG peuvent également se fixer sur ce type de cellules chez l'Homme. Leur scénario ? Les auto-anticorps∷ de patients atteints de fibromyalgie sensibilisent les fibres qui font office de récepteurs de la douleur. Ces dernières sont situées dans le système nerveux périphérique, mais leur corps cellulaire, lui, réside dans le ganglion rachidien. Cela provoque des « signaux de douleur » fréquents et intenses, de manière inappropriée.

Quel lien ces recherches ont-elles avec des travaux existants ?

D. B. : Cette étude renforce une des hypothèses actuelles sur le mécanisme de la fibromyalgie : la maladie consisterait avant tout en une atteinte des petites fibres nerveuses. D'autres études chez l'Homme ont montré qu'un nombre important de patients présentaient une forme de neuropathie. Mais nous ne savons pas si cette neuropathie est une cause, ou une conséquence de la douleur ressentie. On pourrait imaginer qu'une hypersensibilité des nerfs périphériques à la douleur entraîne une hypersensibilité du système nerveux central, c'est-à-dire du cerveau et de la moelle épinière. Mais cela pourrait également être l'inverse !

Quelles sont les éventuelles applications d'une telle découverte ?

D. B. : Il faut désormais décrire plus précisément le profil clinique des patients concernés, afin de mesurer le rôle réel de ces IgG dans la fibromyalgie. Si nous réussissons à les identifier et à les doser chez un patient donné, alors nous pourrions les utiliser comme biomarqueurs. Aujourd'hui, nous ne disposons pas encore de marqueurs biologiques de la fibromyalgie, qui nous permettraient de définir des sous-groupes de patients, et de proposer des parcours thérapeutiques plus précis. C'est la prochaine étape !

Propos recueillis par Julie Paysant

∷**Auto-anticorps.** Anticorps produit par le système immunitaire et dirigé contre une ou plusieurs protéines de l'individu lui-même

De ses débuts en biologie moléculaire jusqu'aux travaux de neurosciences menés par son unité de recherche, le parcours de Denis Vivien est remarquable. Curieux et décidé, le chercheur n'a cessé de monter des projets et structures de recherche à la pointe de l'innovation et s'est vu confier de nombreuses responsabilités académiques. Aujourd'hui, ses découvertes fondamentales sur le rôle de la protéase tPA dans le système nerveux central promettent d'améliorer la prise en charge de maladies telles que les accidents vasculaires cérébraux ou la sclérose en plaques.



DENIS VIVIEN

Toutes les routes mènent au cerveau

Sur quel pied faut-il danser avec Denis Vivien ? Un pied marin, peut-être. « *J'ai commencé ma formation universitaire par un diplôme de biologie marine*, raconte-t-il avec le plus grand sérieux. *Mon objectif était d'élever des coquilles Saint-Jacques.* » Finalement, l'étudiant a quitté Caen pour rejoindre Rennes, et opté pour la recherche en biologie moléculaire. « *Je voulais intégrer l'université d'Orsay, devenir chercheur en ingénierie génétique* », précise-t-il. Il y soutient sa thèse en 1992, qui porte sur les effets du facteur de croissance transformant TGF-β *(Transforming Growth Factor β)* sur le cartilage. Très présent dans le squelette, le TGF-β influe tant sur la régulation de la réponse immunitaire et de l'inflammation, que sur la prolifération et la différenciation cellulaires et l'apoptose. Il est notamment impliqué dans certains cancers et pathologies des os. Le projet mène le chercheur à New York : il fait son post-doctorat au Sloan Kettering Cancer Center. « *Joan Massagué y était le "pape" du TGF-β*, se souvient-il. *Pour le rencontrer, je m'étais inscrit à un congrès aux États-Unis, et je lui avais proposé de venir voir mon poster – qui l'a convaincu.* »

Après son retour en France, ce chercheur doté d'un fort tempérament quitte son laboratoire caennais et rejoint le **centre d'imagerie médicale Cyceron** pour y mener des études sur le cerveau. « *Le cerveau, je savais que c'était entre les deux oreilles, mais pas davantage,* résume-t-il. *Nous avons acheté les premières pipettes du centre Cyceron et entamé avec le neuroscientifique* **Alain Buisson** *un projet sur le TGF-β et l'excitotoxicité, un processus de destruction neuronale.* » Les chercheurs publient plusieurs articles originaux sur ce thème et Denis Vivien est nommé professeur de neurosciences « *… alors que je n'ai jamais suivi de cours de neurosciences !* », plaisante celui qui ne cesse de rappeler à ses étudiants que la légitimité s'acquiert par la curiosité scientifique. « *Tout au long d'une carrière, il est possible de lire et de se former.* »

En 2002, Denis Vivien lève l'ancre une nouvelle fois pour lancer son propre laboratoire, avec le soutien du programme Avenir-Inserm et de Christian Bréchot, alors PDG de l'Institut. Il postule à ce dispositif d'appui aux projets innovants de très haut niveau. « *J'avais conscience qu'en cas d'échec je devrais prendre le grand large. Mais mon projet Avenir a été sélectionné.* » L'équipe, montée en 2005, comprend cinq personnes. Seize ans plus tard, elle s'est transformée en une unité Inserm de 140 membres, internationalement reconnue. Celle-ci a fait des découvertes exceptionnelles, notamment sur l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), une protéase : elle clive d'autres protéines et les rend actives. « *C'est ma molécule préférée* », reconnaît Denis Vivien, qui étudie sa fonction tant au sein du système nerveux central[1] que dans le système vasculaire. Dans le premier, elle agit sur la capacité des synapses à moduler la transmission du signal électrique d'un neurone à un autre – c'est la plasticité synaptique. Au niveau vasculaire, les chercheurs ont dévoilé que le tPA interagit avec le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate), un récepteur du glutamate impliqué dans la communication entre cellules. C'est une découverte capitale dans la lutte contre les accidents vasculaires cérébraux (AVC) : utilisés en clinique, les effets délétères du tPA – mort neuronale, inflammation, hémorragie – sont mis à profit pour dissoudre les caillots sanguins. Le laboratoire de Denis Vivien, ayant montré que le tPA module l'action des récepteurs NMDA, tente maintenant de contrer les effets néfastes de la protéase grâce à de nouveaux outils à visée diagnostique ou thérapeutique. Un programme de développement clinique par immunothérapie, sous licence (Glunozumab®), est en cours. Les travaux que dirige Denis Vivien dépassent ainsi le cadre de la recherche fondamentale. « *Nous naviguons de plus en plus avec des cliniciens,* note-t-il. *Les applications cliniques ne manquent pas, nous les valorisons par des start-up et des partenariats industriels. C'est ce qui nous a conduits à créer le groupement d'intérêt scientifique Blood & Brain Caen Normandie (BB@C).* » L'Inserm, l'université de Caen Normandie et le CHU Caen Normandie en sont les membres fondateurs. Des essais cliniques issus des travaux du laboratoire sont actuellement en cours, et plusieurs brevets Inserm ont été déposés. Deux start-up ont été créées : Op2Lysis valorise un brevet de molécule de tPA optimisée contre les hémorragies intracérébrales, et Lys Therapeutics, dont Denis Vivien préside le conseil scientifique, est lauréate du grand concours d'innovation i-Lab 2021 pour l'anticorps qu'elle développe contre la neurotoxicité et l'inflammation cérébrale – il cible le récepteur NMDA pour bloquer son interaction avec le tPA. La multiplication des partenariats public-privé réjouit le chercheur : « *Je trouve intéressant d'agréger des domaines que je ne connais pas, de réunir des compétences multiples : biologistes, chimistes… tous fédérés autour d'un objet qui n'est l'expertise exclusive d'aucun. Et les projets ne manquent pas !* »

Nicolas Rigaud

DATES CLÉS

2001. Professeur de neurosciences, université de Caen Normandie

2004-2005. Directeur adjoint de l'unité Neurodégénérescence et stratégies thérapeutiques (unité 6185 CNRS/Université de Caen)

2008-2017. Directeur de l'unité Sérine protéases et physiopathologie de l'unité neurovasculaire (unité 919 Inserm/Université de Caen Normandie)

2017. PU-PH, chef de service et responsable du Centre de ressources biologiques du CHU de Caen

Depuis 2019. Directeur scientifique de BB@C

[1] **Apoptose.** Mort cellulaire programmée
Système nerveux central. Il comprend le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière.

Centre d'imagerie médicale Cyceron : unité 1077 Inserm/EPHE/Université Caen Normandie

Alain Buisson : unité 1216 Inserm/Grenoble Institut des neurosciences

K. Benchenane *et al. Circulation,* 25 avril 2005 ; doi : 10.1161/01.CIR.0000163542.48611.A2

B. D. Roussel *et al. Brain,* 2 juillet 2009 ; doi : 10.1093/brain/awp162

J. Parcq *et al. Cell Death Differ.*, 29 juin 2012 ; doi : 10.1038/cdd.2012.86

A. Le Behot *et al. Blood,* 22 mai 2014 ; doi : 10.1182/blood-2013-12-543074

A. M. Thiebaut *et al. Lancet Neurol.*, 13 novembre 2018 ; doi : 10.1016/S1474-4422 (18) 30323-5

© Inserm/François Guénet

« J'ai embrassé une nouvelle discipline »

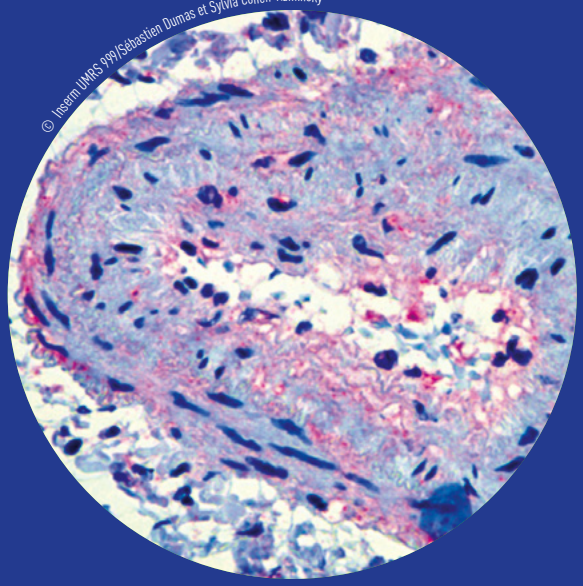
Au sein de son laboratoire du Plessis-Robinson, Sylvia Cohen-Kaminsky a ouvert une nouvelle voie dans la lutte contre l'hypertension artérielle pulmonaire, une maladie rare et fatale. Aujourd'hui, le candidat médicament qu'elle a mis au point attire tous les regards, et lui vaut d'être nominée pour le prestigieux prix Galien 2021.



© Inserm/E. Begouen

Sylvia Cohen-Kaminsky

unité 999 Inserm/Université Paris Saclay, Hypertension pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique



© Inserm UMRS 999/Sébastien Dumas et Sylvia Cohen-Kaminsky

↑ Expression (en rose) de la sous-unité GluN1 du récepteur NMDA dans une artère remodelée de patient souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire

Je suis immunologiste, mais en 2010, j'ai fait un pas de côté décisif : j'ai rejoint l'unité Inserm que montait le pneumologue Marc Humbert sur la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Cette maladie vasculaire pulmonaire rare est caractérisée par une augmentation de la pression artérielle moyenne au sein du poumon. Son diagnostic est tardif et invasif, et, hélas, la mort du patient survient dans les cinq ans. J'avais à mes côtés une équipe clinique et… quelques idées !

À l'instant où j'ai embrassé une nouvelle discipline, tout a changé. Auparavant, j'avais découvert que le récepteur NMDA, essentiel dans les mécanismes cellulaires de la mémoire et de l'apprentissage, n'était pas seulement impliqué dans le système nerveux central. Il intervient aussi au niveau périphérique dans la communication entre deux types de cellules immunitaires, les cellules dendritiques et les lymphocytes T. J'ai poursuivi mon enquête pour comprendre l'étendue de son influence dans l'organisme, et étudié son rôle dans la communication entre les cellules vasculaires. Nous avons alors montré que le récepteur NMDA est acteur du remodelage vasculaire pulmonaire, un phénomène central dans l'HTAP : il s'agit de la prolifération de cellules vasculaires, qui conduit au rétrécissement ou à l'occlusion des vaisseaux sanguins et à l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire. Cibler le récepteur NMDA a ouvert une nouvelle stratégie thérapeutique pour l'HTAP ! Car le traitement actuel est toujours à base de vasodilatateurs… Grâce au Laboratoire d'excellence en recherche sur le médicament et l'innovation thérapeutique (Lermit), je me suis associée à des partenaires en chimie médicinale et en pharmacologie pour concevoir et développer un candidat médicament qui cible le récepteur NMDA sans traverser la barrière hémato-encéphalique — afin de minimiser les effets indésirables chez l'Homme. Protégé par trois familles de brevet, il est aujourd'hui validé in vivo dans un modèle animal d'HTAP. En 2017, nous avons reçu l'appui de la société d'accélération du transfert de technologies (SATT) Paris-Saclay pour la maturation du projet. À présent, nous bénéficions du soutien d'un investisseur français, et montons une entreprise qui pilotera le développement clinique de notre médicament — une grande source d'espoir pour les patients. Grâce à ce candidat médicament, nous sommes nominés pour le prix Galien 2021, et l'équipe est lauréate du concours i-Lab 2021 !

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

Barrière hémato-encéphalique. Barrière physiologique entre la circulation sanguine et le système nerveux central

P. Affaticati *et al. Cell Death Differ.*, 25 juin 2010 ; doi : 10.1038/cdd.2010.79

S. J. Dumas *et al. Circulation*, 14 février 2018 ; doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029930

M. Quatredeniers *et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 13 décembre 2018 ; doi : 10.1152/ajplung.00537.2017

Z. Palmai *et al. PLoS One*, 3 août 2018 ; doi : 10.1371/journal.pone.0201234

SENSIBILITÉ ET IMMUNITÉ : UN COUPLE TERRIBLE

À 35 ans, Nicolas Gaudenzio vient de remporter le prestigieux prix Acteria, qui récompense le meilleur chercheur européen en allergologie. Ce prix est décerné tous les trois ans par la Fédération européenne des sociétés d'immunologie (EFIS) à un chef d'équipe dont la carrière et les travaux remarquables annoncent une entrée fracassante en allergologie.



Nicolas Gaudenzio
unité 1291 Inserm/CNRS/ Université Toulouse III - Paul-Sabatier

Est-ce bien son premier succès ? En 2017, après quatre ans de post-doctorat à Stanford, Nicolas Gaudenzio est lauréat d'une bourse européenne Marie-Curie. En 2018, il est respectivement classé premier et deuxième aux concours de chargé de recherche du CNRS et de l'Inserm en immunologie, et opte pour l'Institut. Lauréat consécutif d'un programme ATIP-Avenir et du Conseil européen pour la recherche (ERC), il monte rapidement son équipe indépendante au sein de l'Inserm… Désormais responsable de l'équipe Régulation neuronale du système immunitaire à l'Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity), le chercheur étudie les interactions entre le système nerveux périphérique, c'est-à-dire l'ensemble des ganglions et des nerfs à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière, et le système immunitaire. « *Nous nous sommes rendu compte que les deux systèmes sont indissociables,* explique-t-il : *si l'un est perturbé, l'autre l'est aussi.* » Ses travaux portent en particulier sur les affections d'origine immunitaire qui se manifestent au niveau de la peau, comme la dermatite atopique (aussi connue sous le nom d'eczéma) : l'équipe a revisité l'origine de cette maladie chronique en étudiant les interactions entre les mastocytes, cellules immunitaires de la peau qui déclenchent l'inflammation, et les neurones sensitifs qui les activent. L'objectif est de freiner ces interactions pour enrayer le développement de la maladie. « *Cette thématique de neuroimmunologie est émergente,* reconnaît-il. *En Europe, seuls quelques laboratoires français et un portugais l'ont adoptée. C'est très motivant ! Et grâce à l'environnement très dynamique d'Infinity, notre équipe pluridisciplinaire peut travailler sur une molécule thérapeutique innovante, avec un partenariat industriel imminent.* »

Nicolas Rigaud

N. Serhan *et al. Nat Immunol.*, 7 octobre 2019 ; doi : 10.1038/s41590-019-0493-z

© Inserm/François Guénet



GRAND ANGLE

SANTÉ GYNÉCOLOGIQUE

La fin des tabous ?

Dossier réalisé par **Alice Bomboy**

Nous disposons aujourd'hui de connaissances fournies sur la reproduction. Grâce à elles, les femmes ont accès à un large éventail de traitements et de technologies qui leur permettent d'avoir des enfants, même quand elles rencontrent des problèmes de fertilité ou présentent une grossesse à risque. À l'inverse, les troubles rencontrés par les femmes sans lien direct avec l'enfantement sont largement méconnus, voire ignorés, surtout quand ils concernent les douleurs gynécologiques ou la santé mentale. Ainsi, nous savons bien peu de choses sur les mécanismes du syndrome prémenstruel, du syndrome des ovaires polykystiques ou même de l'endométriose, pourtant largement répandus, et restons démunis pour apporter du soulagement à celles qui en souffrent : ils sont perçus comme problèmes mineurs et négligeables. Comment la recherche progresse-t-elle sur ces sujets ? Que dit cette situation en matière d'inégalités de genre pour la recherche, le diagnostic, le développement de traitements et l'accès aux soins ?

« *J'ai toujours eu des règles douloureuses, mais on me disait que c'était normal. Dès le lycée, la prise d'antalgiques était chaque mois un passage obligé* », raconte Kahina*, 38 ans. Lorsqu'elle commence à prendre la pilule, à 20 ans, les douleurs s'estompent. Mais après avoir accouché de son fils, elle décide de se passer de pilule comme moyen de contraception et le calvaire recommence. « *Lors de mes premières règles sans contraception hormonale, j'étais en vacances ; j'avais tellement mal au ventre que je pensais avoir fait une intoxication alimentaire. J'avais des sueurs froides, je n'ai pas dormi de la nuit,* se souvient-elle. *La seconde fois, j'étais au travail et je ne pouvais tout simplement plus me lever. Quand j'ai manqué perdre connaissance, une collègue a dû me raccompagner chez moi où je suis restée au lit toute la journée.* » Après un rendez-vous avec sa gynécologue et une échographie, le verdict tombe : endométriose. Comme Kahina, une femme sur 10 souffre en France de cette maladie liée à la prolifération des cellules de l'endomètre, la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus, à l'extérieur de celui-ci. Des millions d'autres sont atteintes de douleurs prémenstruelles, du syndrome des ovaires polykystiques, d'un syndrome dysphorique prémenstruel ou d'autres troubles extrêmement courants – et pourtant peu ou pas reconnus. Où en sont les recherches pour mieux comprendre les mécanismes de ces maladies et leurs répercussions sur la santé et la vie des femmes ? Où en sommes-nous de la prévention, du diagnostic, de leur prise en charge ? Des politiques de santé publique existent-elles pour mieux y faire face ou, tout simplement, les faire reconnaître pleinement par la société ?



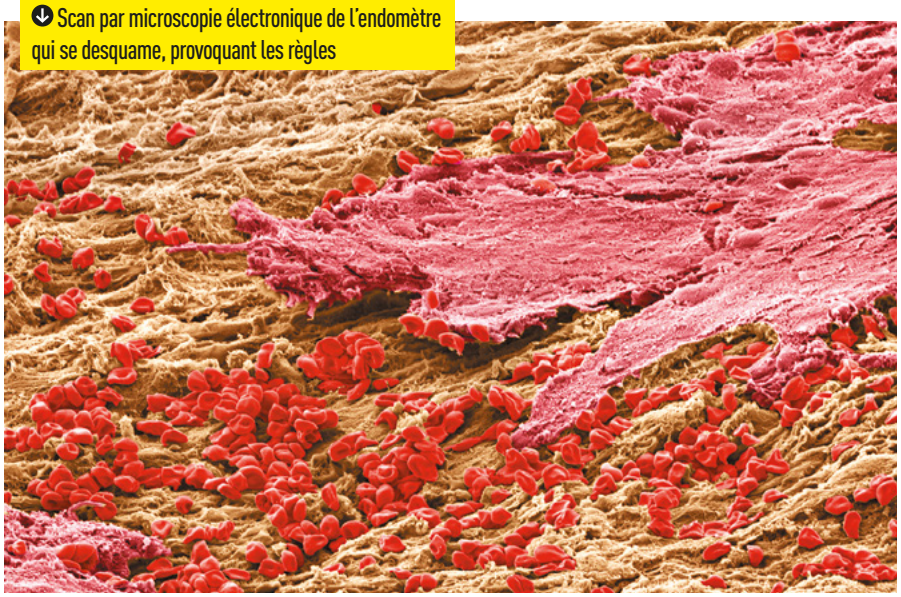
©Adobe stock

Les crampes menstruelles peuvent être assez intenses pour empêcher la station debout et provoquer des vomissements.

L'ordinaire des souffrances privées

Il y a des symptômes que 80 % des femmes connaissent bien : rétention d'eau, mastodynies – des douleurs aux seins caractéristiques –, céphalées, troubles intestinaux, fatigue, émotivité, puisqu'elles en font l'expérience avant ou au début des règles. Des troubles psychiques peuvent aussi être au rendez-vous, comme une humeur dépressive. Chez environ un tiers des femmes, les symptômes sont si sévères qu'on parle de syndrome prémenstruel, ou SPM. Et pour 5 % des cas, ils constituent un handicap qui peut avoir un impact majeur sur la vie personnelle et professionnelle, car les symptômes sont analogues à ceux d'un épisode dépressif majeur : c'est le trouble dysphorique prémenstruel (TDPM). « *Malgré leur prévalence importante, les douleurs liées aux règles, appelées dysménorrhées, ainsi que d'autres troubles gynécologiques comme les incontinences urinaires qui touchent les femmes n'ont jamais été considérés comme un sujet intéressant à étudier*, constate **Virginie Ringa**, chercheuse épidémiologiste au sein du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) à Villejuif. *Ce ne sont pas des maladies dangereuses, elles ne mettent pas la vie en danger, et*

Scan par microscopie électronique de l'endomètre qui se desquame, provoquant les règles



© Steve Gschmeissner / Science photo library

*Les récits de patientes, anonymes, ont été recueillis suite à un appel à témoignages.

Virginie Ringa : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay

K.T. Zondervan *et al. N Engl J Med.*, 26 mars 2020 ; doi : 10.1056/NEJMra1810764

R.C. Martin-Du-Pan. *Rev. Med. suisse,* 11 août 2010 ; 258 (4), 1517

F. Bianchi-Demicheli. *Rev. Med. suisse,* 8 février 2006 ; 52 (9), 393-9

elles ne concernent que les femmes. Je n'ai jamais eu connaissance d'un appel à projets qui porte sur les dysménorrhées, par exemple. » Au-delà du désintérêt sociétal et scientifique pour ces thèmes, il est très difficile pour les chercheurs, qui sont dépendants des budgets de recherche, de travailler sur des projets qui concernent la santé gynécologique et sexuelle sans financement dédié. Sans compter que les femmes elles-mêmes semblent avoir intégré le peu d'attention portée à ces troubles perçus, par défaut, comme anodins. « *Lorsqu'on interroge les femmes sur les douleurs liées aux règles, on constate que nombre d'entre elles les trouvent normales et acceptables. Dès l'enfance, on leur a inculqué que les règles sont censées être pénibles, qu'il s'agit d'un mal nécessaire,* poursuit la chercheuse. *Une des conséquences de cela est que les femmes rapportent rarement à leurs médecins l'existence de ces douleurs, dont la cause ne sera pas recherchée et qui ne seront donc pas traitées.* » Et ce d'autant plus quand les règles sont considérées comme un sujet privé, voire honteux ; s'en plaindre, ce serait exagérer, ne pas se conformer à un tabou commun à toutes les femmes. Paradoxalement, on a pourtant affaire à une souffrance presque universelle, qui ne se dit pas sur le plan individuel.

François Margueritte, gynécologue-obstétricien à Poissy et chercheur au sein du CESP, aux côtés de ses collègues Virginie Ringa, **Xavier Fritel** et **Arnaud Fauconnier**, fait partie des scientifiques qui ont, en dépit des contraintes, travaillé sur les douleurs pelviennes – dans le cadre d'une étude fondée sur la cohorte Constances, qui regroupe plus de 21 000 femmes âgées de 18 à 49 ans.

Des douleurs partout où l'on regarde

L'analyse des résultats, publiés cette année, a confirmé ce que le chercheur pressentait : la prévalence des algies pelviennes, ces douleurs diffuses ressenties au niveau du bas ventre, est largement sous-estimée : 39,8 % des femmes interrogées ont ainsi affirmé souffrir de dysménorrhées modérées à sévères. Ces douleurs liées aux règles semblent particulièrement toucher les plus jeunes, 20,3 % du sous-groupe de femmes âgées de 18 à 24 ans évoquant des dysménorrhées sévères. Les dyspareunies, soit les douleurs pendant les rapports sexuels, affectent quant à elles « souvent » ou « toujours » 7,9 % des femmes entre 18 et 49 ans et jusqu'à 12,8 % des plus jeunes. Quant aux douleurs pelviennes chroniques et non liées aux règles, elles touchent 17 % d'entre elles. « *Les algies pelviennes peuvent avoir des causes très diverses,* rappelle le spécialiste. *Elles peuvent être liées à un syndrome prémenstruel, à de l'endométriose, à des causes intestinales comme par exemple une maladie inflammatoire chronique de l'intestin**, à un problème urinaire, aux conséquences d'une chirurgie,*



©Wellcome collection

Photographie de Karl Rokitansky (1804-1878), médecin pathologiste, qui a décrit dès 1860 « *la présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus* »

**Voir *Magazine de l'Inserm* n°50, Grand angle « Le ventre. Une attention méritée ? », p. 24-35

François Margueritte, Xavier Fritel, Arnaud Fauconnier : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay

F. Margueritte *et al. J Clin Med.*, 3 juin 2021 ; doi : 10.3390/jcm10112481

Le syndrome des ovaires polykystiques : une maladie sans traitement

Pour les femmes engagées dans un processus d'assistance médicale à la procréation, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est bien connu. C'est la première cause d'infertilité féminine : 50 % des femmes qui présentent un SOPK sont infertiles. Il est causé par un dérèglement hormonal d'origine ovarienne, ou provoqué par le cerveau. Résultat : une production excessive d'hormones androgènes, dont la testostérone. Celle-ci entraîne la formation de « kystes » au niveau des ovaires – en réalité une multitude de follicules contenant les ovocytes en maturation qui ne parviennent jamais à se développer normalement, et bloquent l'ovulation. Mais les symptômes du SOPK, qui touchent 10 % des femmes en âge de procréer, sont plus vastes encore. Du fait de la production excessive de testostérone, une hyperandrogénie peut se développer, marquée notamment par une hyperpilosité, de l'acné et une chute de cheveux. Certaines femmes présentent aussi un syndrome métabolique, marqué par un surpoids, une dyslipidémie::, une hypertension artérielle, des troubles de la glycémie, qui peuvent entraîner à terme une insulinorésistance et un diabète, lesquels augmentent à leur tour le risque de maladies cardiovasculaires. Quid du traitement ? Il n'y en a tout simplement pas. Les seules solutions envisagées consistent à traiter les symptômes.

Reconstitution d'un ovaire recouvert de follicules au développement inachevé, qui perturbent le fonctionnement normal de l'organe et sont susceptibles de bloquer l'ovulation



©Adobe stock

::**Dyslipidémie.** Élévation du taux de lipides et de lipoprotéines dans le sang

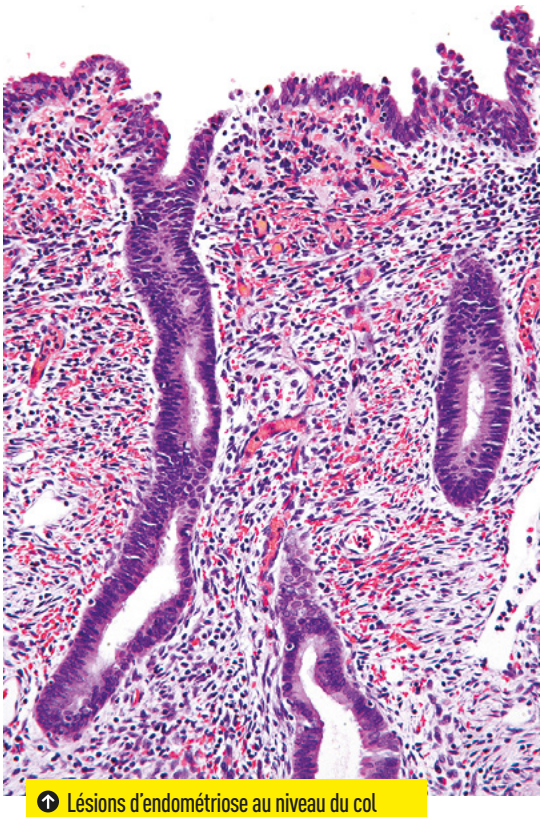
à des malformations génitales. » Parfois, les causes ne sont pas organiques, mais liées à un dysfonctionnement au niveau du système nerveux central, à l'origine de douleurs chroniques ou d'une réaction accrue à la douleur. Il faut également rappeler que les femmes ayant subi ou subissant des violences sexuelles sont très nombreuses, et que ces épisodes ont des répercussions à long terme sur le vécu des relations sexuelles, le rapport au corps et à la douleur. On estime que 94 000 femmes âgées de 18 à 75 ans sont, au cours d'une année, victimes de viols et/ou de tentatives de viol ; une enquête de l'Inserm sur la sociologie des violences sexuelles rapporte que 1,8 million de femmes ont été abusées avant l'âge de 18 ans dans différentes sphères de socialisation. « *Du fait de cette variété de causes à l'origine des symptômes douloureux, le diagnostic étiologique est parfois difficile à poser,* reconnaît François Margueritte. *L'interrogatoire de la patiente par le soignant va être primordial : déterminer depuis quand les douleurs existent, de quels types de douleurs il s'agit, quand elles surviennent dans le cycle menstruel, si elles sont liées ou non aux rapports sexuels. Il permet aussi d'identifier l'ampleur du retentissement que ces douleurs ont dans la vie des femmes : celui-ci peut être très important – arrêts de travail, isolement social, éloignement intime – et nécessiter un traitement contre la douleur.* »
Mettre le doigt sur les causes exactes des algies pelviennes est souvent une épreuve.

> « La méconnaissance de l'endométriose va plus loin que le grand public et touche l'ensemble de la communauté médicale, car de nombreuses spécialités sont en réalité potentiellement concernées »

C'est notamment le cas lorsqu'il s'agit de diagnostiquer l'endométriose, cause numéro 1 de ces douleurs très envahissantes. En moyenne, il ne se passe pas moins de sept années entre le début des symptômes et le diagnostic de cette maladie ! Lorsque **Marina Kvaskoff**, épidémiologiste au sein de l'équipe Exposome, hérédité, cancer et santé du CESP, a commencé à s'intéresser à l'endométriose, elle a très vite été interpellée par le vécu des femmes face à cette maladie. « *L'endométriose n'est pas nouvelle ; elle englobe un ensemble de symptômes observés depuis l'Antiquité, et a été décrite en 1860 par un médecin autrichien,* rappelle la spécialiste. *Malgré cela, on a toujours considéré les femmes qui s'en plaignaient comme "hystériques". Ce déni est bien sûr lié aux tabous qui touchent à l'intimité, à la minimisation de la douleur gynécologique des femmes et à un manque d'écoute flagrant de cette souffrance. Mais quand une algie ne passe pas avec des médicaments antidouleur, quand elle interfère avec le quotidien, que la femme ne peut travailler ni rien faire d'autre, qu'elle reste couchée, qu'elle vomit, que sa vie intime est affectée, il y a bien une maladie qu'il faut prendre en charge.* »
Comment expliquer qu'un trouble décrit il y a 161 ans déjà soit encore si souvent réduit au silence ? « *La méconnaissance de cette maladie va plus loin que le grand public et touche aussi les médecins généralistes, les gynécologues, les sages-femmes et l'ensemble de la communauté médicale, car de nombreuses spécialités sont en réalité potentiellement concernées par l'endométriose* », avance la chercheuse.

Une maladie emblématique de la santé gynécologique

L'endométriose est en effet un ovni médical : elle est caractérisée par la présence de cellules de l'endomètre, la muqueuse qui recouvre l'utérus, à l'extérieur de l'organe dont elles font pourtant partie intégrante. Du fait de cette particularité, elle est parfois comparée, à tort, aux cancers à métastases – ces amas de cellules malignes qui se propagent à différents endroits du corps. L'endométriose n'a pourtant rien de commun avec les cancers. Mais en effet, les cellules endométriales, ou lésions endométriales, sont capables de voyager vers tous les organes ou presque, vraisemblablement en suivant la circulation péritonéale ⁘ ou la circulation sanguine : les ovaires, où elles peuvent être à l'origine d'hypofertilité ; le système digestif, par exemple dans le cul-de-sac de Douglas, une zone délimitée par l'espace entre le vagin et le rectum, où elles peuvent donner des douleurs lors de la défécation ; les poumons, où elles peuvent engendrer une gêne respiratoire voire des pneumothorax ; mais aussi la vessie, les membres, le cerveau, les glandes lacrymales… Kahina, elle, souffrait de douleurs au ventre mais, plus étrangement, également au niveau de la jambe. « *J'avais la sensation d'avoir une sciatique. Il s'est avéré qu'un kyste de 7 cm était présent sur l'ovaire gauche, mais j'avais aussi des lésions sur les ligaments utéro-sacrés, qui relient l'utérus au sacrum, ce qui expliquait les douleurs à la jambe* », décrit-elle. Comment ces lésions apparaissent-elles ?



© Wikimedia commons

Lésions d'endométriose au niveau du col de l'utérus

⁘ **Circulation péritonéale.** Circulation du liquide péritonéal, qui permet de lubrifier les viscères et est secrété dans la cavité abdominale

Marina Kvaskoff : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay

arretonslesviolences.gouv.fr/je-suis-professionnel/chiffres-de-reference-violences-faites-aux-femmes

N. Bajos, J. Ancian, J. Tricou, A. Valendru (Inserm/Iris/EHESS) ; *Sociologie des violences sexuelles au sein de l'Église catholique en France (1950-2020)*, septembre 2021

V. Ghai *et al. J. Obstet Gynaecol.*, 22 juillet 2019 ; doi : 10.1080/01443615.2019.1603217

embryology.ch/francais/gnidation/role01.html

« *Comme tous les tissus de l'organisme, l'endomètre a des capacités de régénération. De la même manière que les cellules de la peau se renouvellent, celles de l'endomètre sont éliminées au moment des règles et sont ensuite remplacées pendant la phase folliculaire*[1] *du cycle menstruel, au cours de laquelle elles vont atteindre une épaisseur maximale pour permettre la nidation d'un éventuel embryon, et être de nouveau éliminées si il n'y a pas eu fécondation* », explique **Daniel Vaiman**, directeur de recherche et responsable de l'équipe From gametes to birth à l'institut Cochin à Paris. Les cellules permettant cette régénération sont des cellules souches, c'est-à-dire des cellules qui, en fonction de l'environnement dans lequel elles se développent et des signaux moléculaires qu'elles reçoivent, pourront se différencier en telle ou telle cellule spécialisée. Les cellules souches responsables du renouvellement de l'endomètre ne sont cependant pas des cellules totipotentes[2] : elles sont simplement pluripotentes, ce qui implique qu'elles sont intrinsèquement programmées pour fabriquer des cellules de l'endomètre. « *Ce détail a son importance pour comprendre une des origines possibles de l'endométriose,* précise le spécialiste. *Celle-ci serait due à une remontée, au moment des règles, des cellules souches endométriales vers les trompes, ce qui leur permettrait de quitter l'utérus et se s'implanter ailleurs, dans d'autres organes, puis de reconstituer à ces endroits des tissus semblables à ceux de l'endomètre, les fameuses lésions endométriales. Si ces cellules souches échappées de l'endomètre étaient totipotentes, elles seraient sensibles aux signaux de leur nouvel environnement et se différencieraient en cellules ovariennes, intestinales, de la vessie… Mais ça n'est pas le cas : ce sont réellement des cellules au comportement semblable à celles de l'endomètre qui se développent à distance de l'utérus.* » Ces cellules sont, comme leurs parentes restées dans la cavité utérine, sensibles aux différents stimuli hormonaux, qui varient chez la femme au fur et à mesure de l'avancée dans le cycle menstruel. Ainsi, les lésions se comportent de façon cyclique, comme dans l'utérus : elles vont successivement proliférer, saigner et laisser des cicatrices à chaque cycle menstruel. De la même manière que des douleurs apparaissent au niveau pelvien avant et au début des règles, des douleurs peuvent aussi survenir au niveau des lésions endométriales – ce caractère cyclique des douleurs est d'ailleurs un des critères qui permet d'orienter le diagnostic vers l'endométriose, même si des algies peuvent aussi apparaître en dehors des règles, lorsque les patientes ont des rapports sexuels, urinent ou défèquent – la lésion constitue alors une gêne mécanique tout au long du cycle. Et lorsque les lésions sont particulièrement bien innervées, les douleurs n'en sont que plus intenses.

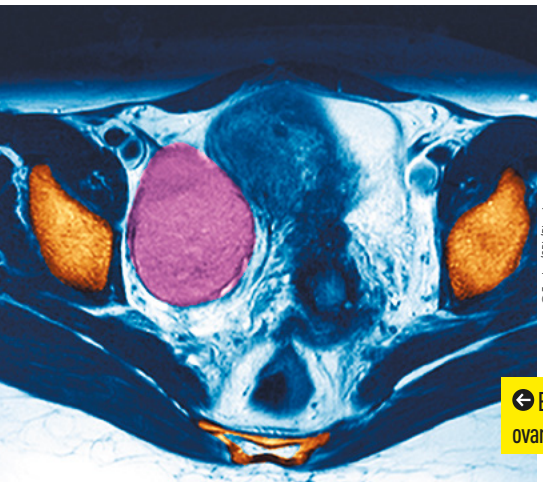
L'enquête est en cours

Si cette hypothèse de la remontée des cellules endométriales est la plus mise en avant, d'autres sont sérieusement étudiées. C'est le cas de la piste du défaut de l'embryogénèse. « *Lors du développement de l'embryon, les cellules se spécialisent et les différents tissus se mettent en place. Certains tissus pourraient être "mal programmés", et du tissu endométrial serait alors dispersé,* explique Marina Kvaskoff. *Des autopsies pratiquées sur des fœtus non viables vont dans le sens de cette hypo-*

[1] **Phase folliculaire.** Phase au cours de laquelle les ovaires se préparent à libérer un ovule et qui dure en moyenne du 1er au 14e jour du cycle menstruel.

[2] **Cellule totipotente.** Cellule capable de produire un embryon entier, mais également le placenta et le cordon ombilical qui l'accompagnent

Daniel Vaiman : unité 1016 Inserm/CNRS/Université de Paris



© Zephyr/SPL/Phanie

Endométriose (en bleu) et kyste ovarien (en violet) vus par IRM

Pourquoi l'endométriose peut-elle causer une infertilité ?

Les liens entre endométriose et reproduction ne sont pas encore clairement établis, mais l'infertilité pourrait être causée par la présence d'amas de tissus endométriaux au niveau des ovaires ou des trompes, lesquels créeraient une barrière physique empêchant la fécondation. En 2014, Daniel Vaiman et ses collègues de l'institut Cochin à Paris avaient montré que l'endomètre des patientes qui souffrent d'endométriose avaient également des caractéristiques inflammatoires différentes de celui des femmes ne présentant pas cette maladie. Ils avaient notamment remarqué que l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme de certaines molécules inflammatoires, comme les prostaglandines, était plus importante chez les patientes endométriosiques : trois des quatre gènes codant pour les récepteurs aux prostaglandines étaient ainsi 10 à 20 fois surexprimées dans l'endomètre. En se concentrant sur les lésions endométriales, les chercheurs avaient remarqué que le taux d'expression y était multiplié par 40 ! Même constat pour une enzyme essentielle à la synthèse des prostaglandines, dont l'expression s'envole chez les patientes qui présentent de l'endométriose (10 fois plus que chez les contrôles). Cette inflammation permet-elle d'expliquer le développement d'endométriose et l'infertilité associée ? Les recherches se poursuivent.

P. Santulli *et al. J Clin Endocrinol Metab.*, 1er mars 2014 ; doi : 10.1210/jc.2013-2950



© Adobe stock

Un ovaire recouvert de lésions d'endométriose, et dont le fonctionnement est perturbé par les saignements

thèse : on a retrouvé chez 10 % d'entre eux des lésions d'endométriose, un taux identique à celui des femmes adultes souffrant de cette pathologie, ce qui impliquerait que ces lésions seraient présentes dès le stade embryonnaire, et donc avant même les premières règles. » La chercheuse reste néanmoins prudente. « *La physiopathologie de cette maladie est de toute manière encore si mal connue que de nombreuses portes restent ouvertes,* assure-t-elle. *L'endométriose est très hétérogène, tant dans ses manifestations, dans la localisation des lésions, que dans la temporalité de son apparition. Aucune des hypothèses avancées jusque-là n'explique tous les cas, toutes les formes différentes observées en clinique. Il n'est à ce jour pas exclu de penser que différentes causes puissent expliquer différentes lésions* », et donc que l'on aurait affaire à plusieurs maladies différentes. L'hétérogénéité de l'endométriose explique en partie les difficultés à la diagnostiquer encore aujourd'hui. Tout d'abord, l'importance des lésions n'est pas forcément liée à l'intensité des douleurs : une femme avec peu de lésions pourra souffrir de douleurs intenses, alors qu'une autre, présentant de très nombreuses lésions, sera asymptomatique. Les lésions prennent aussi différentes formes. Ce peut être des kystes ovariens endométriosiques, remplis de tissu endométrial, visibles à l'échographie endovaginale ou à l'IRM. Un peu plus difficiles à observer, les lésions dites profondes sont implantées à plus de 5 mm dans les tissus. Quant aux lésions superficielles, souvent installées sur le péritoine, l'enveloppe recouvrant la cavité abdominale et les viscères qu'elle contient, elles sont difficiles à repérer par imagerie, et ce d'autant plus si la femme est jeune – les lésions ne sont alors pas pigmentées et gagnent en couleur avec le temps, au fur et à mesure de l'accumulation de sang. Elles sont parfois diagnostiquées fortuitement, souvent à l'occasion d'un bilan de fertilité lorsqu'une femme rencontre des difficultés à concevoir un enfant, ou dans des circonstances plus dramatiques…

> « L'endométriose est très hétérogène, tant dans ses manifestations, dans la localisation des lésions, que dans la temporalité de son apparition »

C'est le cas de Julie*, qui se plaignait d'algies pelviennes importantes associées à la période des règles, et ce depuis de nombreuses années. Sa souffrance n'avait jamais été entendue par les différents médecins qu'elle avait consultés. Habituée à ces douleurs, elle ne réalise pas, lors d'un énième épisode, qu'elle est en train de faire une crise d'appendicite, laquelle ne sera pas traitée tout de suite et dégénèrera en péritonite. Opérée en urgence, le chirurgien lui fait part de son étonnement, à la suite de l'intervention, qu'elle n'ait pas encore été opérée d'importantes… lésions endométriales. Ses douleurs chroniques n'avaient rien de « normales » et cette normalisation a eu de graves conséquences pour la patiente : installation de douleurs chroniques, développement d'une péritonite, dont l'issue aurait pu être fatale, et hypofertilité causée par l'endométriose.

Il y a une dizaine d'années, le traitement de l'endométriose passait encore souvent par la chirurgie. Aujourd'hui, la prise en charge a évolué. « *Les traitements sont de moins en moins chirurgicaux, car le rapport bénéfice/risque peut être défavorable. On propose aux patientes des antalgiques pour limiter la douleur et des traitements hormonaux pour supprimer les règles, et par là de nombreuses douleurs liées aux lésions d'endométriose. La chirurgie s'envisage normalement quand elle devient incontournable car les douleurs persistent malgré les traitements médicamenteux et sont trop handicapantes* », détaille Marina Kvaskoff. Pour parvenir à cet objectif de tendre vers de moins en moins de chirurgie, les spécialistes visent un diagnostic de plus en plus précoce. Auparavant, le pic de diagnostic se situait autour de 40 ans, très certainement en lien avec des difficultés pour tomber enceinte. Mais l'incidence la plus importante se trouve désormais chez les plus jeunes et tend à diminuer avec l'âge – la maladie devient souvent silencieuse après la ménopause. « *Derrière cette ambition de diagnostiquer la maladie de plus en*



© info-endométriose.fr

En 2016, l'association Info-Endométriose lance la première campagne nationale d'information et de sensibilisation à l'endométriose, pour toucher le grand public et les professionnels de santé.

Sur la piste des facteurs de risque

Plusieurs études ont permis l'identification de variations génétiques associées à la maladie. Une vingtaine de gènes serait impliquée, mais ils n'expliquent que 6 % des cas d'endométriose : de très nombreuses femmes porteuses de ces variations génétiques ne développeront pas du tout la maladie. « *On peut imaginer que les mutations génétiques liées à l'endométriose ont été, au cours de l'évolution, assez délétères puisque cette maladie peut engendrer des difficultés à se reproduire. Du fait de cette incapacité à concevoir, les mutations n'ont pas pu passer à la descendance et ont été en partie éliminées. Or, pour rechercher des variations génétiques, il faut comparer deux groupes bien définis, les femmes endométriosiques, et celles qui ne le sont pas : c'est très difficile à faire car de nombreuses femmes sont asymptomatiques* », explique le directeur de recherche Daniel Vaiman. En 2012, il a enquêté sur les particularités épigénétiques associées à l'endométriose. Ces marqueurs correspondent à de petites molécules qui, sous l'influence de facteurs environnementaux, réorganisent le repliement de la molécule d'ADN et modifient sa lecture, et ainsi l'expression des gènes. Avec d'autres chercheurs, il a notamment découvert des différences de méthylation de l'ADN entre les cellules des lésions et celles de l'endomètre normal des patientes. Vecteurs de ces particularités épigénétiques, différentes versions de l'enzyme DNMT3L : la présence de l'une de ces versions multiplie par sept le risque de développer la maladie. En 2018, une autre étude, à laquelle a participé Marina Kvaskoff, épidémiologiste au CESP, a fait le point sur les facteurs exogènes de prédisposition à l'endométriose. Parmi ceux-ci, un âge précoce lors des premières règles, des cycles menstruels courts, un faible poids à la naissance et un indice de masse corporelle faible.

B. Borghese *et al. Am J Pathol.*, mai 2012 ; doi : 10.1016/j.ajpath.2012.01.009

A.L. Shafrir *et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 3 juillet 2018 ; doi : 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.00

plus tôt, il y a l'idée selon laquelle elle est plus facile à traiter à un stade peu avancé. Ou c'est en tout cas ce que l'on suppose… L'idée est de mobiliser les acteurs du parcours médical dans les écoles, les lycées, les facs, comme les infirmières et les médecins scolaires, afin de développer un screening *précoce* », espère François Margueritte.

Vers une stratégie nationale

En mars 2019, la ministre de la Santé Agnès Buzyn avait lancé un plan visant un diagnostic précoce de l'endométriose. Mais avec la crise sanitaire de la Covid-19, la mise en place de filières régionales conçues pour rassembler des spécialistes de la maladie a pris du retard. Deux ans plus tard, Olivier Véran a annoncé une future stratégie nationale contre l'endométriose, en cours d'élaboration. Celle-ci ambitionne de relever plusieurs défis : communiquer sur la maladie, améliorer sa détection, le parcours de soins des patients et leur prise en charge, et poursuivre les efforts de recherche. Car les questions sont encore nombreuses. Outre les mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent, on ne sait toujours pas si les lésions progressent au fur et à mesure des cycles menstruels. Demeurent-elles stables ou peuvent-elles régresser ? Sont-elles présentes dès la naissance, les premières règles ou apparaissent-elles plus tard ? Quels sont les facteurs de prédisposition à la maladie ? Pourquoi certaines femmes développent-elles des symptômes et pas d'autres, alors que le reflux de cellules endométriales serait présent chez toutes les patientes, ou presque ? « *Jusqu'à peu, cette maladie était noyée dans le programme des études de médecine : désormais c'est un sujet à part entière, ce qui devrait permettre aux nouvelles générations d'acteurs de la santé d'être plus attentifs à ces douleurs, à leur diagnostic et à leur prise en charge* », précise François Margueritte.

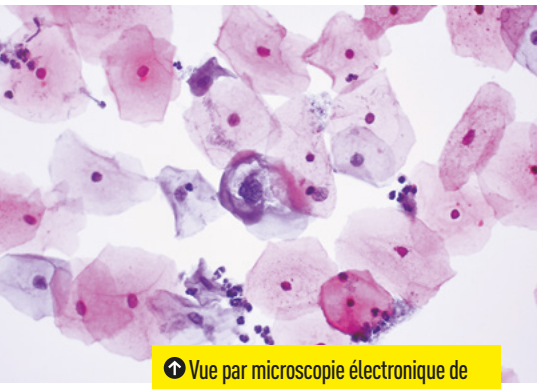
Quant à sa collègue Marina Kvaskoff, elle s'intéresse aux conséquences de la maladie sur la qualité de vie à court et à long terme, et notamment à l'association de l'endométriose à d'autres maladies, tels que les cancers. Plusieurs études ont en effet rapporté à un risque plus élevé de développer un cancer parmi les patientes qui souffrent d'endométriose. En 2021, la chercheuse et ses collègues ont publié une méta-analyse qui étudiait 49 travaux antérieurs portant sur cette association. Verdict : l'endométriose est associée à un risque plus élevé de développer un cancer des ovaires et de la thyroïde, et de façon plus faible, à un cancer du sein. « *Il faut noter que la majorité des études que nous avons analysées étaient d'une qualité insuffisante, car leur méthodologie comportait des risques*

M. Kvaskoff *et al. Hum Reprod Update*, 19 février 2021 ; doi : 10.1093/humupd/dmaa045



© Patrick Stalon Shyaka - Association ENDOmind

➔ EndoMarch a pour but de mieux faire connaître l'endométriose, qui touche 180 millions de femmes dans le monde. Ici, une manifestation à Paris en 2019.



© Adobe stock

Vue par microscopie électronique de cellules anormales du col de l'utérus retrouvées dans un frottis de dépistage : les koïlocytes. On les reconnaît à leur noyau hyperchromatique excentré.

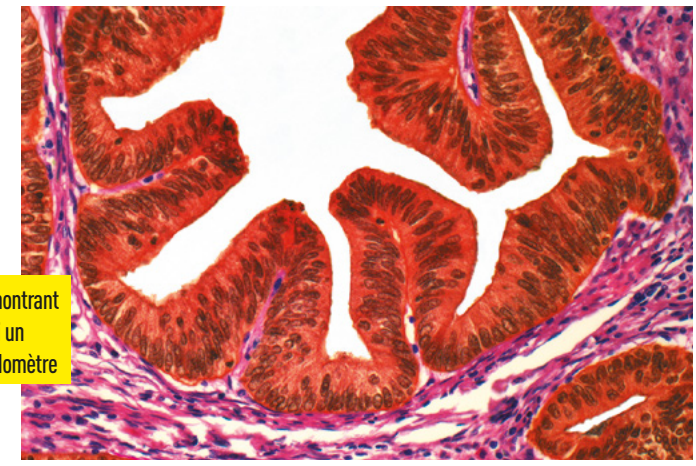
importants de biais », pointe la chercheuse. D'après elle, il faut aussi prendre garde à ne pas trop faire « parler » les chiffres : le risque de cancer de l'ovaire serait par exemple 93 % plus élevé chez les femmes endométriosiques, et 39 % plus élevé pour le cancer de la thyroïde. « *Mais le risque absolu de développer un cancer de l'ovaire n'est que de 1,3 % et passe donc à 2,5 % en cas d'endométriose. Pour le cancer de la thyroïde, on passe de 1,3 à 1,8 %. Cela reste peu et signifie que 97,5 % des femmes atteintes d'endométriose n'auront pas de cancer de l'ovaire au cours de leur vie, et 98,2 % n'auront pas de cancer de la thyroïde* », rassure la spécialiste.

Dans la galaxie des cancers spécifiques aux femmes

Contrairement aux troubles gynécologiques chroniques, si mal reconnus, les cancers intéressent davantage la recherche, peut-être parce qu'ils constituent une entité plus familière et plus menaçante, bien distincte des souffrances privées. Et s'il en est un dont les chiffres sont sans équivoque, c'est bien celui du cancer du col de l'utérus. Après le cancer du sein, il s'agit du second cancer le plus fréquent chez la femme à l'échelle mondiale : près de 500 000 nouveaux cas et 250 000 à 300 000 décès sont répertoriés tous les ans. En France aussi, 3 000 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans, et 1 000 victimes recensées. Sa particularité : il survient exclusivement après l'infection par des souches de virus appartenant à la famille des papillomavirus, le HPV, pour *Human Papillomavirus*. Cette famille est vaste : quelque 200 génotypes différents ont été répertoriés, certains se transmettant par contact cutané et infectant la peau, d'autres sexuellement transmissibles et potentiellement plus dangereux. Le papillomavirus n'est cependant pas une maladie en soi : 80 % des femmes et des hommes seraient exposés au cours de leur vie aux diverses souches de papillomavirus humain, très souvent au cours des premières années de leur vie sexuelle – lorsque les partenaires sont plus nombreux. Pour autant toutes les femmes ne vont pas déclarer un cancer du col de l'utérus : d'après les données renseignées dans les registres des cancers du réseau Francim, l'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas sur une année, est de 6,1 pour 100 000 personnes. Les pics de diagnostic et de décès, qui surviennent respectivement à 53 puis 64 ans, illustrent également la dynamique temporelle de l'infection et de son évolution.

Les manifestations les plus visibles de la contamination par le virus sont des verrues génitales, appelées condylomes acuminés. Plusieurs génotypes sont responsables de ces affections cutanées, tels les HPV 6 et 11. À la manière des verrues plantaires, les condylomes peuvent apparaître et disparaître tout au long de la vie, mais régressent dans 90 % des cas de manière spontanée. Laurence*, 40 ans, a souffert pendant deux années de ces condylomes. « *Ça a été une expérience vraiment difficile. Le premier gynécologue que j'ai consulté ne m'a rien expliqué, si ce n'est que c'était des "verrues" et que je devais avoir de très nombreux partenaires puisque c'était une maladie de "prostituées". Je me suis sentie tellement honteuse… La seconde gynécologue a tenté de traiter ces "verrues" à l'azote liquide, mais elle a renouvelé le traitement tous les jours pendant trois jours, ce qui est une fréquence bien trop rapprochée : cela m'a abîmé la peau et a nécessité que j'ai recours à des soins infirmiers. J'ai enfin correctement été prise en charge lorsque je me suis rendue dans un centre spécialisé sur les maladies sexuellement transmissibles, à l'hôpital Saint-Louis à Paris* », se souvient-elle. Le traitement par crème ou azote liquide, renouvelé un plus ou moins grand nombre de fois, peut suffire à venir à bout de ces condylomes… mais ceux-ci peuvent réapparaître quelques semaines, mois ou années plus tard – à la manière du virus de l'herpès, en sommeil dans l'organisme et dont les manifestations extérieures resurgissent à la faveur d'épisodes de fatigue ou de stress par exemple.

Lorsque des signes de l'infection sont encore présents deux ans après le premier diagnostic, c'est souvent parce que d'autres génotypes comme les HPV 16, 18, 31, 33 et 45 sont impliqués (une vingtaine de génotypes sont liés à des anomalies cellulaires) : ce ne sont pas seulement des condylomes, mais des anomalies cellulaires qui apparaissent au niveau de la muqueuse du col de l'utérus, lesquelles peuvent évoluer en lésions tout d'abord précancéreuses et, 10 à 15 ans plus tard, vers un cancer. D'après l'Institut national du cancer, près de 35 000 lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus sont dépistées



© Steve Gschmeissner / SPL / Phanie

Coupe histologique montrant un cancer de l'utérus, ici un adénocarcinome de l'endomètre

pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancer-du-col-uterus-papillomavirus

Santé publique France, *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim*, 5 juilllet 2019



© Adobe stock

Le frottis cervico-vaginal est un test mis au point dans les années 1920 simultanément par le médecin grec Georgios Papanikolaou et le médecin roumain Aurel Babes. Il peut être vécu comme un examen pénible.

et traitées chaque année et nécessitent d'être suivies sur le long terme. Pourquoi certaines personnes éliminent-elles le virus et d'autres non ? Est-ce seulement lié aux souches de HPV en présence ? « *On ne le sait pas*, reconnaît **Solène Vigoureux**, gynécologue au sein du CESP. *Les recherches montrent que, sur d'autres pathologies, le stress chronique joue, tout comme le fait d'être une femme d'un milieu social défavorisé. C'est probablement aussi le cas avec le HPV, même si on ne l'a pas clairement démontré.* »

La santé sexuelle très étroitement liée aux inégalités

Pour prévenir la survenue du cancer du col de l'utérus, le dépistage par frottis du col utérin permet de déceler la présence de virus ou de cellules anormales. En France, les recommandations de la Haute Autorité de santé sont d'effectuer un tel frottis tous les trois ans chez toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans, mais la réalité est plus complexe. Une étude, publiée en 2019, a analysé l'influence du mode de contraception sur la réalisation de frottis à la fréquence recommandée. Les chercheurs ont étudié les données issues de la cohorte Constances et inclus près de 17 000 femmes âgées de 25 à 50 ans. Résultat : 11,2 % des femmes questionnées ont admis être en retard dans leur schéma de dépistage. L'utilisation d'une contraception médicamenteuse (dispositif intra-utérin, implant contraceptif ou pilule) ne semble pas avoir d'incidence sur le délai en question, mais les femmes qui n'ont recours à aucune contraception, ou utilisent des contraceptifs non médicaux comme les préservatifs et les spermicides, accusent un retard de dépistage encore plus important. « *Lorsque les femmes ont accès à des professionnels médicaux de santé, notamment pour renouveler leurs moyens contraceptifs, elles sont plus à même d'être à jour de ces frottis* », commente Virginie Ringa. La chercheuse étudie depuis longtemps les facteurs influençant le recours des femmes à des professionnels de santé – dont l'adhésion au programme de dépistage du cancer du col.

« Les inégalités socioéconomiques jouent pleinement sur la prévention du cancer du col de l'utérus »

En 2010, elle a participé à un travail dirigé par **Gwenn Menvielle**, membre de l'Équipe de recherche en épidémiologie sociale (Eres) à Paris, et montré que des facteurs économiques défavorables – comme de faibles revenus, ou des épisodes de crises financières et d'un manque d'accès à la nourriture – affectaient considérablement le parcours de soin. « *Les inégalités socioéconomiques jouent pleinement sur la prévention du cancer du col de l'utérus*, analyse Virginie Ringa. *Les femmes défavorisées sont celles qui effectuent le moins de frottis, et ce même si elles ont accès à un médecin traitant. Lorsqu'on rencontre des difficultés économiques et sociales, il faut trouver du temps pour aller chez le médecin, faire garder ses enfants, s'organiser avec le travail… Le dépistage passe souvent à la trappe.* » Indépendamment du niveau social, les femmes en surpoids ou obèses se détournent également de ce suivi, de même que les femmes lesbiennes. « *Derrière ces constats, les explications sont multiples,* avance la spécialiste. *On peut citer le tabou que peut représenter le dépistage, lequel nécessite de faire un prélèvement au niveau du col de l'utérus, affectant l'intimité. Il y a aussi la difficulté à montrer son corps quand on souffre de problème de poids. Certaines femmes ont aussi peur des douleurs que cela peut engendrer. Quant aux jeunes femmes homosexuelles, elles ont moins recours à la contraception – on peut imaginer qu'elles consultent moins les gynécologues, sans compter la crainte exprimée par certaines d'entre elles de faire face à des soignants insuffisamment bienveillants vis-à-vis de leur sexualité.* »

Se passer de consultation gynécologique ?

Solène Vigoureux a dirigé le mémoire d'une sage-femme, Elizabeth Lyonnais, sur les inégalités des femmes françaises vis-à-vis du dépistage du cancer du col de l'utérus suivant leur lieu de naissance. Cette dernière a examiné les données de l'enquête nationale périnatale de 2016, qui inclut plus de 13 000 femmes ayant accouché en France métropolitaine. 43 % d'entre elles étaient

Solène Vigoureux : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay

Gwenn Menvielle : unité 1136 Inserm/Sorbonne université, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique

e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-contre-les-HPV-et-cancers

S. Mignot *et al. BMC Cancer*, 5 avril 2019 ; doi : 10.1186/s12885-019-5477-8

G. Menvielle *et al. Cancer Causes Control*, 20 mai 2014 ; doi : 10.1007/s10552-014-0397-z

en retard de dépistage, et parmi elles, 45 % n'avaient pas rattrapé ce retard pendant la grossesse, malgré le suivi gynécologique rapproché dont elles bénéficiaient au cours de celle-ci. L'analyse de ce « rattrapage » au cours de la grossesse a révélé des inégalités flagrantes.

Si le dépistage reposait jusque-là sur la nécessité de consulter un professionnel de santé, une nouvelle approche se développe : des campagnes régionales invitent désormais par courrier les femmes à aller se faire dépister, à confirmer ou non le statut de leur dépistage et, si rien n'est fait, elles sont relancées un an plus tard. Autre moyen complémentaire de prévenir le cancer du col de l'utérus : la vaccination, disponible en France depuis 2005. Celle-ci est depuis le 1er janvier 2021 recommandée pour toutes les jeunes filles et pour tous les jeunes garçons âgés de 11 à 14 ans révolus, soit avant les débuts de la vie sexuelle et d'une éventuelle primo-infection ; un rattrapage est aussi proposé entre 15 et 19 ans. Le vaccin commercialisé aujourd'hui en France protège contre différents génotypes, les HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58, qui seraient mis en cause dans environ 90 % des cancers du col de l'utérus, 80 % des cancers de l'anus et 90 % des verrues ano-génitales, les condylomes.

Dans certaines régions du monde, cette vaccination montre déjà ses effets très bénéfiques. L'Australie et la Nouvelle-Zélande ont ainsi atteint une très haute couverture vaccinale pour les deux sexes : près de 80 % des jeunes filles y sont vaccinées contre le papillomavirus humain depuis 2007-2008. Une étude publiée en 2019 estime que si cette situation se maintient, l'incidence devrait continuer à baisser de 4 cas pour 100 000 personnes chaque année, et le cancer du col de l'utérus pourrait ne plus être un problème de santé publique en Australie, dans moins de vingt ans. En Suède, une étude de 2020 utilisant les données du registre des cancers suédois, soit quelque 1,6 million de jeunes filles et de femmes âgées de 10 à 30 ans sur la période 2006-2017, a elle aussi démontré l'efficacité de la vaccination : les chercheurs ont dénombré seulement 47 cas pour 100 000 personnes chez les vaccinées.

Depuis le 1er janvier 2021, la vaccination contre les HPV a été étendue aux garçons de 11 à 14 ans. Si la vaccination des jeunes est réalisée avant le début de leur vie sexuelle, la protection apportée est proche de 100 %.



© Adobe stock

« En 1994, l'arrêt de la campagne de vaccination contre l'hépatite B dans les collèges, parce qu'un lien était suspecté, à tort, avec le développement de la sclérose en plaques, a laissé des traces durables »

En France, la situation est bien différente : d'après l'Institut national du cancer, en 2018 seules 24 % des jeunes filles avaient reçu un schéma vaccinal complet. « *Une situation insuffisante et préoccupante, qui ne permet pas d'offrir une protection optimale de la population* », estime l'institut. L'élargissement récent de la vaccination aux garçons devrait permettre de freiner la transmission du HPV – sous réserve là aussi que la couverture soit suffisante. Celle-ci reste en effet aujourd'hui très inférieure à l'objectif de 60 % pour 2019***, fixé dans le cadre du plan Cancer 2014-2019. « *En France, l'hésitation vaccinale est ancienne,* rappelle **Pierre Verger**, chercheur au sein de l'Observatoire régional de la Santé Provence-Alpes-Côte d'Azur à Marseille. *En 1994, l'arrêt de la campagne de vaccination contre l'hépatite B dans les collèges, parce qu'un lien était suspecté, à tort, avec le développement de la sclérose en plaques, a laissé des traces durables.* »

Un renouveau de la santé sexuelle ?

En matière de prévention, **Philippe Martin**, chercheur en santé publique et spécialiste de la santé et des droits sexuels et reproductifs à l'université Paris-Diderot, a jeté son dévolu sur les communautés en ligne. « *Si l'on veut proposer une prévention adaptée aux jeunes, il faut se tourner vers leurs habitudes actuelles de sociabilisation,* assure le jeune chercheur. *Des communautés informelles se forment sur les réseaux sociaux, sur Instagram, sur des groupes Facebook fermés. Est-ce que l'institution peut s'emparer de ces processus d'éducation par les pairs via les communautés en ligne pour promouvoir la santé sexuelle en complément de stratégies plus traditionnelles ?* » En 2017 a débuté le projet

*** Voir *Magazine de l'Inserm* n°46, Opinions « Papillomavirus, faut-il généraliser la vaccination ? », p. 42-43

Pierre Verger : unité 1252 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (Sesstim)

Philippe Martin : unité 1123 Inserm/Université de Paris, Épidémiologie clinique et évaluation économique appliquées aux populations vulnérables

ajog.org/article/S0002-9378(20)31780-4/pdf

M.T. Hall *et al. The Lancet*, 2 octobre 2018 ; doi : 10.1016/S2468-2667(18)30183-X

J. Lei *et al. N Engl J Med.*, 1er octobre 2020 ; doi : 10.1056/NEJMoa1917338

Institut national du cancer, *10 arguments clés sur la vaccination contre les infections liées aux papillomavirus humains (HPV)*, 23 décembre 2020

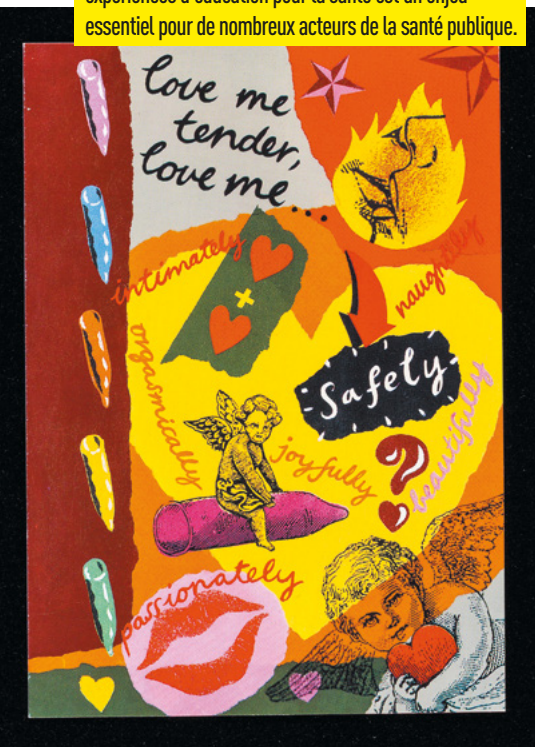


© Adobe stock

En 2016, un sondage Smerep estimait qu'un étudiant français sur deux avait recours à une application santé ou bien-être – une situation propice au développement de la prévention via des outils numériques.

Sexpairs, dont il est le responsable scientifique aux côtés d'Élise de La Rochebrochard, directrice de recherche Ined, et de **Corinne Alberti**, qui co-dirige l'unité Épidémiologie clinique et évaluation économique appliquées aux populations vulnérables (Eceve) à Paris. Objectif ? Évaluer l'efficacité d'une intervention communautaire en ligne, participative et interactive, menée par les pairs, visant à promouvoir chez les adolescents et les jeunes adultes des comportements positifs à long terme en matière de santé sexuelle et reproductive. Car le constat est là. « *Les jeunes sont face à des enjeux d'entrée dans la vie affective et sexuelle, ils sont concernés par les violences sexuelles et sexistes. On observe également une augmentation des infections sexuellement transmissibles. Les informations existent pourtant, mais lorsqu'elles sont partagées de façon descendante, cela ne suffit pas à impacter favorablement les comportements. Pour que la transmission se fasse, il faut également que le contexte soit adapté : il doit être ludique, interactif, sans rester superficiel* », estime le spécialiste, qui espère que des communautés hybrides, menées par des jeunes et des experts compétents issus d'institutions, pourront émerger afin de répondre au mieux à la fois aux attentes des jeunes et aux besoins de prévention en santé publique.

Affiche d'une campagne anglaise de promotion d'une vie sexuelle saine et sans risque pour les 16-24 ans. Travailler sur le rôle des jeunes dans les expériences d'éducation pour la santé est un enjeu essentiel pour de nombreux acteurs de la santé publique.



© Love me tender, love me... safely... : Your pocket guide to sex / Health Education Authority.

Plus que jamais, la santé sexuelle et gynécologique revêt aujourd'hui des aspects multidisciplinaires. « *On doit la regarder à travers toutes ses facettes* », confirme Virginie Ringa. Elle relève des chercheurs qui, en amont, étudient les mécanismes des maladies qui affectent la vie gynécologique et sexuelle des femmes, des soignants qui sont directement en contact avec elles, des épidémiologistes qui quantifient ce qui a trait à cette santé, des sociologues et des économistes qui ont une approche plus qualitative. « *Quand va-t-on prendre la mesure de l'importance de mener des études sur tous les sujets qui font la santé gynécologique et sexuelle des femmes ?* questionne-t-elle. *Aux États-Unis, il a fallu qu'une femme, le Dr Healy, prenne la tête des National Institutes of Health pour qu'un essai clinique soit lancé sur les effets des traitements hormonaux de substitution prescrits aux femmes ménopausées – et finalement interrompus, tant leurs effets se sont avérés néfastes. En France, plus personne ou presque ne travaille sur les effets de la contraception !* »

> « Quand va-t-on prendre la mesure de l'importance de mener des études sur tous les sujets qui font la santé gynécologique et sexuelle des femmes ? »

Enfin, le paysage de la prise en charge de la santé sexuelle et gynécologique des femmes est en train de radicalement évoluer pour des raisons de démographie médicale. Un nombre important de gynécologues femmes exerçant en libéral va bientôt partir à la retraite et éprouve des difficultés à se faire remplacer. Les soins gynécologiques pourraient ainsi être de plus en plus pris en charge par les médecins généralistes qui, très fréquemment, exercent au sein de maison médicale auprès de sages-femmes elles-mêmes aptes à réaliser des suivis gynécologiques. « *Comprendre comment vont s'articuler ces trois types de professions médicales va devenir essentiel,* prévient Virginie Ringa. *On sait que les femmes les plus défavorisées vont plutôt voir leur médecin traitant qu'un gynécologue. Mais iront-elles voir une sage-femme si le médecin traitant délègue ces actes-là ? On ne le sait pas, peu d'études sont menées sur ce champ, alors qu'elles permettraient de vérifier que l'égalité d'accès à la prévention et aux soins primaires en lien avec la santé sexuelle est bien assurée.* » ■

Corinne Alberti : unité 1123 Inserm/Université de Paris ; CIC 1426 Robert-Debré

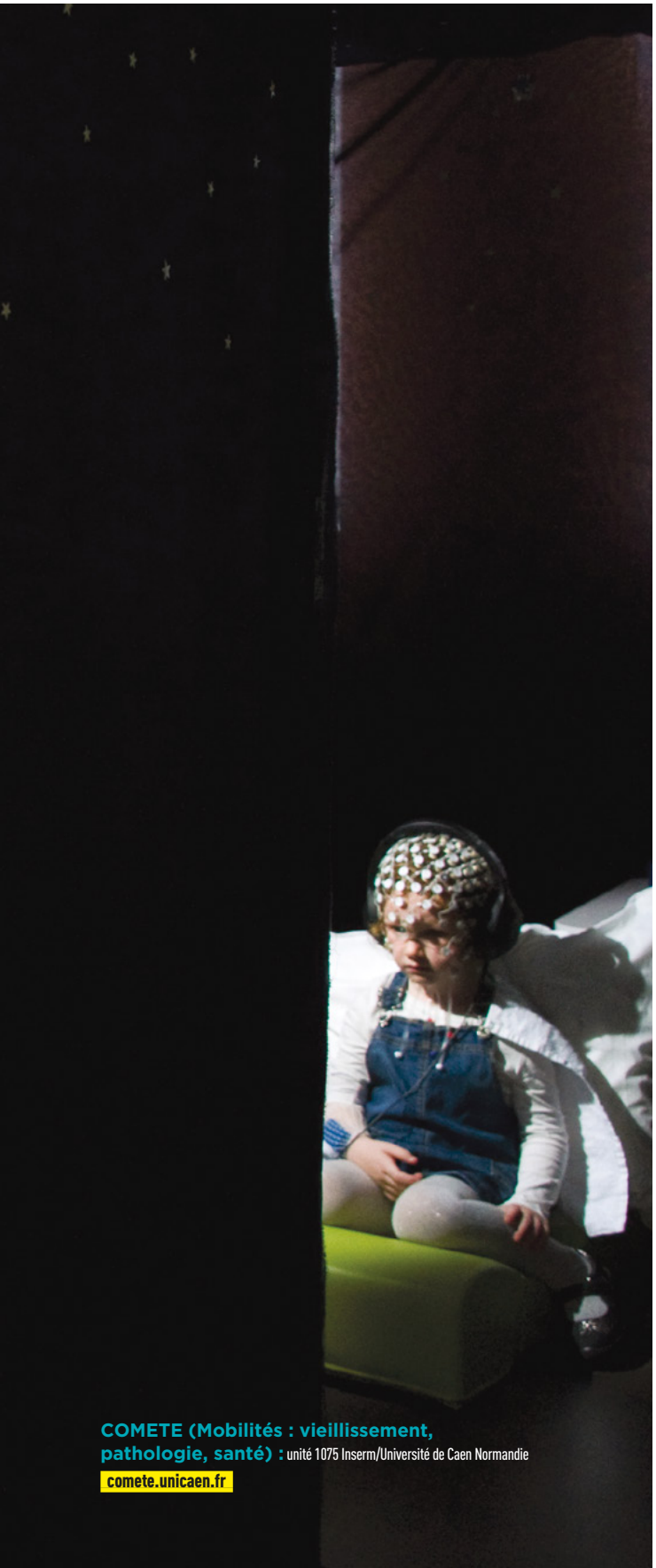
Mia Rozenbaum
Photos : Inserm/François Guénet

DÉVELOPPEMENT

QUAND LE TOUCHER ÉVEILLE AU MONDE



Avant même la naissance, le toucher est le sens privilégié par le bébé pour découvrir son environnement. Dès la quatrième semaine de grossesse, certains récepteurs du toucher surgissent déjà : c'est la première capacité sensorielle à apparaître chez le fœtus, et la fondation sur laquelle l'enfant va développer son rapport au monde par les sens. Or, le toucher est important pour la croissance physique, mais aussi pour le bien-être émotionnel, les fonctions cognitives et la santé globale des bébés. À tel point que le manque de contact humain peut être à l'origine de retards de développement conséquents. Le laboratoire **COMETE (Mobilités : vieillissement, pathologie, santé)** à l'université de Caen Normandie étudie comment les compétences sensorielles des bébés et des jeunes enfants sont liées au développement de leur attention et de leurs performances cognitives. Nadège Roche-Labarbe et son équipe espèrent ainsi découvrir de nouvelles pistes de prévention, de dépistage et de remédiation pour les troubles de développement – parmi lesquels on compte ceux de l'attention, des apprentissages et du spectre autistique. Plongée dans la sensorialité, si délicate, des tout-petits.



COMETE (Mobilités : vieillissement, pathologie, santé) : unité 1075 Inserm/Université de Caen Normandie
comete.unicaen.fr



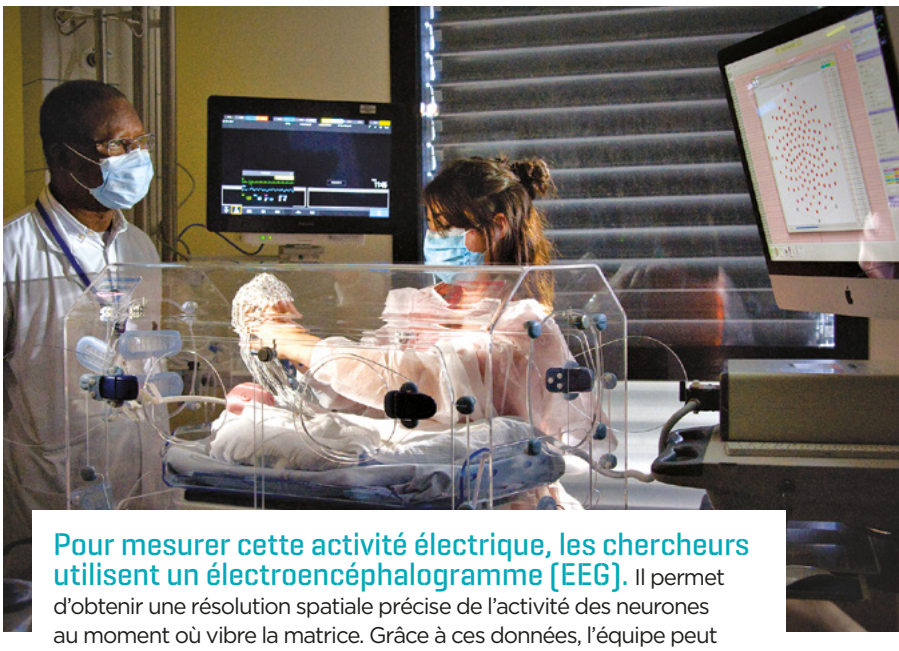
Le programme scientifique DECODE articule des projets de recherche sur le thème du développement des comportements sensoriels et du dépistage des troubles associés. Il repose sur la collaboration de plusieurs spécialités : psychologie et sciences cognitives, néonatalogie et pédiatrie, imagerie cérébrale et ingénierie biomédicale. « *Nous nous intéressons à l'influence de l'environnement néonatal sur le développement des structures et fonctions du cerveau, et tentons de comprendre comment cet impact va se répercuter sur la qualité du développement cognitif, jusqu'aux performances à l'âge scolaire* », explique Nadège Roche-Labarbe.



Environ 40 % des nouveau-nés prématurés présentent des troubles du développement pendant l'enfance. Ils ont en commun des anomalies sensorielles et de l'attention. Le projet NEOPRENE vise à établir un lien entre le sens du toucher et le développement de l'attention, afin d'identifier des marqueurs de risque du développement atypique. Les différences de structure cérébrale, connexions neuronales et capacités cognitives observées chez les enfants nés prématurés sont mises en relation avec leurs capacités tactiles – à 35 semaines d'âge gestationnel, puis à 2 ans.



Pour évaluer la perception tactile des nouveau-nés prématurés, un appareil vibrant appelé « matrice » est posé sur l'avant-bras de l'enfant. Un alignement de quatre modules qui vibrent dans un sens ou dans l'autre génère une sensation de caresse. Si la vibration est régulière, le bébé s'attend à recevoir la prochaine. Les chercheurs étudient ensuite l'activité électrique du cerveau pour déterminer s'il perçoit – ou non – un changement de sens ou de tempo dans le stimulus.



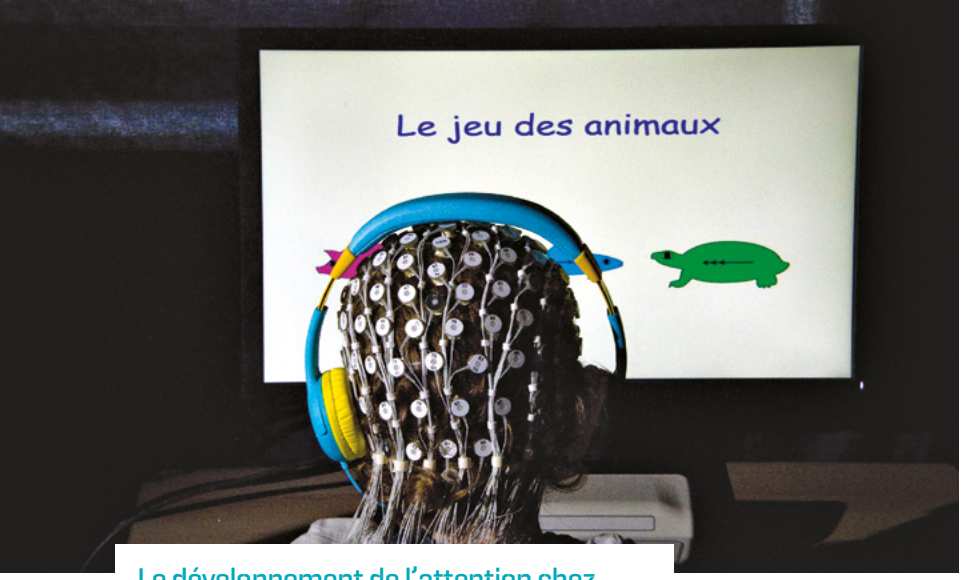
Pour mesurer cette activité électrique, les chercheurs utilisent un électroencéphalogramme (EEG). Il permet d'obtenir une résolution spatiale précise de l'activité des neurones au moment où vibre la matrice. Grâce à ces données, l'équipe peut apprécier la capacité des prématurés à s'habituer à une sensation répétée et à prédire les stimuli à venir. Cette compétence essentielle leur permet de s'adapter à leur environnement.



Antoine Le Boedec, interne en radiologie, analyse des images par résonance magnétique (IRM) du cerveau des bébés. Il observe des variabilités du volume cérébral et dans les connexions qui se forment entre les neurones du cerveau. Il cherche ainsi des signes qui permettraient de prédire des troubles ultérieurs du développement psychomoteur et du comportement.



Les enfants recrutés à la naissance reviennent deux ans plus tard pour une évaluation comportementale et des tests psychométriques. Sont évalués trois éléments critiques : la sensorialité, l'attention et les fonctions exécutives, c'est-à-dire l'ensemble des processus mentaux mis en œuvre pour gérer les comportements, les pensées et les émotions lors d'une situation nouvelle.



Le développement de l'attention chez les enfants est évalué avec un test ANT *(attention network task)*. Il s'agit d'un jeu vidéo minimaliste, dans lequel l'enfant doit décider si un animal va vers la droite ou la gauche. Des élément « distracteurs » qui se déplacent dans des directions identiques ou opposées apparaissent à l'écran ; l'enfant doit inhiber les distractions et se concentrer sur l'animal central.



La motricité globale, importante pour la coordination des mouvements et l'équilibre, est ici jaugée par des lancers de sac, ou des sauts sur des tapis. Les chercheurs évaluent également la capacité des enfants à fixer un objectif, puis à l'atteindre en adaptant leur comportement.



Les capacités sensorielles se construisent grâce au mouvement, qui lui-même dépend des informations sensorielles reçues. Une batterie de tests MABC *(movement assessment battery for children)* permet d'estimer le contrôle moteur des enfants. La motricité fine, utile pour l'écriture par exemple, est testée grâce à des jeux où l'enfant place des jetons dans une tirelire, ou enfile des perles.



Entre 0 et 2 ans, le cerveau est encore hautement plastique. Si des difficultés sensorielles sont repérées assez tôt, les interactions avec les enfants pourraient être renforcées de manière à les compenser. En attendant, les chercheurs mettent l'accent sur les bienfaits de la présence des adultes et de leurs câlins – une richesse que la médecine ne pourra jamais substituer.

HEALSHAPE

Imprimer pour régénérer



À gauche Audrey Cherblanc, cheffe de projet scientifique, ingénieure Développement ; au centre Baptiste Godet, chef de projet, ingénieur Développement ; à droite Sophie Brac de La Perrière, présidente de Healshape

©Inserm/François Guénet

La start-up Healshape a développé un dispositif médical innovant pour la reconstruction mammaire. Dans un futur proche, les femmes qui ont subi une mastectomie suite à un cancer pourraient se voir implanter une matrice imprimée en 3D, qui permettra à leur sein de se régénérer naturellement.

Chaque année, un cancer du sein est diagnostiqué chez plus de 58 000 femmes en France, et 2 millions de femmes dans le monde. Parmi elles, 40 % subissent une mastectomie, c'est-à-dire l'ablation du sein. Cette opération est souvent vécue comme une mutilation, dont l'impact psychologique peut être fort et durable. La reconstruction mammaire permet certes de retrouver la forme initiale de la poitrine, mais seules 30 % des patientes ayant enduré une mastectomie y ont recours. Et ce, malgré une prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie – hors dépassement d'honoraires de certains établissements. La cause de cette répugnance ? Les techniques de reconstruction actuelles sont très contraignantes, et d'autant plus pénibles à affronter après l'épreuve du cancer.

Le retour du bistouri

Trois solutions, exclusivement chirurgicales, sont actuellement proposées aux patientes. La première consiste en l'implantation d'une prothèse synthétique qui doit être remplacée tous les 10 à 15 ans, à l'occasion d'opérations supplémentaires. La seconde est la technique du *lipofilling* : on prélève de la graisse sur une autre partie du corps, comme la cuisse ou l'abdomen, afin de l'injecter au niveau de la région mammaire. Mais 30 à 50 % de la graisse réinjectée se résorbe à terme ; pour obtenir un résultat satisfaisant, trois à cinq interventions chirurgicales s'avèreront donc nécessaires. Enfin, une dernière option consiste à utiliser un « lambeau » – un tissu vascularisé contenant de la peau, de la graisse et parfois du muscle – prélevé sur la patiente puis implanté en lieu et place du sein. In fine, ce prélèvement crée une seconde mutilation, après la mastectomie. Aujourd'hui, la start-up Healshape, créée en 2020 par six fondateurs, dont **Luciano Vidal**, chirurgien plasticien, travaille à proposer une quatrième voie aux patientes : une solution faisant appel à l'impression 3D, qui offrirait les avantages des techniques actuelles tout en écartant nombre de leurs inconvénients.

Une ambition instantanée

Originaire d'Argentine, Luciano Vidal, aujourd'hui chercheur à la Rapid Manufacturing Platform à l'École centrale de Nantes, est spécialisé en reconstruction. Il a exercé à Buenos Aires et en Espagne jusqu'en octobre 2014, avant de rejoindre l'hôpital Henri-Mondor (AP-HP) à Créteil. C'est en octobre 2015 qu'il rejoint l'unité nantaise Sarcomes osseux et remodelage des tissus calcifiés. De 2016 à 2019, il y mène une thèse de biotechnologie sur la fabrication de prothèses vascularisées et personnalisées. Le médecin ainsi que toute une équipe constituée de spécialistes de la bioimpression et d'une pharmacienne experte en réglementation décident alors de se lancer dans une aventure entrepreneuriale… suite à une rencontre très particulière, début 2019, avec Sophie Brac de La Perrière. Issue de HEC, cette cadre expérimentée en *business development* a passé 16 années au sein de Sanofi, dont 9 chez Sanofi Pasteur, et nourrit l'envie de créer sa propre entreprise. « *Nos chemins se sont croisés au printemps. Nous nous sommes mis d'accord pour travailler ensemble durant l'été, et en janvier 2020, nous lancions Healshape* », raconte celle qui est alors nommée dirigeante de la start-up. Un coup de foudre professionnel. Mais pour décoller, l'équipe a besoin d'argent. Les fondateurs mettent 80 000 euros au capital, ce qui s'avère insuffisant vu l'ambition des recherches à mener. « *Le principal enjeu était au départ de décrocher un soutien financier. Nous l'avons obtenu de Pulsalys, une société d'accélération du transfert de technologies (SATT) de Lyon - Saint-Étienne* », indique Sophie Brac de La Perrière. Entre la SATT et le concours i-Lab, dont ils sont

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

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

Luciano Vidal : unité 1238 Inserm/Université de Nantes

lauréats en 2020, Healshape a bénéficié de financements et de subventions de près d'un million d'euros.

« *Au tout début, nous souhaitions créer un greffon in vitro, c'est-à-dire bioimprimer l'encre développée par Healshape avec les cellules de la patiente, les laisser maturer pour régénérer les tissus in vitro, puis les greffer. Mais cette idée s'est révélée extrêmement complexe à concrétiser d'un point de vue réglementaire : la technique correspondait à un médicament de thérapie innovante – dont le développement et le prix final sont très coûteux. Son élaboration n'était guère plus simple, puisqu'il fallait extraire et cultiver les cellules de la patiente* », explique la dirigeante. Au cours de l'année 2020, l'équipe affine son plan de développement et opte pour une solution moins complexe : un dispositif médical. « *Aujourd'hui, nous mettons au point une matrice tridimensionnelle imprimée à partir d'un hydrogel, qui reproduit l'anatomie de la patiente,* explique Luciano Vidal. *Le chirurgien l'implante et y transfère de la graisse, comme pour un* lipofilling, *ce qui permet de fournir la source cellulaire de la patiente au dispositif. La matrice agit alors comme un support de régénération : ses caractéristiques cellulaires, très proches de celles du tissu humain, incitent les cellules à recréer du tissu adipeux.* » Ensuite, la matrice se résorbera seule, sans intervention, laissant un sein parfaitement formé. Ce procédé réduit les inconvénients caractéristiques des solutions actuelles de reconstruction mammaire. « *La prothèse donne le volume désiré au sein,* précise le chirurgien. *Elle est naturelle et disparaît sans laisser de traces, une fois que les tissus se sont vascularisés. On évite ainsi une chirurgie complexe pénible pour la patiente, mais aussi inquiétante pour le chirurgien. Ici, ce dernier n'est pas déstabilisé par la nécessité de maîtriser une nouvelle technique, puisqu'il s'agit simplement de combiner deux interventions qu'il connaît – la pose de prothèse et le* lipofilling », précise Luciano Vidal.

Impression 3D de la bioprothèse mammaire par la machine BAB *(Bio Assembly Bot)*



©Inserm/François Guénet

Luciano Vidal, cofondateur et président de Healshape



©Coll. privée

Préparer l'avenir

Ce dispositif médical a déjà obtenu de belles preuves de concept in vitro et in vivo en 2020. L'entreprise mène actuellement des essais précliniques et souhaite démarrer ses essais cliniques dans deux ans. Dans le même temps, elle prépare une levée de fonds, dont le montant nécessaire est évalué à 6 millions d'euros, afin d'aller jusqu'à la réalisation d'une preuve de concept chez l'humain. La start-up portera-t-elle le produit jusqu'à sa commercialisation, ou passera-t-elle la main à une entreprise plus importante ? Sophie Brac de La Perrière ne rejette aucune possibilité. « *Nous avons un seul objectif : que le produit voie le jour, et qu'il puisse être accessible au plus grand nombre de patientes possible. Nous souhaitons obtenir le marquage CE d'ici 2026 et, dans la foulée, l'autorisation de mise sur le marché américain* », affirme-t-elle. L'ambition de Healshape est de s'adresser tout d'abord aux femmes qui sont attirées par le concept de prothèse « naturelle », en primo implantation ou en remplacement d'une prothèse synthétique. Puis, de toutes les femmes qui ont subi une mastectomie. « *Nous souhaitons que le produit soit accessible, et surtout qu'il soit remboursé. Pour cela, nous visons un prix équivalent à trois fois celui d'un modèle de prothèse mammaire actuel* », précise la dirigeante. L'horizon ? L'adoption du dispositif par 60 000 patientes en Europe et aux États-Unis, dès 2030.

Pascal Nguyên

RETOUR SUR...

Enyo Pharma avance contre l'hépatite B chronique

Au printemps 2016, nous avions rencontré les fondateurs de la *spin-off* de l'Inserm Enyo Pharma, créée en 2014 ; ils venaient de lever 22 millions d'euros. L'entreprise s'attèle maintenant à développer des candidats médicaments innovants contre le virus de l'hépatite B chronique et la stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Preuve que ces traitements sont prometteurs, l'entreprise a levé 40 millions d'euros en juin 2018 – de quoi lancer des études cliniques de phase 2. Sa première molécule, le Vonafexor (EYP001), semble bien engagée, puisque des résultats intermédiaires publiés en juillet dernier présentent des données de preuve de concept positives contre l'hépatite B chronique.

* voir *S&S* n° 30, Entreprendre « Des stratégies innovantes contre l'hépatite B et la grippe », p. 40-41

Cannabis médical

Un écran de fumée ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met en œuvre depuis mars 2021, et pour deux ans, une expérimentation sur le cannabis dit « médical ». Celle-ci consiste à autoriser les médecins des 215 structures participantes à prescrire des produits à base de cannabis, comme des huiles en pipette orale ou des préparations à inhaler, à 300 volontaires. Cinq indications sont concernées : les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles ; certaines formes d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes ; les symptômes liés au cancer ou à ses traitements ; les soins palliatifs ; et enfin les douleurs liées à la sclérose en plaques et à d'autres maladies du système nerveux central. L'enjeu est-il exclusivement médical, ou cette prise en charge du cannabis annonce-t-elle plutôt un adoucissement des politiques publiques en faveur de ce stupéfiant ? Et s'il est médical, faut-il voir le cannabis comme un médicament comme les autres, ou un simple écran de fumée dans un contexte d'impuissance à traiter les maux chroniques ?

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

Cannabinoïdes. Principes actifs du cannabis, qui activent dans l'organisme un récepteur cellulaire spécifique (CB1 ou CB2). Les plus étudiés sont le THC (delta 9-tétrahydrocannabinol), qui a des effets psychoactifs, et le CBD (cannabidiol).

I. Obradovic *et al.* « Cinquante ans de réponse pénale à l'usage de stupéfiants (1970-2020) », *Tendances* n° 144, OFDT, avril 2021

S. Spilka *et al.* « Drogues : perceptions des produits, des politiques publiques et des usagers » (enquête EROPP 2018), *Tendances* n° 131, OFDT, avril 2019

D. M. Anderson *et al. JAMA Netw Open*, 1er septembre 2021 ; doi : 10.1001/jamanetworkopen.2021.24638

Nicolas Authier

psychiatre et pharmacologue au CHU de Clermont-Ferrand, Neuro-Dol, président du comité scientifique de l'ANSM sur l'expérimentation du cannabis médical



©N. Authier

NON

L'usage thérapeutique du cannabis est déjà dans les mœurs. Pour les 5 millions de fumeurs quotidiens en France, il a souvent une fonction autothérapeutique, plus que récréative ou festive. Cet usage peut-il devenir médical ? Autrement dit, peut-on sécuriser la prescription sur ordonnance de produits à base de cannabis, proposer une qualité aux standards pharmaceutiques et assurer un suivi de ses effets par des professionnels de santé formés ? C'est tout l'enjeu de cette expérimentation, qui formera 4 500 professionnels. La médecine ne doit pas nuire. Et ne rien faire contre des maux chroniques qu'on pourrait parfois soulager, c'est nuire. Le cannabis possède des vertus anxiolytiques, antalgiques, hypnotiques, myorelaxantes… Ce n'est certes pas une panacée et il induit parfois des effets indésirables – digestifs, cardiovasculaires ou neuropsychiatriques – le plus souvent réversibles. Mais comme pour tout autre « médicament » – c'est le terme choisi par l'État pour cette expérimentation –, les patients peuvent interrompre la prise en cas d'effets secondaires. Et puis, nous sommes prudents : il ne sera prescrit qu'après l'échec d'au moins deux autres traitements. L'utilisation de médicaments à base de plantes est complexe, car elle nécessite une posologie individualisée. Quelques médicaments à base de cannabis existent déjà, comme l'Epydiolex pour deux types d'épilepsies pharmacorésistantes et, hors de France, le Sativex, comme antispastique. L'accès au cannabis à usage médical pourrait donc compenser un trop faible investissement des laboratoires dans le développement de médicaments à base de cannabis. Il bouscule en tout cas nos idées reçues : un médicament, ce n'est pas forcément un produit disposant d'une autorisation de mise sur le marché !

Giovanni Marsicano
directeur de l'équipe Endocannabinoïdes et neuroadaptation au Neurocentre Magendie de Bordeaux



©Coll. privée

OUI MAIS

Le cannabis présente de nombreux bénéfices thérapeutiques. Par le passé, faute de médicaments efficaces, beaucoup de patients l'ont testé pour soulager leurs symptômes… avec, pour certains, des résultats spectaculaires. Cependant, quand il s'est avéré inefficace ou délétère, les malades n'ont rien dit – puisque son usage était illégal. Cela crée un biais manifeste dans l'appréciation des bénéfices de cette substance. En réalité, les effets positifs sont souvent contrebalancés par d'autres. Ainsi, les cannabinoïdes sont antalgiques mais inhibent la capacité du corps à initier des mouvements. Cet effet cataleptique peut être dangereux ! Plus largement, l'effet du cannabis dépend très fortement de l'individu. Une part, faible mais réelle, des adolescents consommateurs aura des crises psychotiques, soit immédiates, soit à l'âge adulte. D'autres usagers font l'expérience de pertes de mémoire ou de déficits cognitifs sur le long terme. Et 10 à 20 % souffrent d'une consommation incontrôlée, ce qui indique une forme de dépendance – même si, par rapport à la nicotine, à l'alcool ou aux opiacés, le cannabis est une des drogues d'abus les moins addictives. Enfin, l'effet dépend de la dose en cannabinoïdes. Le THC a presque toujours des effets biphasiques : au-delà d'un certain seuil, ses effets sont inversés. Il peut ainsi augmenter ou inhiber la locomotion, couper l'appétit et augmenter l'anxiété, et même causer un retrait social. Nous avons montré que l'excès de THC affaiblit le métabolisme des astrocytes – ces cellules en forme d'étoile du système nerveux central – qui transforment alors moins de glucose en lactate, source principale d'énergie des neurones. Dans l'ensemble, les patients ont besoin que la recherche progresse. Mais les dizaines de composés actifs présents dans le cannabis ont sans doute des effets croisés dits d'« entourage » que ne donnent pas le THC ou le CBD pris séparément : parfois, c'est la plante elle-même qui soigne !

Marie Jauffret-Roustide
sociologue au Centre d'étude des mouvements sociaux, coordinatrice de D3S (Sciences sociales, drogues et sociétés) à l'EHESS



©Raphaël de Benguy

NON

En France, la consommation de cannabis est interdite par la loi du 31 décembre 1970 sur les produits stupéfiants. Ce cadre est l'un des plus punitifs d'Europe. Le nombre de personnes interpellées pour une infraction a été multiplié par 40 depuis 1970, et 80 % sont des consommateurs. Ce système répressif bloque l'accompagnement médical des usagers, alors qu'une partie d'entre eux utilise le cannabis à des fins thérapeutiques, pour calmer l'anxiété ou mieux dormir. Cette prohibition complique fortement l'adoption du cannabis médical en France – même si 9 personnes sur 10 sont favorables à ce que des médecins le prescrivent pour des maladies graves ou chroniques. Elle va aussi à l'encontre d'un mouvement international : un nombre croissant de pays adopte une stratégie plus pragmatique et tolérante. Les uns, dont 33 États aux États-Unis, autorisent l'usage médical du cannabis ; d'autres, comme le Canada, ont un marché qui régule son accès. Au Portugal, l'usage de toutes les drogues a été décriminalisé il y a 20 ans, et des commissions de dissuasion de la toxicomanie orientent les usagers vers un médecin si nécessaire. Aujourd'hui, ce pays a le taux de mortalité lié à l'usage de drogues le plus bas d'Europe. Et chez les plus jeunes, aucune hausse de la consommation n'a accompagné ces alternatives à la prohibition ! Or, comme pour l'alcool, le danger croît avec la précocité de la consommation. Aux États-Unis et au Canada, la consommation de cannabis a cependant augmenté chez les seniors, mais on peut l'interpréter comme un usage de substitution aux opiacés, dont la prescription a tué aux États-Unis plus de 90 000 personnes en 2020. Pour certains activistes pro-légalisation, l'expérimentation en cours ne va pas assez vite ou régule trop fortement l'usage. Mais cet encadrement par l'ANSM permettra d'assurer un meilleur suivi des patients, et le contrôle des éventuels risques liés à la prescription de cannabis, dont les bénéfices potentiels ne font plus de doute. C'est un enjeu de santé publique !

PARITÉ ET ÉGALITÉ PROFESSIONNELLE

De la déclaration d'intention aux premières actions



©Inserm/Frédérique Koulikoff

Depuis janvier 2021, l'Inserm met en œuvre un plan d'action pour l'égalité des femmes et des hommes, partie intégrante du plan stratégique de l'Institut. L'heure est désormais aux premiers retours d'expérience et aux exemples de mise en œuvre de ce plan. Rencontre avec des membres actifs du réseau des coordonnateurs et coordonnatrices régionaux Parité et égalité qui contribuent à la politique volontariste de l'Inserm.

Le plan pour l'égalité professionnelle femmes/hommes de l'Inserm présente une série de mesures qui visent quatre objectifs : initier une action collective et engageante, créer les conditions d'un égal accès aux responsabilités et aux promotions, améliorer l'articulation des temps de vie et l'accompagnement de la parentalité et, enfin, lutter contre le sexisme et les violences sexuelles. Ses mesures devront être effectives d'ici fin 2023.

Le plan prévoit, dans un premier temps, la signature, par chaque responsable d'entité, d'une lettre d'engagement en faveur de la politique de l'Inserm en matière d'égalité et de parité professionnelle, personnalisée, adaptée à ses fonctions et contenant des dispositions transverses et spécifiques. Si, sur le papier, cette étape semble facile à mettre en œuvre, la réalité est parfois complexe… Ainsi, pour Thécla Lesuffleur, coordonnatrice Parité et égalité qui travaille à l'accompagnement des scientifiques pour la délégation Occitanie Méditerranée, « *il n'est pas toujours aisé d'obtenir la signature des directeurs et directrices d'unité, notamment des petites structures multitutelles qui ont peu ou pas de personnels Inserm. Inversement, un message fort a été donné par la direction d'un institut de recherche avec la co-signature du directeur et des deux directeurs adjoints.* » En moyenne à ce jour, plus de 50 % des lettres ont été signées : un début encourageant.

Autre axe essentiel du plan : le réseau. Chaque unité Inserm comportera une cellule Parité et égalité animée par la délégation régionale et dont les membres bénéficieront de formations. Ici encore, certaines délégations sont déjà à l'œuvre. C'est le cas en Occitanie Pyrénées, où ont eu lieu des formations sur les carrières au féminin mais aussi sur la notion de genre et les discriminations ou encore les violences sexistes et sexuelles. « *Nous avons proposé une formation aux membres des cellules Parité et égalité dès juin 2021 et nous les invitons à des rendez-vous réguliers pour les accompagner, échanger sur leurs idées d'actions, leurs attentes et leurs besoins dans cette nouvelle mission pas évidente* », explique Christine Ferran, responsable communication à Toulouse et coordonnatrice Parité et égalité.

Barro Sow, responsable de formation et coordonnatrice pour le siège de l'Inserm à Paris, met quant à elle l'accent sur les personnels d'appui et de soutien à la recherche, à commencer par les encadrantes et encadrants, qui bénéficieront prochainement de formations sur la prévention et la lutte contre les violences sexuelles et sexistes sous la forme d'un *serious game*.

De même, comme cela est prévu par le plan, de nouvelles formations adaptées seront proposées aux membres des commissions, conseils et jurys, pour les sensibiliser aux stéréotypes et biais inconscients à éviter.

Enfin, pour Nicolas Emmanuelli, coordinateur Parité et égalité et responsable communication en Provence-Alpes-Côte d'Azur et en Corse, le changement de mentalité passe aussi par la communication vers le grand public. C'est dans ce sens qu'a été réalisée la série de portraits « Elles/Ils sont l'Inserm », qui met particulièrement les femmes de l'Institut à l'honneur et contribue ainsi à valoriser les carrières scientifiques auprès des jeunes femmes.

Ainsi, tous s'accordent sur l'importance du déploiement du plan pour l'égalité professionnelle femmes/hommes avec un suivi d'indicateurs : si l'Inserm n'est pas nécessairement en retard sur ce sujet par rapport à d'autres établissements, des mesures volontaristes restent indispensables pour continuer à avancer.

Marie-Charlotte Ferran

Pour en savoir plus

Lire le plan Parité et égalité professionnelle :
inserm.fr, rubrique Documents stratégiques

Découvrir la série « Elles/Ils sont l'Inserm » :
chaîne YouTube de l'Inserm

Comité d'éthique

Journée annuelle 2021

La journée annuelle du comité d'éthique de l'Inserm s'est tenue, à la fois en présentiel à l'institut Curie à Paris et en web-conférence, le 13 octobre dernier autour du thème : « L'éthique de la recherche à l'aune des crises ». Quels enseignements pouvons-nous tirer de la pandémie de Covid-19 pour nous préparer aux crises à venir ? Quels principes éthiques de la recherche ont été convoqués pendant cette période inédite ? Quelle place pour le débat public et la démocratie en santé ? Quel questionnement éthique pour le développement des biotechnologies émergentes ? Autant de questions qui ont été abordées par Fabrice Gzil, philosophe, Yazdan Yazdanpanah, infectiologue et Prix Opecst-Inserm 2020, Dominique Costagliola, épidémiologiste et Grand Prix Inserm 2020, Hervé Morin, journaliste,



©Inserm/Frédérique Kouilikoff

Emmanuel Rusch, spécialiste de l'économie de la santé, et Nathalie Bajos, sociologue et démographe, directrice de recherche Inserm, sous la houlette de Jean-Pierre Dupuy, professeur de philosophie morale et politique à l'université de Stanford, grand témoin de cette journée.

En savoir plus sur l'éthique à l'Inserm : inserm.fr

C'EST EN LIGNE

Une API pour les maladies rares



Créé par l'Inserm, Orphanet est une base de données sur les maladies rares qui fait désormais collaborer 40 pays. Véritable catalyseur de programmes de recherche internationaux, cette vitrine des maladies rares entend aussi diffuser largement les informations sur ces affections trop longtemps restées dans l'ombre. La base vient de se doter d'une interface de programmation ou API (pour *Application Programming Interface*). Celle-ci permettra à un grand nombre de contributeurs d'indexer leurs informations sur ces maladies selon une terminologie et une codification largement partagées.

Accéder à l'API : api.gouv.fr

Découvrir Orphanet : orpha.net

Handicap

DuoDay 2021, c'est parti !

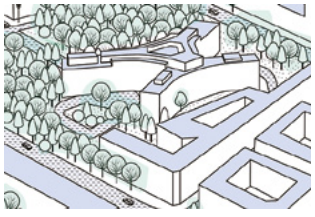
Acteur engagé en faveur des personnes en situation de handicap, l'Inserm participe à la Semaine européenne pour l'emploi des personnes handicapées à travers l'opération DuoDay. Le temps d'une journée, une personne en situation de handicap découvre le métier et l'environnement professionnel d'un salarié avec lequel il forme un binôme. Une expérience déjà menée avec succès en 2020 et qui contribue à rapprocher les personnes en situation de handicap du monde professionnel. Le prochain DuoDay se déroulera le 18 novembre 2021.

En savoir plus : duoday.fr



PARISANTÉ CAMPUS

Une nouvelle étape



©M.E.S.R.I.

PariSanté Campus est un campus de recherche et d'innovation dans le domaine du numérique pour la santé, qui s'installera à l'horizon 2028 sur le site de l'ancien hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce à Paris. L'objectif est de structurer une filière dédiée au numérique pour la santé de rayonnement mondial, ouverte aux partenariats franciliens, nationaux et internationaux, et de fédérer sur un seul site l'ensemble de la communauté scientifique. L'ancien site de l'hôpital sera alors transformé pour accueillir chercheurs, enseignants, étudiants, entrepreneurs, ainsi que le grand public. Cette structure intégrera de ce fait « *un très grand nombre d'équipes, que ce soit de l'Inserm, de l'université Paris Sciences & Lettres, de l'AP-HP, du Health Data Hub* », avait annoncé Emmanuel Macron en décembre dernier. Une nouvelle étape a été franchie avec la mise en œuvre d'une phase de concertation qui a permis au public de s'informer et de s'exprimer sur le projet. Prochaine étape : la passation d'un marché public.

En savoir plus sur :

enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid155744/parisante-campus-faire-de-la-france-un-leader-mondial-de-la-sante-numerique.html

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

LIVRE
FAKE NEWS SANTÉ



2021, Inserm/Le Cherche midi, 270 p., 14 €

À travers une approche didactique et thématique, le livre *Fake news santé*, fruit d'une coédition entre l'Inserm et Le Cherche midi, décortique près de 80 fausses informations en santé. Covid-19 bien entendu, mais aussi alimentation, cancer, santé mentale, VIH… de nombreuses idées reçues sont battues en brèche grâce aux données scientifiques les plus récentes et à l'expertise des chercheurs et chercheuses de l'Institut. Entretien avec Maude Beaudoin, post-doctorante au Centre de recherche en neurosciences de Lyon et référente scientifique de la rubrique « Remue-méninges » de l'ouvrage, qui nous invite à découvrir le cerveau et ses mystères.


© M. Beaudoin

Maude Beaudoin

unité 1028 Inserm/CNRS/Université Saint-Étienne - Jean-Monnet/Université Claude-Bernard Lyon 1, Centre de recherche en neurosciences de Lyon

Vous avez travaillé sur la rubrique du livre relative au cerveau. Cet organe alimente particulièrement de nombreux fantasmes. Pourquoi, selon vous ?

Maude Beaudoin : Nous avons encore beaucoup de choses à découvrir sur le fonctionnement du cerveau. Cela laisse un espace où s'engouffrent de multiples mythes, que l'on regroupe pour cet organe sous le terme de « neuro-mythes », et de *fake news*. Tout ce qui a trait à un possible dysfonctionnement du cerveau prend en outre une dimension intime et angoissante car cela touche à nos pensées, à nos sentiments, à nos souvenirs… Cet organe mystérieux est par ailleurs au cœur de nombreuses œuvres de la culture populaire (films, livres, arts plastiques…). Et au-delà des angoisses et des *fake news*, il existe un réel intérêt du public, désireux d'en savoir plus et de partir à la découverte des données scientifiques disponibles sur ce sujet.

Comment avez-vous procédé pour choisir ces fausses informations et y répondre ?

M. B. : Nous lisons ou entendons par exemple très fréquemment sur les réseaux sociaux ou dans les médias que le cerveau a un sexe ou encore qu'il est possible d'implanter de faux souvenirs dans le cerveau de quelqu'un… Il nous a donc semblé pertinent de nous attaquer à ces fausses informations. Afin d'y répondre au mieux, il était important de suivre la même méthode que celle que nous utilisons tous en tant que scientifiques quand nous nous posons une question : chercher dans la littérature scientifique si cette question a été étudiée et regarder quelles sont les preuves en faveur ou en défaveur de cette hypothèse. Pour chaque texte, nous avons suivi cette démarche et nous nous sommes assurés que les arguments avancés étaient soutenus par des données issues de sources fiables. Quand certaines questions sont encore en suspens ou qu'il n'y a pas de consensus scientifique, nous avons fait passer le message que des incertitudes existent et que la science continue à avancer.

Quels conseils donneriez-vous à un non-spécialiste pour repérer les *fake news* ?

M. B. : La première chose est de regarder si les informations en question citent des sources et la nature de ces dernières : il faut par exemple éviter les informations ne s'appuyant que sur des notes de blogs. Et se tourner vers les données issues de la recherche est toujours intéressant. Quand nous publions des résultats scientifiques, nous le faisons dans des revues internationales après relecture et validation par des experts. Ces articles sont destinés à d'autres chercheurs, ce qui rend parfois leur lecture difficile, notamment parce qu'ils sont très souvent rédigés en anglais. Les organismes de recherche français communiquent néanmoins sur les découvertes que nous faisons, ce qui peut constituer une source intéressante. Internet est enfin un canal de diffusion important de fausses informations et d'idées reçues, mais c'est aussi un formidable outil de vérification : de nombreux sites d'université ou d'organismes de recherche permettent par exemple de trouver rapidement des réponses à ces questions !

Propos recueillis par Marie-Charlotte Ferran

En savoir plus

Depuis 2018, la série Canal Détox de l'Inserm lutte contre les fausses informations.
Retrouvez tous les épisodes sur : **la chaîne YouTube de l'Inserm**

30 MINUTES SANTÉ

DIABÈTE DE TYPE 2 : COMMENT L'ÉVITER ?

Le diabète de type 2 est une maladie insidieuse et silencieuse qui s'installe sans qu'on s'en rende compte. Son principal facteur de risque est essentiellement lié à notre hygiène de vie. Cette maladie entraîne des complications graves à long terme. Comment l'éviter ? Tel est le sujet de cette toute nouvelle émission de l'Inserm, qui fait le point en 30 minutes chrono sur les dernières connaissances sur le sujet. Avec Christian Boitard, professeur en diabétologie et directeur de l'institut thématique Physiopathologie, métabolisme et nutrition de l'Inserm ; Fabienne Fouffelle, directrice de recherche Inserm et responsable de l'équipe Maladies métaboliques, diabète et co-morbidités au Centre de recherche des Cordeliers (unité 1138) ; et Jean-François Thébaut, vice-président de la Fédération française des diabétiques.

9 novembre 2021 - 19 h 30
En direct et en replay sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

SÉRIES

LAB'INSERM SAISON 2

Après une première édition très appréciée du public, l'Inserm vous propose la saison 2 de Lab'Inserm. Dans la Ville rose, venez pousser les portes de l'Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires guidé par Nicolas Fazilleau, son directeur. À



© Inserm

Lille, visite d'un laboratoire de cancérologie… Et bien d'autres unités de recherche à découvrir sur :

> la chaîne YouTube de l'Inserm

TU CHERCHES. TROUVES-TU ?

Le tout dernier épisode de la série nous propose de rencontrer Maxime Mahé, ambassadeur Inserm de la 30e Fête de la science et chercheur dans le laboratoire TENS (Système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau) à Nantes. En partant de cellules-souches embryonnaires, ce chercheur a contribué à créer de mini-intestins, ou organoïdes, qui ont été greffés sur des souris, afin d'en observer le développement et le fonctionnement : passionnant !



© Inserm 2021

Retrouvez la série sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

FESTIVALS

FESTIVAL DES IDÉES PARIS

Le Festival des idées Paris met en lumière la complexité de notre monde. Depuis 2016, il provoque le dialogue entre les sciences et les humanités, la recherche et les arts, pour explorer un enjeu de société majeur et bousculer nos idées reçues en compagnie de chercheurs, d'écrivains, de journalistes et d'artistes. L'Inserm est partenaire de la prochaine édition du festival qui aura pour thème « Réparer le futur ».



18 - 20 novembre 2021
Paris (plusieurs sites universitaires et culturels)
Entrée libre
Programme complet :
> u-paris.fr/festival-idees-paris

SUD DE SCIENCES

Dans le cadre du mois du film documentaire, le festival du film scientifique Sud de sciences est organisé par l'université de Montpellier en partenariat avec des organismes de recherche (CNRS, Inserm et IRD) et l'association Kimiyo autour de trois défis majeurs : nourrir, soigner et protéger. Sa 4e édition aura pour thème « Nourriture(s) et subsistance ». Le festival permet de visionner des films sur l'actualité scientifique, en présence d'experts des organismes de recherche et de réalisateurs engagés.

22 - 27 novembre 2021
Montpellier
Entrée libre, dans la limite des places disponibles



Programme complet :
> suddesciences.fr

EXPOSITIONS

CELLULISSIME. DU GÉNIE DANS NOS CELLULES !

Dans le corps humain, il existe une multitude de cellules différentes mais toutes partagent les mêmes mécanismes nécessaires à leur survie. Elles se nourrissent, communiquent, se reproduisent, fabriquent leurs propres matériaux et même les recyclent… Cette exposition accessible à partir de


© Pavillon des sciences



© Inserm

EXPO
LES VACCINS, À QUOI ÇA SERT ?

Sans détour, l'exposition Les vaccins, à quoi ça sert ?, née dans la délégation Inserm Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse et inaugurée lors de la 30e Fête de la science en octobre dernier, invite le grand public à se rappeler toutes les bonnes raisons de se faire vacciner. En temps de crise Covid, comme en temps normal. À travers un graphisme attrayant signé Anne Defreville, elle éclaire ainsi le débat par une information scientifique juste et actuelle, vulgarisée par Bernard Binetruy, directeur de recherche Inserm.

L'exposition Les vaccins, à quoi ça sert ? s'inspire d'un ouvrage de la collection « Choc santé » coédité par l'Inserm et Le Muscadier en 2015 : *Vaccination : agression ou protection ?*, cosigné par Annick Guimezanes du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML). Finalisé pendant la crise sanitaire, le projet étend sa réflexion aux polémiques autour des vaccins anti-Covid. Mais commençons par le commencement. Les premiers panneaux rappellent les grandes victoires de la vaccination, telle l'éradication de la variole en 1980, puis le fonctionnement des microbes pathogènes, en distinguant bien bactéries et virus et en insistant sur la période à risque : quand le malade, qui ne présente encore aucun symptôme, ignore être contagieux.
L'exposition décrit ensuite la réponse immunitaire, en deux temps. Innée tout d'abord, quand les cellules de l'immunité détectent le pathogène et lancent l'assaut avant de migrer vers les ganglions pour sonner l'alerte générale. C'est là que la réponse adaptative entre en scène : les lymphocytes T vont battre le microbe en retraite, tandis que les lymphocytes B le garderont en mémoire pour fabriquer des armes spécifiques, les anticorps. Si ce pathogène viole une nouvelle fois les frontières de l'organisme, ce dernier aura appris à se défendre mieux et plus vite.
Pour traduire cette activation en cascade, l'illustratrice Anne Defreville, qui avait débuté sa carrière en réalisant des dessins de vulgarisation pour le CIML justement, a utilisé un parti pris clair : « *J'ai voulu faire de chacun des différents acteurs de la réponse immunitaire un sympathique personnage bien identifiable, en lutte contre les vilains microbes !* »
Dans cette guerre contre l'étranger, les vaccins ont pour simple rôle de mimer la première agression. Pour ce faire, ils renferment traditionnellement l'antigène microbien, responsable de la réaction immune. « *Cela peut être un pathogène vivant mais atténué, donc moins capable de se répliquer ; un pathogène inactivé, c'est-à-dire tué ; ou un fragment seulement du microbe,* précise Bernard Binetruy. *Dans les deux derniers cas, les antigènes ne sont pas assez nombreux pour signaler le danger : on ajoute donc un adjuvant, pour renforcer la réponse adaptative.* » Mais il faut de nombreuses études pour identifier l'antigène à cibler, avant de le tester sur des volontaires et de lancer la production industrielle, très réglementée.
Un focus sur la grippe permet de comprendre la nécessité de renouveler les campagnes de vaccination chaque année pour certains virus, qui mutent. Un autre revient sur les principaux scandales qui ont suscité la défiance du public, entre fraude scientifique et polémique, et sur leurs conséquences négatives en matière de santé publique. Aujourd'hui, les inquiétudes se focalisent sur les nouvelles stratégies contre la Covid-19.

« *Il n'est plus question, avec les vaccins à vecteurs viraux ou à ARN messager, d'introduire l'antigène dans l'organisme humain mais de lui faire fabriquer directement !*, explique Bernard Binetruy. *Et si ces vaccins ont pu être mis au point plus rapidement que par le passé, c'est que les chercheurs avaient récemment travaillé sur d'autres coronavirus, comme le SARS-CoV en 2003 ou le MERS-CoV en 2012, et que les industriels ont pris d'importants risques financiers pour accélérer la fabrication tout en respectant strictement les contrôles de sécurité.* »
Malgré ces succès technologiques, certains pathogènes sont tellement complexes qu'aucun vaccin n'a à ce jour pu éradiquer le paludisme ou le sida. Heureusement, le graphisme rassurant et les textes clairs et objectifs de l'exposition permettent d'apaiser les craintes du public, qui devrait en ressortir mieux informé et plus confiant envers les vaccins !

Annie Metais

Les vaccins, à quoi ça sert ?
À partir de 13 ans
Pour emprunter l'exposition dans toute la France :
communication.dr-marseille@inserm.fr

Textes de Bernard Binetruy, graphisme d'Anne Defreville
annedefreville.com

En savoir plus
A. Guimezanes et M. Mathieu, *Vaccination : agression ou protection ?* Inserm/Le Muscadier (coll. « Choc santé »), 2015, 128 p.
inserm.fr/coedition/vaccination-agression-ou-protection



© Inserm

Avec ses couleurs vives et son graphisme intemporel, l'exposition Les vaccins, à quoi ça sert ? se veut avant tout rassurante.

10 ans est une création du Pavillon des sciences et de l'université de Franche-Comté, avec la collaboration des chercheurs du laboratoire Inserm Interactions hôte-greffon-tumeur et ingénierie cellulaire et génique (unité 1098).

Jusqu'au 6 mars 2022
Pavillon des sciences, Montbéliard
Informations :
> pavillon-sciences.com

INCROYABLE CERVEAU

Avec la toute nouvelle exposition permanente de l'Espace des sciences, en partenariat avec l'Inserm, parents et enfants seront incollables sur le cerveau. Avons-nous réellement un cerveau droit créatif et un cerveau gauche rationnel ? N'utilisons-nous vraiment que 10 % de nos capacités cérébrales ? Cette exposition révèle les récentes découvertes en neurosciences dans une ambiance de fête foraine, avec des jeux, des films, des manipulations et bien d'autres installations pour toute la famille. Une place particulière est consacrée aux émotions avec une animation de 30 minutes : grâce à un médiateur, les visiteurs à partir de 8 ans peuvent appréhender la manière dont les émotions se manifestent et comment elles naissent dans notre cerveau. Des rencontres avec les chercheurs Inserm seront régulièrement programmées.

Espace des sciences, Les champs libres, Rennes
Informations :
> espace-sciences.org

LA SCIENCE TAILLE XX ELLES



Connaissez-vous les femmes scientifiques d'aujourd'hui en France ? Mathématiciennes, chercheuses en santé, océanographes, géochimistes, physiciennes, informaticiennes, sociologues… L'exposition La science taille XX Elles, réalisée par l'association Femmes & Sciences, en collaboration avec le CNRS et l'ENS de Lyon, permettra de les découvrir, en photo sur les grilles de l'Hôtel de Ville de Paris, du 8 au 30 novembre. Devant l'appareil du photographe Vincent Moncorgé, ces 48 scientifiques – dont des chercheuses Inserm – qui exercent à Toulouse, Lyon et en Île-de-France ont posé, éprouvette ou boîte de Pétri en main, en blouse blanche ou jonglant avec des formules mathématiques… Cette mise en lumière montre que la science n'est pas une affaire de genre, mais de passion et de pugnacité.

8 - 30 novembre 2021
Mairie de Paris - Accès libre

Quoi de mieux que de jouer dans un cerveau en fête pour apprendre sur son propre cerveau ?



© Inserm

RENCONTRE

QUAND LE PATIENT RENCONTRE LA RECHERCHE



© M. Bertrand/C. Courbière

L'objectif de cet évènement, dont l'Inserm est co-organisateur avec le labex Primes, est de permettre la rencontre entre chercheurs et associations de patients, patients ou citoyens et de favoriser le dialogue entre professionnels de la recherche, de la santé et de l'accompagnement du patient avec le grand public (personnes directement touchées ou intéressées par la thématique du cancer). L'objectif est ainsi de se retrouver autour de problématiques variées ayant trait à cette maladie. L'édition 2021 s'intéressera aux rythmes circadiens, à l'effet de leurs altérations en cancérologie et à l'importance de la chronobiologie en thérapie mais aussi, dans un autre registre, à la prise en charge des jeunes patients après traitement.

8 novembre 2021 - 9 h - 16 h 30
Amphithéâtre de l'Université de Lyon
Programme complet et informations pratiques :
> primes.universite-lyon.fr, rubrique Actions grand public, QP2R 2021

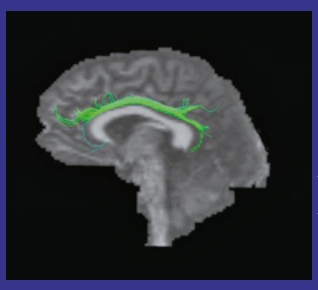
PODCAST

LE CERVEAU AU TEMPO

Désynchronisation des processus cognitifs sous l'effet du vieillissement

Dans le troisième tiers de nos vies, interviennent des changements cérébraux et cognitifs qui influent sur la mémoire et les capacités de raisonnement. Thomas Hinault, neuropsychologue et chercheur à l'unité Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine à Caen, associe l'imagerie médicale et l'observation de l'activité électrique du cerveau pour comprendre comment certains processus cognitifs se désynchronisent, de manière variable selon les personnes, perturbant le raisonnement, comme dans un orchestre dont certains musiciens ne joueraient plus en cadence. En réponse à cela, la stimulation par des rythmes musicaux pourrait être utilisée pour maintenir les facultés cérébrales et prévenir les pathologies du vieillissement. Un podcast de Canal Académie, le magazine hebdomadaire de presse en ligne de l'Académie des sciences.

À écouter sur :
> canalacademies.com



© T. Hinault/Inserm/John Hopkins Univ.

BLOC-NOTES

VIENT DE PARAÎTRE

Sciences en bulles
Le livre de la 30e Fête de la science
Collectif



septembre 2021, Sciences pour tous, 60 p., offert par les libraires pour l'achat d'un livre de sciences

10 doctorantes et doctorants se sont à nouveau prêtés au jeu de la vulgarisation dessinée pour la troisième version de *Sciences en bulles*. C'est le cas de Solenn Percelay, doctorante de l'unité Inserm Mobilités : vieillissement, pathologie, santé (unité Inserm 1075) à Caen, qui raconte comment elle étudie la schizophrénie chez les souris.



Un petit vélo dans la tête
La journée (presque) ordinaire d'un cerveau
Laurent Vercueil, Gilles Macagno

août 2021, HumenSciences, coll. « ComicScience », 204 p., 14 €

Derrière chaque petit fait et geste de notre quotidien, le cerveau réalise un exploit. Comment fait-il ? Ce livre lève le voile sur son fonctionnement. Car tout peut s'expliquer et rarement l'adage « une image vaut mille mots » n'a été mieux servi que dans cette bande dessinée écrite par Laurent Vercueil, neurologue et chercheur Inserm au Grenoble Institut des neurosciences (unité 1216), et illustrée par Gilles Macagno.



Vaincre l'AVC
Comment le reconnaître, comment en guérir, comment le surmonter et comment l'éviter
Pierre Amarenco

septembre 2021, éditions du Rocher, 336 p., 21,90 €

Un Français sur cinq aura un AVC dans sa vie. Il pourrait être évité dans 80 % des cas. Dans ce livre, Pierre Amarenco, chercheur du Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle (unité Inserm 1148), s'adresse à tous. Son message est clair : on peut guérir d'un AVC, ou en récupérer dans la plupart des cas, et un handicap peut être diminué ou surmonté.



Les mondes de la santé publique
Excursions anthropologiques. Cours au collège de France 2020-2021
Didier Fassin

septembre 2021, Le Seuil, coll. « La couleur des idées », 400 p., 23 €

Avec la pandémie de Covid-19, la santé publique a fait irruption dans le monde. Ce livre en décline les enjeux à travers une série d'études de cas menées sur trois continents. Au terme de ces excursions anthropologiques, la santé publique peut apparaître à la fois comme un miroir tendu à la société et un reflet que cette dernière lui renvoie. Anthropologue, sociologue et médecin, Didier Fassin a fondé l'Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (unité Inserm 997).



Qui a tué Cloves ?
Histoire d'une découverte hors norme
Axel Sénéquier

septembre 2021, Hygée, coll. « Plumes », 224 p., 12 €

Guillaume Canaud, chercheur à l'institut Necker-Enfants malades (unité Inserm 1151), a découvert en 2018 un traitement pour une maladie orpheline appelée « syndrome de Cloves ». Axel Sénéquier, le frère de Guillaume, est écrivain. Il prend ici la plume pour raconter les doutes et les espoirs de l'équipe de l'hôpital, dresser les portraits de jeunes patients et de leur famille, et faire découvrir au lecteur les coulisses d'une découverte qui peut sauver des milliers de vies.



Réinventer notre santé mentale avec la Covid-19
Marion Leboyer, Lisa Letessier, Anne de Danne

octobre 2021, Odile Jacob, 208 p., 21,90 €

Dépressions, stress post-traumatique, anxiété, insomnie… : ces symptômes ne sont pas seulement liés aux effets délétères de la pandémie de Covid-19 mais sont l'expression de l'infection elle-même et de l'inflammation qu'elle entraîne, notamment dans le cerveau. Ces mécanismes constituent un nouveau domaine d'exploration pour la recherche. L'ouvrage est rédigé par des spécialistes de la santé mentale dont Marion Leboyer, responsable du laboratoire de neurosychiatrie translationnelle de l'Inserm à l'institut Mondor de recherche biomédicale (unité 955).

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

#51
novembre 2021

Écrire à la rédaction :
redaction-mag@inserm.fr
S'abonner gratuitement :
magazine.inserm.fr
Écrire au service abonnement :
abonnement-mag@inserm.fr

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

PEFC 10-31-1601
Certifié PEFC
pefc-france.org

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

Imprimé sur du papier issu de forêts durablement gérées et de sources contrôlées, 70 % PEFC, sans fibres recyclées. Eutrophisation : PTot = 0,011 kg/tonne.

30 minutes santé,

la nouvelle émission proposée par l'Inserm

30' SANTÉ

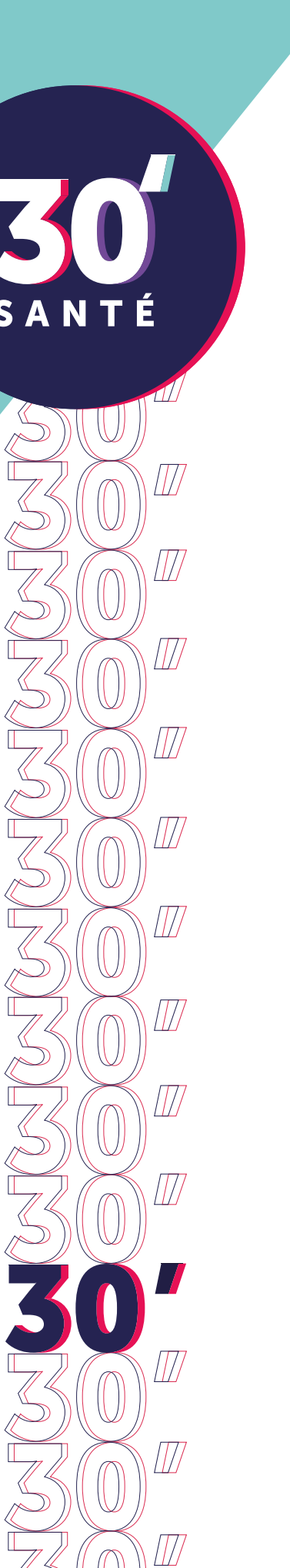
Diabète de type 2 : comment l'éviter ?

—

Mardi 9 novembre 2021 à 19h30

en direct sur la chaîne YouTube Inserm





LE VACCIN MODIFIE NOTRE GÉNOME, LE CHOCOLAT NOIR EST MEILLEUR QUE LE CHOCOLAT AU LAIT, LE JEÛNE EST UN REMÈDE MIRACLE...

VRAIMENT ?



FAKE NEWS SANTÉ

14€ TTC FRANCE

Faut-il croire ces vérités relayées depuis des années par les réseaux sociaux et certains médias quand il s'agit de notre santé ? Plus grave, comment lutter contre les milliers d'intox sur les pandémies ou le bien-être qui mettent réellement notre santé en danger ?

Dans ce livre salutaire, l'Inserm et ses chercheurs apportent des réponses claires et transparentes à nos questions sur la santé, la pandémie, les vaccins, mais aussi l'alimentation, le cerveau, le cancer, le vieillissement... Une mise au point fondée sur les plus récentes études et qui donne au lecteur tous les outils pour lutter contre les *fake news* et couper court aux idées reçues.

Livre disponible dans toutes les librairies

Inserm le cherche midi

Inserm

MAGAZINE GRATUIT
NE PEUT ÊTRE VENDU