



Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#42

MARS 2019

Maladies neurodégénératives

Quand le cerveau
perd la tête

Antibiorésistance
Les prochains défis
de la recherche

Lauréats des Prix Inserm 2018
L'instant qui a tout changé

Tests génétiques « récréatifs »
Juste un jeu ?



**EN EUROPE ET DANS PLUS DE
120 VILLES EN FRANCE**

11 ————— 17 MARS

SEMAINE DU CERVEAU 2019



**EXPOSITIONS
CINÉ-DÉBATS
SPECTACLES
ATELIERS
RENCONTRES
CONFÉRENCES
ANIMATIONS SCOLAIRES
CAFÉ SCIENCES**

Plus d'infos sur :

www.semaineducerveau.fr

#SDC2019



THE EUROPEAN
DANA ALLIANCE
FOR THE BRAIN



ÉDITO



**Étienne
Hirsch**

directeur de l'ITMO Neurosciences,
sciences cognitives, neurologie et
psychiatrie ; président du volet
recherche du plan national
Maladies neuro-
dégénératives

Les maladies neurodégénératives : un enjeu de société !

Les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et les démences associées, la maladie de Parkinson et les syndromes apparentés, et même la sclérose en plaques, touchent plus de 2 millions de personnes en France. Ce nombre va continuer d'augmenter car le vieillissement est un des facteurs de susceptibilité les plus importants. Pour autant, il n'existe pas de traitement qui permette de ralentir l'évolution de ces maladies. Elles sont donc la source d'une grande souffrance pour les malades et leurs proches et constituent un phénomène préoccupant en matière d'économie de la santé en raison des coûts engendrés. Il y a donc deux

urgences dans ce domaine : améliorer la prise en charge et les filières de soins et renforcer la recherche sur ces maladies pour développer de nouveaux traitements.

Pour répondre à cette urgence, l'État a mis en place un plan national Maladies neurodégénératives (2014-2019), qui couvre aussi bien les aspects médicosociaux que la recherche. Grâce aux efforts des chercheurs, français entre autres, les causes de la mort neuronale qui caractérise ces maladies commencent à être mieux connues. Elles impliquent des mécanismes communs comme la formation d'agrégats de protéines pathologiques, un stress oxydant et une réaction neuro-inflammatoire. Ces découvertes ouvrent la voie à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques ou au développement de stratégies de prévention qui, nous l'espérons, seront rapidement testées chez l'Homme.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Antibiorésistance Les prochains défis de la recherche

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Horloge interne Jetlag du foie et maladies métaboliques, le cycle infernal

Synthèse des protéines Comment débobiner l'ARN ?

10 C'EST NOTRE SANTÉ

Alcoolisation fœtale Un organe inattendu entre en scène

14 C'EST POUR DEMAIN

Cancer SpiderMass, l'arme aux supers pouvoirs

17 C'EST AILLEURS

Brésil/Infertilité féminine Greffe d'utérus post-mortem : le premier bébé est né !

18 TÊTES CHERCHEUSES L'INSTANT OÙ

Spécial Prix Inserm 2018

36 REPORTAGE

iBrain Les neurones sous toutes les coutures

40 ENTREPRENDRE

ProGeLife Un espoir contre la progéria

42 OPINIONS

Tests génétiques « récréatifs » Juste un jeu ?

44 VIE DE L'INSERM

Expertise collective/Risques professionnels/Associations de malades

46 BLOC-NOTES

Vidéos Portraits de passionnées
Livre Obésité : s'enrober ou s'en tirer ?

GRAND ANGLE



MALADIES NEURO- DÉGÉNÉRATIVES

Quand le cerveau perd la tête

ANTIBIORÉSISTANCE

Les prochains défis de la recherche

© L. Houghton/SPU/Phanie

En France, chaque année, 125 000 infections et 5 500 décès sont attribuables à l'antibiorésistance. Face à cet enjeu majeur de santé publique, un programme prioritaire de recherche doté de 40 millions d'euros, coordonné par l'Inserm, vient d'être lancé. L'objectif : lutter sur tous les fronts contre ce fléau.

Pour combattre l'antibiorésistance, le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation lance un programme prioritaire de recherche (PPR) doté de 40 millions d'euros, dont la coordination a été confiée à l'Inserm. Il fait suite à la feuille de route interministérielle établie en 2016 pour faire face à cet enjeu de santé publique. Un enjeu majeur car, « *selon une étude du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies publiée en novembre dernier, 33 000 décès seraient attribuables à l'antibiorésistance en 2015, en Europe. Plus inquiétant encore, le fardeau est plus important chez les enfants de moins d'un an et les personnes âgées de plus de 65 ans, et d'ici cinq ans, il sera supérieur à celui du sida, de la tuberculose et du paludisme réunis !* », alerte **Evelyne Jouvin-Marche**, directrice scientifique adjointe à l'institut thématique de l'Inserm Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie. En outre, avec 5 500 décès par an, la France est le sixième pays européen le plus affecté. D'où

la décision de passer à la vitesse supérieure en matière de recherche pour lutter contre ce fléau.

Mais la bataille s'annonce complexe. La raison principale : les bactéries résistantes sont partout, chez l'Homme, l'animal et dans l'environnement. Bilan : lutter contre l'antibiorésistance nécessite une approche globale dite *One Health*, littéralement « une seule santé ». Les défis à venir sont donc nombreux et, pour les relever, le programme prioritaire se décline en quatre axes de recherche « *qui seront menés de front et de manière interdisciplinaire, c'est-à-dire en santé humaine, animale, mais aussi en incluant l'environnement et les sciences humaines et sociales*, précise Evelyne Jouvin-Marche. *Une interdisciplinarité qui sera d'ailleurs un des défis du programme.* »

Mieux connaître...

Un volet traite de la résistance elle-même, comment elle émerge, se transmet et se dissémine. « *Cela implique une grande variété de recherches qui vont de l'étude de la génétique de la résistance à la surveillance géographique et temporelle de la résistance, en passant par la recherche de biomarqueurs d'efficacité des traitements, la modélisation de la transmission et de l'émergence des résistances...* », indique **Marie-Cécile Ploy**, de l'Institut Génomique, environnement, immunité, santé et thérapeutiques (GEIST) à Limoges et responsable de cet axe. Or, chaque thème va générer un grand nombre d'informations, c'est pourquoi des bases de données accessibles à tous vont être développées. « *L'objectif est de faciliter l'accès aux connaissances,*

Evelyne Jouvin-Marche : unité Inserm 1209/Université Grenoble-Alpes/CNRS, Institut pour l'avancée des biosciences

Marie-Cécile Ploy : unité 1092 Inserm/Université de Limoges/CHU Limoges, Anti-infectieux : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques

↳ A. Cassini *et al.* *The Lancet Infectious diseases*, 5 novembre 2018 ; doi : 10.1016/S1473-3099(18)30605-4

d'éviter les travaux en doublon, et de gagner du temps. Par exemple, une équipe qui identifiera une mutation, saura assez vite si elle est déjà connue et si elle est associée à une résistance, ajoute la microbiologiste. Enfin, plus largement, nous allons rechercher une méthodologie pour travailler tous ensemble, quel que soit notre domaine, car il nous faut partager la même sémantique, ce qui n'est pas simple. »

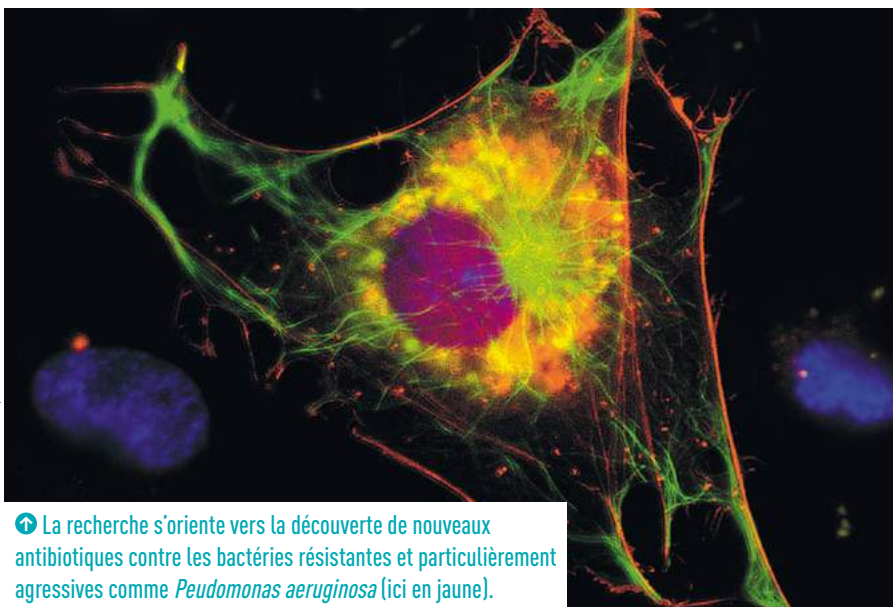
... pour mieux se défendre

Cette meilleure connaissance de la résistance contribuera à cerner de nouvelles stratégies thérapeutiques qui sont le cœur du deuxième axe du programme. En la matière, les approches sont à nouveau multiples. Selon **Bruno François** du CHU de Limoges, « aujourd'hui, les plus prometteuses sont l'immunostimulation [❖] qui permet de se défendre contre l'infection bactérienne, et les anticorps monoclonaux [❖] ». Ces derniers bloquent les facteurs de virulence des bactéries sans les détruire. Aujourd'hui, plusieurs anticorps monoclonaux sont évalués chez les malades « et les premiers résultats sont encourageants, complète le médecin qui précise que, la vaccination reste aussi un des plus efficaces moyens d'action pour lutter indirectement contre les bactéries ».

Pour prévenir les infections et éliminer des bactéries résistantes, le microbiote pourrait aussi être un précieux allié. Les cent mille milliards de bactéries de notre organisme sont en effet la première barrière contre leurs homologues étrangères, pathogènes ou non. Elles les affament, produisent des antibiotiques naturels et stimulent le système immunitaire. D'où la recherche de traitements pour protéger ou manipuler le microbiote contre les antibiotiques susceptibles de le mettre à mal, ou pour le reconstituer grâce à des « cocktails » de bactéries, comme les probiotiques ou la greffe fécale.

Autre voie à explorer : les bactériophages. L'usage de ces virus tueurs de bactéries a été abandonné au profit des antibiotiques, sauf en Russie et en Géorgie où ils sont encore prescrits malgré le manque d'évaluations scientifiques standardisées. « Toutefois, les études sur le microbiote et les bactériophages n'avancent pas beaucoup », constate Bruno François. « Mais il ne faut fermer aucune porte », relativise Evelyne Jouvin-Marche. C'est pourquoi le développement de nouveaux antibiotiques fait aussi partie de cet axe. « Par exemple, le murepavadin est un antibiotique très récent contre *Pseudomonas* [responsable d'infections pulmonaires, urinaires, et qui est en urgence thérapeutique critique selon l'Organisation mondiale de la santé, ndlr.], indique Bruno François. Mais vu la capacité des bactéries à s'adapter, il me semble plus intéressant de chercher des combinaisons de plusieurs antibiotiques ou d'un antibiotique avec un adjuvant, qui permettront aux traitements de gagner en efficacité. Et bien sûr, il faut faire un usage mieux ciblé de ceux existants. »

« Le troisième axe du PPR porte quant à lui sur les innovations technologiques comme le big data [❖] et l'in-



↑ La recherche s'oriente vers la découverte de nouveaux antibiotiques contre les bactéries résistantes et particulièrement agressives comme *Pseudomonas aeruginosa* (ici en jaune).

telligence artificielle », indique Evelyne Jouvin-Marche. Encore peu développées pour la lutte contre l'antibiorésistance, leur potentiel ne fait aucun doute. Ainsi, des tests diagnostiques des infections bactériennes et des résistances, rapides et peu chers, permettront d'utiliser le bon antibiotique. « Les nouvelles technologies permettront aussi de maîtriser les données disponibles sur les bactéries et les malades et donc de tester si telle ou telle approche est appropriée, explique l'immunologiste. En outre, ces informations pourraient inciter les industriels à s'investir dans cette lutte. »

Enfin, ce combat implique également de bonnes pratiques d'hygiène dans les établissements de soins, et présente des enjeux de santé publique, sociaux, psycho-sociaux, médico-économiques et juridiques. Autant de thèmes qui ont été regroupés dans le quatrième axe. « Étudier ces mécanismes, par exemple les approches culturelles sur l'usage des antibiotiques en santé humaine et animale, est très important car ce sont en quelque sorte la racine de l'antibiorésistance », souligne Evelyne Jouvin-Marche.

Pas de doute, avec ce programme ambitieux, la France lutte sur tous les fronts contre l'antibiorésistance. Mais là n'est pas son seul intérêt. « La France va gagner en visibilité, même si elle est déjà très impliquée au niveau européen, au travers de plusieurs programmes dont l'action conjointe européenne sur la résistance aux antimicrobiens et les infections associées aux soins de santé (EU-JAMRAI pour Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections), souligne Evelyne Jouvin-Marche. Quant aux fonds investis, ils serviront de levier pour trouver d'autres sources de financement. » Enfin, « le programme va nous obliger à penser autrement, à être inventifs », conclut Marie-Cécile Ploy.

Françoise Dupuy Maury

❖ Immunostimulation.

Type de traitement qui renforce l'immunité naturelle

❖ Anticorps monoclonal.

Anticorps fabriqué en laboratoire qui reconnaît une seule et même partie d'un antigène

❖ Big data ou données massives.

Concept qui vise à stocker et analyser un ensemble très volumineux de données informatiques

Bruno François : CIC

1435 Inserm/Université de Limoges ; unité 1092 Inserm/Université de Limoges/CHU Limoges, Anti-infectieux : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques

Pour en savoir plus

S&S n° 37, Grand angle
« Antibiorésistance. La guerre est déclarée ! », p. 24-35

HORLOGE INTERNE

Jetlag du foie
et maladies
métaboliques,
le cycle infernal

© Nika/Anthe Stock

Lorsque le rythme quotidien est perturbé, le risque de maladies métaboliques, comme le diabète ou l'obésité, augmente. Et, le foie, centre métabolique de notre organisme, joue un rôle majeur dans leur émergence. Une étude met aujourd'hui en évidence les mécanismes moléculaires qui expliquent en partie l'interconnexion entre l'horloge moléculaire du foie et ses activités métaboliques.

Méto, boulot, dodo... La routine peut paraître bien fade mais le rythme biologique qui marque nos vies est loin d'être anodin. Il permet en effet à notre organisme d'anticiper les variations d'activité au cours du cycle journalier. « La nuit, on dort, on ne mange pas, l'organisme va s'adapter au jeûne. Alors qu'au réveil, la machine se remet

en route et s'assure que le niveau énergétique est adapté à l'activité en cours », simplifie Alexandre Berthier, chercheur dans l'équipe de Philippe Lefebvre de l'unité Inserm dirigée par Bart Staels à l'institut Pasteur de Lille. Chaque organe et chaque cellule de notre corps possède sa propre horloge interne. Le foie, organe énergétique essentiel à son bon fonctionnement, n'y fait pas exception. Par exemple, en réponse à l'insuline qui augmente après un repas, le foie capte et stocke le sucre dans le sang ou, au contraire l'excrète en période de jeûne, pour maintenir une glycémie constante quel que soit l'apport alimentaire. Ainsi, la sensibilité à l'insuline de l'organisme doit être élevée au cours de la journée et réduite durant la nuit. En collaboration avec l'équipe de Tony Lefebvre à l'Université de Lille, l'équipe Inserm s'est ainsi intéressée au lien moléculaire entre rythme biologique et métabolisme, et plus précisément à la sensibilité du foie aux marqueurs de l'alimentation, dont l'insuline.

De nombreuses études ont montré qu'un récepteur appelé REV-ERBa présent dans le noyau de toutes nos cellules est un acteur majeur de la régulation de notre montre interne et connecte en outre l'horloge moléculaire du foie avec ses activités métaboliques. Les travaux d'Alexandre Berthier ont eux montré que REV-ERBa, exprimé uniquement la nuit dans un premier temps, protège et empêche la dégradation dans le foie d'une molécule capable de diminuer la sensibilité du foie à l'insuline. « Ce mécanisme est complètement inouï, souligne le chercheur. Habituellement, un récepteur nucléaire régule l'expression des gènes. C'est

la première fois que nous en observons un interagir avec une protéine pour en réguler la fonction. » Dans un second temps, REV-ERBa provoque des changements réversibles, dits épigénétiques, du fonctionnement des gènes, afin de préparer le génome à une réponse à l'insuline au moment de la prise alimentaire le matin, lorsque le récepteur aura disparu.

En résumé, REV-ERBa réduit la sensibilité à l'insuline du foie la nuit, alors que l'apport alimentaire est faible et que le taux d'insuline est bas, et prépare l'organe pour une réponse rapide au repas du matin. Des résultats qui permettent donc d'en savoir plus sur les mécanismes moléculaires qui expliquent les différences physiologiques de la sensibilité du foie à l'insuline, constatée chez l'Homme au cours d'une journée. Néanmoins, aucune approche pharmacologique ne permet aujourd'hui de resynchroniser cette sensibilité hépatique au cours de la journée observée dans certaines pathologies. « Nos travaux n'offrent pas immédiatement des perspectives thérapeutiques, mais expliquent en partie comment des changements dans les habitudes alimentaires peuvent initier certaines maladies métaboliques, telles que le diabète et l'obésité », conclut Alexandre Berthier.

Mia Rozenbaum

Alexandre Berthier, Philippe Lefebvre, Bart Staels : unité Inserm 1011/Université de Lille/Institut Pasteur de Lille ; EGID : fédération de recherche FR 3508 Inserm/CNRS/Université de Lille 2/CHU de Lille, Institut Pasteur de Lille

Tony Lefebvre : UMR 8576/Université de Lille/CNRS, unité de glycobiologie structurale et fonctionnelle

A. Berthier et al. *PNAS*, novembre 2018 ; doi : 10.1073/pnas.1805397115



© Inserm/Anne-Marie Cassard

↑ L'horloge du foie (ici en coupe histologique) joue un rôle prépondérant dans le métabolisme.

NEUROFIBROMATOSE

Vers le sommeil éternel
des micro-tumeurs

derme

hypoderme

© Inserm/K. Radomska

Plutôt qu'une Voie lactée d'un autre monde qui scintillerait de manière insolente devant nos yeux, se profile ici un univers beaucoup moins vaste : la peau d'une humble souris, vue en coupe transverse.

On devine le derme (en haut) et l'hypoderme (en bas), dont la frontière est indiquée par une ligne blanche. Là, s'accumulent

des neurolemmocytes, des cellules impliquées dans l'innervation et marquées en rouge. Proliférant de manière anormale au lieu de gagner sagement les nerfs de l'animal, elles sont associées à une tumeur cutanée bénigne : un neurofibrome.

Nous avons affaire au modèle d'une maladie génétique parmi les plus

fréquentes chez l'Homme : la neurofibromatose de type 1, qui affecte 1 personne sur 3 000. Due à une mutation du gène *NF1*, elle se manifeste par le développement de tumeurs des gaines nerveuses, qui chez tous les patients empruntent une forme cutanée bénigne. Leur nombre augmente dramatiquement à la puberté, au risque de recouvrir

entièrement la peau. Un quart des malades sont également victimes de neurofibromes des nerfs profonds qui, sous leur forme la plus sévère, peuvent dégénérer en tumeurs malignes. Une équipe parisienne dirigée par **Piotr Topilko** et **Patrick Charnay** de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure a fait des avancées considérables dans la compréhension de cette maladie : les chercheurs ont montré qu'en réalité, des micro-tumeurs sont présentes dans la peau de souris très jeunes, bien avant leur évolution en neurofibromes cutanés. Invisibles, elles demeurent « endormies » pendant des années, avant que leur réveil ne soit provoqué par un phénomène inflammatoire qui amorcera leur croissance. À l'horizon : un traitement préventif qui pourrait maintenir ces micro-tumeurs à l'état de sommeil... comme si elles n'avaient jamais existé.

Marie Simon

Piotr Topilko, Patrick Charnay : unité 1024 Inserm/CNRS - École normale supérieure Paris, IBENS

✎ K. J. Radomska et al. *Cancer Discov.* janvier 2019 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-18-0156



Neurodiversité

Prendre en compte la diversité du fonctionnement neurocognitif humain et s'écarter des critères de « normalité », tels étaient les objectifs du concept de neurodiversité, apparu dans les années 1990 et diffusé par les mouvements associatifs et les chercheurs en sciences cognitives. Certains experts des comportements jusqu'alors qualifiés de « neurodivergents » (autisme, hyperactivité, dyslexie, syndrome bipolaire...) pensaient en effet qu'il ne s'agissait pas là de pathologies à guérir mais de modes de fonctionnement

différents du cerveau. Sur le plan neuronal et structurel, les cerveaux de personnes autistes présentent des différences de connectivité et de traitement de l'information. Si ces variantes se traduisent souvent par un handicap stigmatisant, elles peuvent aussi comporter de précieux avantages (capacités exceptionnelles de mémoire, de calcul...). La tendance actuelle est donc à l'inclusion et à la valorisation de ces intelligences atypiques, dans la société, à l'école ou en entreprise. **Brigitte Chamak**, ingénieure de recherche Inserm, neurobiologiste et sociologue au Cermes3, qui travaille sur l'évolution des représentations de

l'autisme, le rôle des associations et les controverses, nous rappelle cependant que la focalisation sur la neurodiversité ne doit pas faire oublier les personnes qui présentent des handicaps invalidants et nécessitent un accompagnement tout au long de leur vie. **A. M.**

Brigitte Chamak : unité 988 Inserm/CNRS/EHESS/ Université Paris Descartes, Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société (Cermes3)

✎ B. Chamak. *Quaderni*, 2009 ; doi : halshs-00718346

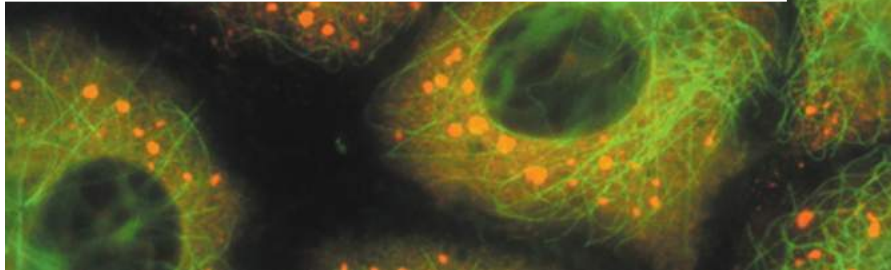
✎ B. Chamak. *Regards croisés sur l'idée de guérison et de rétablissement en santé mentale*, 2015 ; doi : halshs-01231731

Pour en savoir plus

B. Chamak et B. Moutaud. *Neurosciences et société : enjeux des savoirs et pratiques sur le cerveau*. Armand Colin, 2014

SYNTHÈSE DES PROTÉINES

Comment débobiner l'ARN ?



© Lab SBMP/Inserm/DMR 1204

Dans les cellules, la fabrication des protéines passe par une multitude d'étapes préalables. La préparation du brin d'ARN, qui sera décodé pour cette fabrication, est l'une d'entre elles. Des chercheurs viennent de découvrir le rôle indispensable que la protéine YB-1 pourrait jouer à ce stade.

Nos cellules fabriquent des protéines en continu, indispensables au fonctionnement de notre corps. L'une des étapes de cette synthèse, la traduction, consiste à décoder l'ARN messager (ARNm) pour associer des acides aminés, éléments de base des protéines. Cette étape n'est possible que si le brin d'ARNm, qui a tendance à s'enrouler et à s'accrocher à lui-même en créant des boucles, est déroulé localement, afin de laisser la place à la machinerie cellulaire qui réalise la traduction. Et YB-1, une protéine abondante et ubiquitaire dans les cellules du corps humain, qui se lie principalement aux ARNm, pourrait bien jouer un rôle déterminant dans ce processus de déroulage. C'est en effet ce que viennent de découvrir des chercheurs de l'Inserm à Évry. Grâce à des techniques d'imagerie et de biologie structurale qui permettent d'obtenir une résolution nanométrique et atomique, ils ont observé que la liaison de la protéine YB-1 à l'ARNm

engendre la formation d'une structure linéaire, un filament, propice à l'étape de traduction de l'ARNm. « Il existe donc une plasticité structurale de l'ARNm, modulée par YB-1, et qui favorise la traduction dans les cellules des mammifères », résume David Pastré, du laboratoire Structure et activité des biomolécules normales et pathologiques, qui a dirigé les travaux.

Le mécanisme en jeu dans ce phénomène n'est pas encore bien compris mais un domaine de la protéine YB-1 est essentiel : le *cold shock domain*. Ce dernier a été hérité de protéines éponymes que l'on trouve chez les bactéries. Dans ces microorganismes, les protéines *cold shock* sont fortement exprimées lorsque les

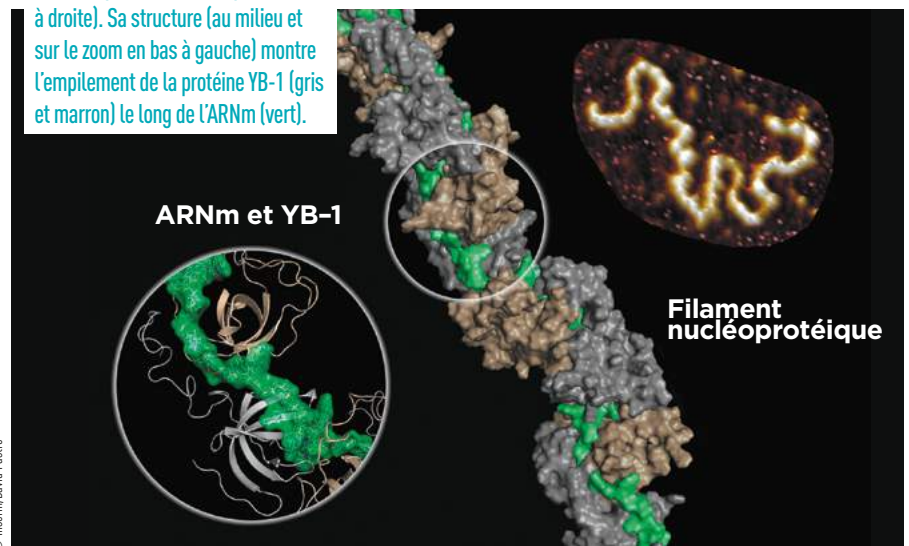
températures diminuent drastiquement (d'où leur nom) pour permettre la traduction de l'ARNm. « Nos travaux montrent donc que cette fonction qui stimule la traduction aurait été conservée chez l'Homme », souligne David Pastré. Ici à des températures physiologiques, elle se manifesterait par une préparation structurale du brin d'ARN au processus de traduction. Les chercheurs ont d'ailleurs observé que l'ARN se fixe à la protéine YB-1 au niveau du *cold shock domain*, ce qui corrobore leur hypothèse. Selon eux, il est possible que la cellule puisse contrôler précisément la formation de ce filament d'ARNm par un processus qui reste à déterminer.

Si ces résultats ont une portée fondamentale, en aidant à comprendre les mécanismes de la traduction de l'ARNm, ils ont également une portée clinique : YB-1 est suspectée d'avoir un rôle dans le développement des cancers. On la retrouve en effet en forte quantité dans les cellules cancéreuses. Elle y favorise l'expression de certaines protéines qui contribuent au développement des tumeurs dites « oncogènes ». Ces résultats suggèrent qu'elle pourrait le faire en contribuant à l'étape de traduction. Si c'était le cas, il serait alors possible de cibler cette protéine dans le cadre de chimiothérapies par exemple.

Néanmoins, ces résultats doivent être validés in vivo. « Rien ne nous assure que ce que nous avons observé sous microscope se produit également dans les cellules », précise en effet David Pastré.

Bruno Scala

⬇ Filament nucléoprotéique, vu au microscope à force atomique (en haut à droite). Sa structure (au milieu et sur le zoom en bas à gauche) montre l'empilement de la protéine YB-1 (gris et marron) le long de l'ARNm (vert).



© Inserm/David Pastré

⚡ **ARN messenger.** Image miroir de l'ADN, utilisée lors de l'assemblage des protéines à partir d'acides aminés

David Pastré : unité 1204 Inserm/Université d'Évry-Val-d'Essonne

🔗 D. A. Kretov et al. *Nucleic Acids Res.*, janvier 2019 ; doi : 10.1093/nar/gky1303

Mucoviscidose

Les malades plus sensibles à certaines infections

C'est la double peine pour les patients qui souffrent de mucoviscidose. Non seulement cette maladie incurable réduit fortement l'espérance de vie (environ 50 ans aujourd'hui), mais elle affaiblit le système immunitaire. Ainsi, les

patients sont particulièrement sensibles aux infections provoquées par la bactérie *Mycobacterium abscessus*, qui sévit au niveau des poumons notamment.

Laurent Kremer et son équipe à l'Institut de recherche en infectiologie de Montpellier

ont découvert pourquoi. La mucoviscidose est une maladie génétique qui touche le gène *CFTR*. Or les chercheurs ont montré, sur l'embryon de poisson zèbre, que la protéine pour laquelle *CFTR* code est indispensable pour lutter efficacement contre cette bactérie : quand *CFTR* est muté, d'une part les macrophages ne parviennent pas à la tuer, et d'autre part le recrutement d'autres globules blancs au

pouvoir antibactérien, les neutrophiles, sur les zones infectées est altéré. Des résultats fondamentaux qui pourraient toutefois aider à la mise au point de futurs traitements contre la mucoviscidose. **B. S.**

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

Laurent Kremer : UMR 9004 CNRS/ Université de Montpellier

📄 Audrey Bernut *et al. Cell Rep*, sous presse ; doi : 10.1016/j.celrep.2019.01.071

Cognition

Nos actions façonnent-elles nos préférences ?



👉 Comme dans la fable de La Fontaine « Le renard et les raisins », nous préférons parfois modifier nos préférences pour justifier nos actions.

Nos préférences sont-elles, au moins en partie, les conséquences de nos choix ? La théorie de la dissonance cognitive part du constat qu'il est mentalement inconfortable de maintenir simultanément des idées opposées, ou d'agir de façon contraire à nos valeurs. Une des manières de résoudre ce conflit serait de modifier nos préférences pour justifier nos actions. Afin d'étudier ce phénomène, **Fabien Vinckier**, psychiatre, et l'équipe de recherche de **Mathias Pessiglione**, à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) à Paris,

ont proposé à des participants de faire (ou non) des efforts pour gagner des aliments. Une approche computationnelle qui consiste à mettre en équations le comportement des participants leur a permis de montrer que décider de faire un effort pour obtenir un objet le rend plus désirable tandis qu'échouer dans la réalisation de cet effort le rend moins attirant. Le choix de faire un effort et la réussite prédisent par ailleurs le fait d'essayer à nouveau d'obtenir cet aliment, indépendamment de l'effort demandé. « Ces résultats expliquent une partie du comportement humain et de nos prises de décision », résume Fabien Vinckier. **M. R.**

Fabien Vinckier : unité 894 Inserm/ Université Paris Descartes

Mathias Pessiglione : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie

📄 F. Vinckier *et al. PLoS Comput Biol.*, janvier 2018 ; doi : 10.1371/journal.pcbi.1006499

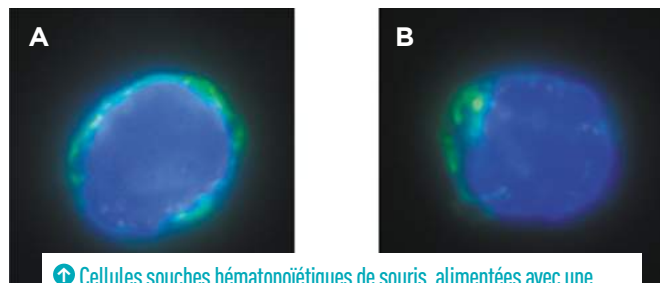
NUTRITION

Les cellules sanguines en alerte rouge

Manger gras est mauvais pour la santé. À bien des égards. **Ronan Quéré** et ses collègues de l'Inserm à Dijon viennent d'en apporter une nouvelle preuve. Leurs expériences montrent qu'un régime riche en graisse, même relativement bref, perturbe la synthèse des cellules sanguines, un processus appelé hématopoïèse. Ce phénomène était suspecté, mais les mécanismes sous-jacents viennent d'être dévoilés. En infligeant un régime gras à des souris pendant un mois, les chercheurs dijonnais ont constaté, dans leur moelle osseuse, une diminution drastique du nombre de cellules souches destinées à devenir des cellules sanguines. En cause : l'apport en graisse, qui désorganise les radeaux lipidiques, ces zones de la membrane des cellules où s'accrochent préférentiellement les protéines membranaires. Parmi elles, certaines sont impliquées dans le contrôle du développement des cellules souches hématopoïétiques et leur maintien dans la moelle osseuse. Des résultats inquiétants quand on sait que le régime de type occidental contient jusqu'à 45 % de graisses. **B. S.**

Ronan Quéré : unité 1231 Inserm/Université de Bourgogne/Institut national supérieur des sciences agronomiques, de l'alimentation et de l'environnement - CHU Dijon, Lipides, nutrition, cancer ; labex Lipstic

📄 F. Hermetet *et al. Nat Commun.*, 31 janvier 2019 ; doi : 10.1038/s41467-018-08228-0



👉 Cellules souches hématopoïétiques de souris, alimentées avec une nourriture standard à gauche (A) et un régime riche en graisse à droite (B). Les radeaux lipidiques (vert), répartis autour de la cellule contrôlée (A), sont désorganisés par l'apport en graisse (B).

© Ronan Quéré et François Hermetet

ALCOOLISATION FŒTALE

Un organe inattendu entre en scène

Une équipe rouennaise a montré que le placenta constituait un formidable témoin des troubles du neurodéveloppement chez les enfants exposés à l'alcool durant la grossesse. Il recèle un nouveau biomarqueur qui permet de repérer des anomalies de l'angiogenèse cérébrale.



© Microsoft/SP/Phanie

Si l'on sait depuis les années 1960 que la consommation d'alcool chez les femmes enceintes peut provoquer des malformations du fœtus, la recherche clinique n'a pas encore permis de déterminer avec précision dans quelles conditions ces troubles pouvaient survenir. Plusieurs facteurs sont débattus : stade de la gestation, fréquence et quantité d'alcool absorbé, tendance au *binge drinking*[❖]. Mais les effets de l'exposition seront très variables en fonction des individus. Cette incertitude incite hélas les familles à relativiser les risques encourus, même dans les populations sensibilisées. En outre, le slogan « zéro alcool » est parfois perçu comme une injonction exagérée, culpabilisante voire infantilisante.

« Pourtant, il n'existe pas d'effet de seuil pour l'exposition à l'alcool. Il est toxique

tout au long du développement, précise Bruno Gonzalez, directeur de recherche Inserm. Selon les périodes concernées, cette toxicité s'exprimera différemment : c'est ce que l'on appelle la fenêtre de vulnérabilité. Mais ce n'est pas parce que l'on en prend peu qu'il n'y aura pas d'effets. » À la tête de l'équipe NeoVasc à Rouen, le chercheur en neurosciences étudie la formation des lésions cérébrales chez les nouveau-nés.

Au-delà du syndrome

La prévalence des troubles causés par l'alcoolisation fœtale est élevée (19,8 cas pour 1000 en Europe selon une méta-étude menée par des chercheurs de l'université de Toronto), et sans doute sous-estimée du fait des difficultés diagnostiques. Seule la forme la plus sévère, le syndrome d'alcoolisation fœtale, est couramment diagnostiquée pendant la grossesse car elle induit des déformations du crâne et du visage observables précocement par échographie. Toutefois, de nombreux enfants victimes de l'alcoolisation maternelle ne seront repérés que vers l'âge de 5-6 ans, à l'école, lorsqu'ils montreront des troubles de l'apprentissage et du comportement (hyperactivité, retards dans l'acquisition du langage, impulsivité...).

Dans ces cas-là, on perd plusieurs années de prise en charge, à une période où le cerveau est très plastique et pourrait récupérer une partie des fonctions lésées. « Sans prise en charge précoce, une part importante des enfants se trouvera en situation d'échec scolaire », regrette Bruno Gonzalez. Cependant, il n'est pas concevable de suivre tous les jeunes pour lesquels il y a eu suspicion d'exposition afin d'intervenir dès les premiers symptômes. Les travaux de l'équipe rouennaise se proposent d'apporter une réponse à ce problème par le développement d'une nouvelle génération de biomarqueurs[❖] de l'alcoolisation. « Jusqu'ici, on ne disposait que de biomarqueurs d'exposition, c'est-à-dire d'outils qui permettent de déterminer si l'enfant a été exposé à l'alcool grâce à la détection de composés témoignant de son métabolisme ou de sa toxicité, dans le foie notamment, ajoute le chercheur. Il nous fallait un biomarqueur qui puisse nous informer sur la qualité du neurodéveloppement, ce qui n'existait pas. »

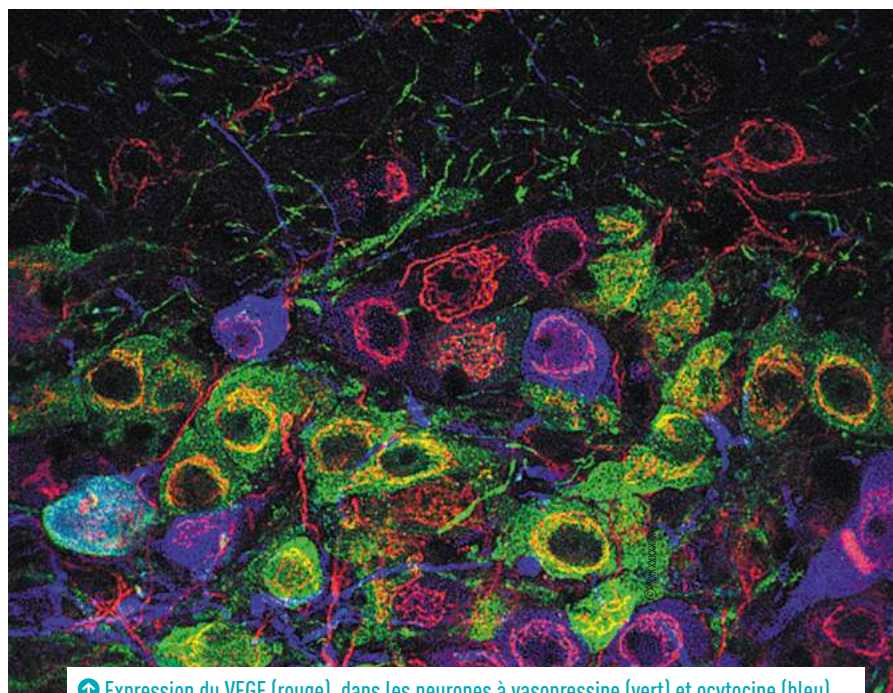
En étroite interaction avec le service de pédiatrie du CHU de Rouen dirigé par Stéphane Marret, son équipe a réussi à identifier un biomarqueur dans le placenta qui indique des anomalies de l'angiogenèse

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

❖ **Biomarqueur.** Paramètre physique, physiologique ou biologique mesurable qui permet de diagnostiquer ou suivre l'évolution d'une maladie ou d'un processus

Bruno Gonzalez : unité 1245 Inserm - Université de Rouen, Génomique et médecine personnalisée du cancer et des troubles neurologiques

✎ S. Lange et al. *JAMA Pediatrics*, 2017 ;
doi : 10.1001/jamapediatrics.2017.1919



© Inserm/Gérard Alonso

➡ Expression du VEGF (rouge), dans les neurones à vasopressine (vert) et ocytocine (bleu) de l'hypothalamus dans un cerveau de rat

cérébrale, c'est-à-dire de la formation des vaisseaux qui vont irriguer le système nerveux. « C'est un processus concomitant avec la neurogenèse du point de vue temporel et anatomique. Les vaisseaux ont un rôle de pourvoyeur d'énergie mais également de guide dans la migration de certaines populations de cellules nerveuses », explique Bruno Gonzalez. « En bref, il faut une vascularisation cérébrale

correcte pour obtenir un neurodéveloppement correct. » À partir d'un certain stade du développement, les chercheurs ont observé que l'angiogenèse avait été altérée chez tous les enfants exposés à l'alcool in utero : les vaisseaux étaient bien présents, mais de manière désorganisée. De même, les cellules nerveuses qui utilisent ces vaisseaux comme guide présentaient des anomalies. Restait à comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui préparent à ces altérations.

L'équipe a examiné les familles de molécules qui entrent en jeu dans le contrôle de l'angiogenèse, comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). L'alcool perturbe les récepteurs du VEGF dans le cerveau – notamment le

VEGFR1. Or, il est l'unique récepteur d'un autre membre de la famille, le PLGF, ou facteur de croissance placentaire. Ce dernier est très difficilement détectable dans le cerveau,

« Nous avons un outil qui permet d'avoir une action sur les organes, ce qui est complètement nouveau »

alors qu'il est présent en quantité dans le placenta : et s'il était sécrété dans la circulation sanguine du fœtus, jouant un rôle dans l'angiogenèse cérébrale ? L'équipe a ainsi formulé l'hypothèse de l'existence d'une connexion placenta-

cerveau qui serait effectivement perturbée par l'alcool. « Chez l'animal, nous sommes allés encore plus loin, nous avons pu démontrer la fonction de ce lien », précise le chercheur.

Placenta et cerveau, même combat

L'examen de placentas alcoolisés et non alcoolisés chez l'Homme et la souris a révélé qu'il y avait bien une relation entre les désordres vasculaires du placenta et ceux du cerveau. Le dosage du PLGF pouvait donc devenir l'indicateur d'une atteinte cérébrale de l'enfant, mais pas seulement : des études sur l'animal ont montré que réprimer ou amplifier l'expression du PLGF permettait de mimer les atteintes

cérébrales provoquées par l'alcool, ou de les corriger. « En plus de disposer d'un biomarqueur, nous avons un outil qui permet d'avoir une action sur les organes, ce qui est complètement nouveau, se réjouit Bruno Gonzalez. Nous avons donc déposé un brevet thérapeutique en complément d'un premier brevet biomarqueur. À présent, dans le cadre d'un troisième brevet, neurologique, nous nous demandons quel est l'impact de l'alcool et du PLGF placentaire sur la maturation et le positionnement de certaines populations de cellules nerveuses. Nous tenterons également de tester si la modulation du PLGF placentaire permet d'agir sur les troubles du comportement induits par l'alcoolisation in utero. »

Le placenta se révèle encore une fois un organe particulièrement intéressant car, détruit à la naissance, il permet des prélèvements faciles et non invasifs. On peut donc imaginer que cette nouvelle génération de biomarqueurs conviendrait à des stratégies de dépistage néonatal systématique. Reste qu'il faudra poursuivre les politiques de santé publique qui visent à diminuer la prévalence de la consommation d'alcool chez les femmes enceintes.

Marie Simon

📖 Bulletin of the World Health Organization, 2017 ; 95 : 320-321

📖 S. Jégou et al. Annals of Neurology, 2012 ; doi : 10.1002/ana.23699

📖 M. Lecuyer et al. Acta Neuropathologica Communications, 2017 ; doi : 10.1186/s40478-017-0444-6

⬇ Une meilleure connaissance des troubles causés par l'alcoolisation fœtale devrait permettre de couper court à certaines idées reçues.



© Vichitlup/Adobe Stock

Hypertension

Un impact sur les performances cognitives à tout âge

L'hypertension artérielle favoriserait le déclin cognitif et la démence. Mais la majorité des études ont porté jusque-là sur la cognition des per-

sonnes âgées, laissant de côté les plus jeunes. Un manque que viennent de combler **Laure Rouch** et ses collègues de l'université Paul Sabatier à

Toulouse, grâce à une cohorte de 3 232 participants, âgés de 32, 42, 52 et 62 ans, suivis pendant dix ans dans le cadre de l'étude « Vieillissement, santé et travail ». Et les résultats sont sans appel, quel que soit l'âge. Les hypertendus ont des performances cognitives plus faibles que ceux qui ne le sont pas. En outre, ce déclin débute dès la survenue de l'hypertension et augmente au

fil du temps. Les chercheurs soulignent donc combien il est important, pour la prévention du déclin cognitif, de contrôler l'hypertension artérielle par des traitements, en particulier chez les personnes nouvellement diagnostiquées. **F. D. M.**

Laure Rouch : unité 1027 Inserm/Université Toulouse III-Paul Sabatier, Épidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps

↳ L. Rouch et al. *J Hypertens.*, 7 janvier 2019 ; doi : 10.1097/HJH.0000000000002013

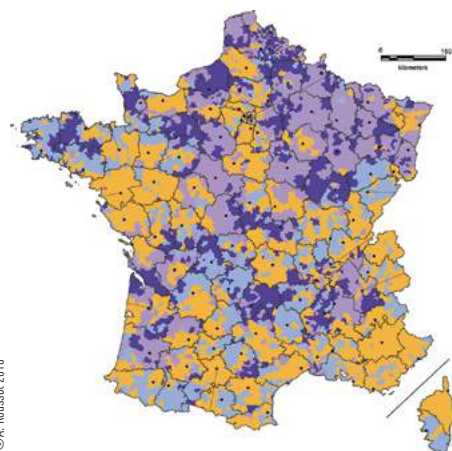
OBÉSITÉ ET DÉPRESSION

Les liens se confirment

Observer la distribution géographique de la dépression et de l'obésité représente une méthode intéressante pour analyser leurs interactions. Une répartition étudiée par **Jean-Christophe Chauvet-Gelinier** et ses collègues de l'unité Inserm Lipides, nutrition, cancer à Dijon, chez plus d'un million de patients hospitalisés pour dépression et/ou obésité dans l'Hexagone en 2016. Les taux de ces pathologies se sont révélés supérieurs à la moyenne en Bretagne, dans le Massif central, le Nord et le Nord-Est, et inférieurs dans les Pays-de-la-Loire, le pourtour méditerranéen, et à l'est de la région Auvergne-Rhône-Alpes. En outre, le risque que l'une de ces atteintes soit aggravée par la seconde est augmenté avec une surreprésentation de 32 % de la dépression dans les régions à fort taux d'obésité, et de 30 % de l'obésité dans les zones où le taux de dépression est élevé. L'existence d'interactions fortes se confirme donc. Mais les chercheurs soulignent la nécessité d'études complémentaires pour comprendre les éléments fondamentaux qui contribuent à cette comorbidité et à ces différences régionales. **F. D. M.**

Jean-Christophe Chauvet-Gelinier : unité 1231 Inserm/AgroSup Dijon/Université de Bourgogne – CHU de Dijon

↳ J.-C. Chauvet-Gelinier et al. *PLoS One*, 8 janvier 2019 ; doi : 10.1371/journal.pone.0210507



↳ Nombre de patients hospitalisés pour obésité et/ou dépression, supérieur (+) ou inférieur (-) à la moyenne nationale, en pourcentage du territoire national

■ Obésité + Dépression + (15,7 %)
■ Obésité + Dépression - (21,4 %)

■ Obésité - Dépression + (18,9 %)
■ Obésité - Dépression - (44,7 %)

Phénomène de Raynaud

Échec relatif du Viagra®



↳ Le syndrome de Raynaud se manifeste par des troubles de la circulation aux extrémités, en général l'hiver.

©Matthieu Roustit

Plus connu sous le nom de Viagra®, le sildénafil semble avoir les qualités requises pour traiter le phénomène de Raynaud. En dilatant les vaisseaux sanguins, ce médicament devrait en effet atténuer les troubles de la circulation, observés l'hiver en particulier, au niveau des doigts et des orteils des personnes affectées. Mais les travaux de **Matthieu Roustit** du laboratoire Inserm Hypoxie et physiopathologies cardiovasculaires et respiratoires de Grenoble suggèrent que le sildénafil pris à la demande n'est pas plus efficace en moyenne qu'un placebo. Pour autant, leur approche originale, une

étude où le traitement et le placebo sont alternativement testés sur chaque personne et non sur des groupes distincts, a permis de déterminer l'efficacité du sildénafil pour chacun des patients. Et un effet bénéfique a été mis en évidence pour environ un tiers des 38 participants de l'étude. Pris à la demande, il pourrait donc être prescrit à certains patients désireux d'éviter de prendre quotidiennement un des traitements actuellement disponibles contre le phénomène de Raynaud. **S. P.**

Matthieu Roustit : unité 1042 Inserm/Université de Grenoble Alpes ; CIC 1406 Inserm/Université de Grenoble Alpes

↳ M. Roustit et al. *Ann Inter Med.*, 20 novembre 2018 ; doi : 10.7326/M18-0517

Mauvaise vue

Attention au risque de démence

© Bilderstock/Adobe Stock



Chez les personnes âgées, déficit visuel et démence ont été associés à plusieurs reprises. Pour mieux comprendre ces liens, **Virginie Naël** et ses collègues du centre de recherche en santé des populations de Bordeaux

ont analysé l'impact de la déficience visuelle à court (2 ans), moyen (2 à 4 ans) et long terme (plus de 4 ans), chez plus de 7 700 personnes âgées de 65 ans et plus, suivies au sein de la cohorte Trois-Cités. Ainsi, une déficience

légère de la vision de près, qui correspond à une acuité visuelle de 3 à 4 dixièmes, est associée à un risque accru de démence dans les 2 ans. Quand cette déficience est modérée ou sévère, en dessous de 4 dixièmes d'acuité, le risque augmente aussi à moyen terme. Enfin, les associations entre mauvaise vision et démence sont plus fortes chez les personnes âgées déprimées. Pour les chercheurs, il reste à déterminer si la perte de la vision n'est qu'un indicateur de la survenue d'une démence future, ou si limiter cette diminution de l'acuité visuelle pourrait aussi avoir un rôle préventif. **F. D. M.**

Virginie Naël : unité 1219 Inserm/ Université de Bordeaux/Ifsttar – Inria, Bordeaux Population Health Research Center

✉ V. Naël et al. *Eur J Epidemiol.*, 4 janvier 2019 doi : 10.1007/s10654-018-00478-y

AUTOMÉDICATION

Quels Parisiens prennent des médicaments sans ordonnance ?

Un peu plus de la moitié (53,5 %) des habitants de l'agglomération parisienne ont eu recours à l'automédication au cours des quatre dernières semaines, au moment de l'enquête. Ce résultat a été obtenu par **Alexis Vanhaesebrouck** sous la supervision de **Pierre Chauvin** de l'Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, à partir de données recueillies en 2005 auprès de 3 023 adultes participants à la cohorte Santé, inégalités et ruptures sociales. Leurs travaux confirment que les femmes et les jeunes adultes, actifs ou étudiants, ainsi que les personnes aux revenus élevés sont les plus enclins à utiliser des médicaments sans avis médical. Parmi les catégories socio-économiques les moins favorisées, les personnes qui pratiquent le plus l'automédication se déplacent régulièrement hors de leur quartier. Leur mobilité leur faciliterait en effet l'accès à des pharmacies qui proposent des médicaments sans prescription médicale à un prix plus abordable. Des conclusions qui soulignent l'existence d'inégalités sociales en matière d'automédication. **S. P.**

Alexis Vanhaesebrouck, Pierre Chauvin : unité 1136 Inserm/ Université Pierre-et-Marie-Curie

✉ A. Vanhaesebrouck et al. *PLoS One*, 17 décembre 2018 ; doi : 10.1371/journal.pone.0208632



© GrandPharmie

GYNÉCOLOGIE

Quelle musique avant une opération ?

Écouter de la musique permet de réduire l'anxiété des patients avant un acte chirurgical sans avoir recours à des médicaments. Ce résultat est toutefois fondé sur des études qui ont utilisé des programmes de thérapie musicale. Or ceux-ci proposent des sélections de chansons sans prendre en compte la culture et l'expérience du patient. Pour savoir si des choix musicaux personnels réduiraient d'autant plus l'anxiété, **Tiphaine Petot** et ses collègues du centre d'investigation clinique de La Réunion ont mis en place un essai clinique dans l'unité de soins de chirurgie gynécologique du CHU (sites Sud) de cette île de l'océan Indien. Dans l'heure précédant l'intervention chirurgicale, les 170 participantes écouteront pendant vingt minutes soit une sélection personnelle de titres, soit une des playlists du programme de thérapie musicale. Leur anxiété sera évaluée, avant et après ce moment de détente, à l'aide d'un questionnaire couramment utilisé en pratique clinique. Les premiers résultats de cet essai clinique original devraient être disponibles en juin prochain. **S. P.**

Tiphaine Petot : CIC 1410 Inserm/ Université de La Réunion

✉ T. Petot et al. *Trials*, 2019 ; doi : 10.1186/s13063-018-3093-6

CANCER

SpiderMass,
l'arme aux
supers pouvoirs

En cours de développement, cet instrument d'analyse pourrait améliorer la lutte contre le cancer en procurant en temps réel des informations sur la composition des tissus biologiques.

Si SpiderMass n'a pas de masque de justicier, ni de costume en lycra, c'est en revanche un nouvel outil innovant aux pouvoirs hors du commun.

Il pourrait ainsi scanner des tissus biologiques à la manière de codes-barres pour savoir instantanément s'ils sont cancéreux. Ce projet, piloté par **Isabelle Fournier** et **Michel Salzet** du laboratoire Inserm PRISM à Villeneuve-d'Ascq, a récemment fait ses premières preuves au centre de cancérologie vétérinaire Oncovet, situé à deux pas du laboratoire. « Nous avons travaillé sur des biopsies issues d'animaux qui présentaient un type particulier de tumeur, des sarcomes des tissus mous[❧], précise Isabelle Fournier. Or ces cancers, qui se développent aussi chez l'Homme, présentent de nombreuses formes hétérogènes et sont donc très difficiles à diagnostiquer. » Pourtant, dans près de 98 % des tissus de biopsies analysés ex



© Philippe Saudemont/Laboratoire PRISM

vivo, SpiderMass a su reconnaître en temps réel ceux qui étaient sains, nécrosés ou cancéreux. Dans ce dernier cas, le type de la tumeur et son degré d'agressivité ont aussi pu être déterminés.

Des super technologies...

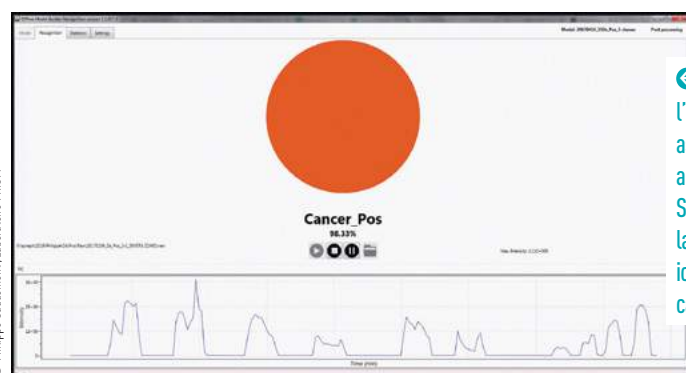
Pour obtenir rapidement ces résultats, qui habituellement nécessitent de délicates analyses microscopiques, le prototype SpiderMass repose sur l'utilisation successive de plusieurs technologies de pointe. D'abord un faisceau laser émis par une sonde est balayé au-dessus de

l'échantillon à analyser. « Le faisceau laser excite les molécules d'eau présentes dans les tissus biologiques, explique la chimiste, ce qui se traduit par une expulsion des composés contenus dans les tissus sous forme d'ions en phase gazeuse. »

Ces molécules qui portent une charge électrique sont alors aspirées par un petit tuyau fixé sur la sonde jusqu'à un spectromètre de masse. Cet appareil d'analyse produit, en fonction de la masse et de

la charge électrique de chaque ion détecté, un signal. L'ensemble de ces signaux constitue un spectre qui sera caractéristique du tissu analysé. « Ce spectre est une sorte de signature moléculaire, de code-barres du tissu, illustre Isabelle Fournier. Il est ensuite comparé à une banque de données

« Ce spectre est une sorte de signature moléculaire, de code-barres du tissu »



☞ Copie d'écran de l'interface du logiciel qui associe un code couleur au spectre obtenu par SpiderMass en fonction de la nature du tissu analysé, ici du orange pour un tissu cancéreux

❧ **Sarcome des tissus mous.** Tumeur cancéreuse rare qui se développe dans les tissus dits mous comme les muscles, les tissus adipeux, les tendons, les cartilages, les vaisseaux sanguins ou encore les viscères

Isabelle Fournier, Michel Salzet : unité Inserm 1192/Université de Lille/Institut de recherche sur le cancer de Lille/CHRU de Lille, Protéomique, réponse inflammatoire et spectrométrie de masse (PRISM) ; Laboratoire associé européen LANCET, Villeneuve-d'Ascq

© P. Saudemont et al. *Cancer Cell*, 12 novembre 2018 ; doi : 10.1016/j.ccell.2018.09.009

pour déterminer si l'échantillon analysé est cancéreux. »

Beaucoup de travail en amont est ainsi nécessaire pour apprendre à l'instrument à reconnaître les situations auxquelles il sera confronté : il faut en premier lieu créer une base de données à partir de tissus dont la nature – sain, nécrosé ou cancéreux par exemple – a déjà été déterminée par des analyses histologiques. Une telle base de données devra d'ailleurs être établie pour chaque type de cancer sur lesquels cet appareil sera utilisé. Mais une fois cette mission accomplie, Spidermass se révèle très performant. « *L'obtention des résultats est très rapide, quasi instantanée* » s'enthousiasme Michel Salzet. Autre avantage, la précision : « *Le faisceau laser du prototype actuel procure une résolution spatiale deux fois plus importante qu'un appareil d'imagerie par résonnance magnétique*, affirme l'immunologiste. *Résolution qui pourrait encore être améliorée dans le futur.* » Les chercheurs ont par ailleurs démontré que cette technologie est très peu invasive en la testant sur des animaux mais aussi sur leurs propres mains. « *On ressent comme un léger picotement, un chatouillement* », affirme Michel Salzet. SpiderMass semble présenter toutes les qualités requises pour être utilisé in vivo, soit

→ Utilisation de SpiderMass pour une analyse de peau. Le faisceau laser émis par la sonde laisse une trace de déshydratation qui disparaît rapidement.



© SATT-Nord/laboratoire PRISM

directement sur les patients. « *Nous avons d'ailleurs simulé son utilisation en condition réelle dans le bloc opératoire d'Oncovet.* »

contre un super ennemi

Dans un premier temps, sa cible privilégiée sera les cancers. « *Nous attendons beaucoup de cette technologie*, confirme **Éric Leblanc**, chef du pôle de chirurgie du Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret de Lille, *elle va potentiellement changer notre façon de travailler.* » Au niveau du diagnostic, ce dispositif permettrait en effet de limiter le recours à des biopsies généralement invasives en déterminant rapidement si une tumeur est maligne, et le cas échéant son type et son degré d'agressivité. Néanmoins, c'est au bloc opératoire que les pouvoirs de SpiderMass seront providentiels. « *Aujourd'hui, une fois la tumeur chirurgicalement retirée, des analyses dites extemporanées sont réalisées sur les tissus environnants pour déterminer si toute la matière cancéreuse a été éliminée*, explique le chirurgien. *Leur but est de prévenir toute récurrence mais ces examens allongent l'acte chirurgical de dizaines de minutes, d'une heure parfois.* » SpiderMass permettrait ici de gagner un temps précieux et d'améliorer le pronostic en déterminant rapidement s'il reste des cellules cancéreuses à retirer. « *Avec à la clé une chirurgie plus économique et plus respectueuse du patient* », ajoute Éric Leblanc. Avant cela, SpiderMass devra toutefois valider son potentiel clinique. « *Nous sommes déjà en contact avec le centre*

Oscar Lambret pour travailler sur des biopsies de sarcome humain », déclare Isabelle Fournier. Des discussions sont aussi en cours pour établir des essais pré-cliniques avec un groupe pharmaceutique. En parallèle, les chercheurs vont créer dans l'année une start-up afin de développer un modèle industriel de leur projet. « *Nous envisageons d'abord la production d'un appareil de paillasse pour établir des diagnostics ex vivo ou accélérer la réalisation des examens extemporanés* », précise la chercheuse. « *Si les résultats sont au rendez-vous, nous envisageons une robotisation de SpiderMass* », poursuit Michel Salzet. Cet automate pourrait localiser précisément l'étendue des tumeurs afin de guider le geste du chirurgien, voire être directement associé à un robot chirurgical.

Nous n'en sommes pas encore là, mais cette technologie suscite d'ores et déjà l'intérêt de plusieurs équipes de recherche qui souhaiteraient l'appliquer à d'autres type de cancers, notamment ceux de l'estomac ou encore aux tumeurs cérébrales, mais aussi à des maladies de la peau. Au-delà du monde médical, SpiderMass pourrait mener d'autres combats dans des domaines comme la microbiologie, l'analyse de contaminants environnementaux ou encore la sécurité alimentaire. Soit un bel avenir en perspective pour ce nouvel outil d'analyse aux pouvoirs bien réels.

Simon Pierrefix

Éric Leblanc : département de cancérologie gynécologique, Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret, Lille

↓ Sonde du prototype SpiderMass reliée, au second plan, à l'appareil d'analyse, un spectromètre de masse



© Philippe Soudemont/laboratoire PRISM



ALLEMAGNE

MALADIE D'ALZHEIMER

Un nouveau marqueur sanguin pour repérer les signes précoces

L'un des talons d'Achille de la maladie d'Alzheimer est sa détection trop tardive. Pour mesurer ses signes présymptomatiques, Mathias Jucker et ses collègues du Centre allemand des maladies neurodégénératives et de l'université de Tübingen ont suivi les concentrations de neurofilament à chaîne légère (NFL) chez 243 individus atteints de la forme héréditaire de la maladie et 143 témoins. Retrouvée dans le sang, et le liquide céphalorachidien qui entoure le cerveau et la moelle épinière, cette protéine NFL est un marqueur de la progression de la maladie en lien avec le déclin cognitif et la réduction de l'épaisseur du cortex cérébral. Une variation importante de NFL a été observée jusqu'à 16 ans avant le début de la maladie dans le groupe porteur de mutations génétiques contre 6 ans chez ceux du groupe témoin. Reste désormais à montrer comment ce diagnostic rapide et peu coûteux peut être appliqué pour la forme non héréditaire, ou « tardive », de la maladie et pour les autres pathologies neurodégénératives.

🔴 **Neurofilament à chaîne légère.** Protéine de soutien présente dans les prolongements (axones) des motoneurones, dédiés aux mouvements du corps

📄 O. Preiske *et al.* *Nat Med.*, 21 janvier 2019 ; doi : 10.1084/jem.20171455



ROYAUME-UNI

OBÉSITÉ

Trop de graisse nuit aux neurones

Pour décrire la répartition des graisses dans le corps, deux calculs sont utilisés : l'indice de masse corporelle (IMC) et le rapport taille/hanche (RTH) qui caractérise, non plus la masse grasseuse

périphérique, mais celle localisée au niveau de l'abdomen. Mark Hamer et David Batty des universités de Loughborough et de Londres ont mis en relation ces deux données avec le volume cérébral chez 9 652 Britanniques âgés de 40 à 69 ans. Tout d'abord, une obésité périphérique et ventrale, caractérisée par un IMC supérieur à 30 kg/m² et un RTH supérieur à 0,90, diminue le volume de matière grise. Cette baisse est de 2 % en comparaison à un poids normal. Ensuite,

les chercheurs ont montré que le cumul de la graisse en périphérie et au niveau de l'abdomen a plus d'impact sur le cerveau d'une personne obèse qu'en surpoids : on observe une diminution de 0,25 % du volume des neurones en cas de surpoids contre 1 % dans le cas de l'obésité. Désormais, l'enjeu est de savoir si ce sont des anomalies de structure du cerveau qui occasionnent l'obésité ou l'inverse.

📄 M. Hamer, G. D. Batty, *Neurology*, 9 janvier 2019 ; doi : 10.1212/WNL.0000000000006879



CHINE/ÉTATS-UNIS

GÉNÉTIQUE

Les mitochondries ont aussi un père

Nos cellules ont leur centrale énergétique : les mitochondries, qui possèdent leur propre ADN. Jusqu'à cette étude réalisée par l'équipe de Taosheng Huang, de l'hôpital pédiatrique de Cincinnati, et de Paldeep Atwal, de la clinique Mayo de Jacksonville, il était largement admis que l'ADN mitochondrial, l'ADNmt, était transmis uniquement par la mère. Mais, l'hétéroplasmie, le mélange d'un ADNmt issu de la mère et du père, serait finalement moins rare que prévu. En effet, leurs travaux de séquençage génétique de trois familles sans lien de parenté, confirmés par deux laboratoires, ont montré que 24 à 76 % des membres d'une fratrie avaient un ADNmt hétéroplasmique. De nouvelles perspectives de recherche s'ouvrent afin de mieux prendre en charge les maladies mitochondriales (myopathies, syndrome de MELAS, syndrome de Kearns-Sayre) qui touchent chaque année 200 nouveaux individus en France.

📄 S. Luo *et al.* *PNAS*, 18 décembre 2018 ; doi : 10.1073/pnas.1810946115



🔵 **L'ADN mitochondrial (points noirs) peut aussi être hérité du père.**

© Inserm/Jean-Guy Fournier



CANADA/ÉTATS-UNIS

PROBIOTIQUES

Une efficacité nulle sur la gastroentérite pédiatrique



© Metamorworks/Adobe Stock

🔵 **Les probiotiques ne protègent pas le microbiote intestinal des enfants contre la gastroentérite.**

Les probiotiques, des microorganismes vivants et non pathogènes, sont fréquemment prescrits lors des infections du système digestif. Des chercheurs, encadrés par Stephen Freedman de l'hôpital pédiatrique de l'Alberta à Calgary, ont comparé l'évolution des symptômes de gastroentérite aiguë chez des enfants âgés de 3 mois à 4 ans, avec une prescription classique de *Lactobacillus rhamnosus* ou un placebo pendant 5 jours. Contre toute attente, aucune différence n'a été décelée sur la durée de la diarrhée, la période de vomissements ou leur contagiosité. Dans une autre étude, les chercheurs ont également mis en évidence que la prise quotidienne de probiotiques chez des enfants ne les préservait pas de la survenue de l'infection virale et de l'intensité de ses symptômes.

📄 S. Freedman *et al.* *N Engl J Med.*, 22 novembre 2018 ; doi : 10.1056/NEJMoa1802597

📄 D. Schnadower *et al.* *N Engl J Med.*, 22 novembre 2018 ; doi : 10.1056/NEJMoa1802598

INFERTILITÉ FÉMININE

Greffe d'utérus post-mortem : le premier bébé est né !



10 à 15 % des couples en âge de procréer souffrent d'infertilité. Pour les femmes qui présentent une absence ou une malformation de l'utérus, une solution thérapeutique est étudiée de près : la transplantation utérine. Après les succès des greffes issues de donneuses vivantes, l'équipe d'Edmund Chada Baracat, du département de gynécologie et d'obstétrique de l'hôpital Das Clínicas et de l'université de São Paulo, vient de montrer que la transplantation d'un utérus prélevé post-mortem aboutit

également à une grossesse à terme. Sept mois après avoir été greffée, la jeune femme de 32 ans qui souffre d'absence congénitale d'utérus s'est vue implanter un embryon fécondé in vitro avec les gamètes de son couple. Après 36 semaines de grossesse, elle a mis au monde, par césarienne, un bébé en bonne santé. Aujourd'hui, 52 transplantations utérines ont été réalisées dans le monde et 13 ont conduit à des naissances.

D. Ejzenberg *et al.* *Lancet*, 22 décembre 2018 ; doi : 10.1016/S0140-6736(18)31766-5



↑ L'équipe du département de gynécologie et d'obstétrique de l'hôpital Das Clínicas de São Paulo avec le bébé né de la transplantation de l'utérus d'une donneuse décédée

© Hôpital das clínicas da FMUSP



LE POINT AVEC



© CHU Limoges

Tristan Gauthier

chirurgien en gynécologie
au CHU de Limoges

En quoi cette naissance est-elle révolutionnaire ?

Tristan Gauthier : Elle prouve que greffer un utérus à partir d'une donneuse en mort céphalique est possible. Jusqu'à aujourd'hui, seules des greffes issues de donneuses vivantes avaient fonctionné. Ici, les chercheurs ont montré que l'utérus

reste fonctionnel en dépit d'une ischémie prolongée de 8 heures. Ils prouvent aussi que le transfert d'embryons peut avoir lieu 7 mois après la transplantation alors que les sociétés savantes conseillent d'attendre 12 mois. Au sein de notre unité Inserm, nous avons un projet de transplantation utérine avec donneuse en état de mort cérébrale actuellement bloqué pour des raisons administratives et organisationnelles. Les études dans ce domaine permettront de statuer sur un consensus d'ischémie prolongée et le délai de transfert embryonnaire.

Quelles différences avec un utérus issu d'une donneuse vivante ?

T. G. : Parmi les donneuses en mort céphalique figurent des femmes plus jeunes et donc avec des utérus bien vascularisés. La chirurgie n'est pas risquée et plus reproductible. Avec une donneuse décédée, l'anonymat et le principe d'autonomie personnelle sont respectés. D'un autre côté, les inconvénients sont nombreux car il faut que la donneuse soit compatible avec une receveuse. Cette situation oblige à gérer une ischémie plus longue tout en ayant peu de temps pour vérifier la qualité de l'utérus.

En quoi cela peut modifier la prise en charge clinique de l'infertilité ?

T. G. : Aujourd'hui, l'infertilité tubaire,

lorsque les trompes sont altérées ou obstruées, est traitée avec la fécondation in vitro, et l'infertilité ovarienne, avec les dons d'ovocytes. En revanche, les patientes qui présentent une infertilité utérine n'ont recours qu'à l'adoption car que la gestation pour autrui est interdite en France. La greffe vient apporter une solution thérapeutique pour les patientes avec une maladie orpheline, un utérus non fonctionnel ou qui ont subi une hystérectomie. Cette approche répond aussi au besoin de normalité, qui est de porter son enfant.

Et du point de vue éthique ?

T. G. : Deux problématiques sont soulevées : le risque chirurgical d'une greffe non vitale encouru par la donneuse vivante et le traitement immunosuppresseur in utero. C'est aussi une approche inédite de la greffe d'organe car elle est éphémère : après une ou deux grossesses, le greffon est enlevé.

Propos recueillis par Julie Paysant

⚡ **Ischémie.** Diminution de l'apport sanguin artériel à un organe qui entraîne une baisse de l'oxygénation de ses tissus et donc la perturbation, voire l'arrêt, de sa fonction

Tristan Gauthier : unité 1248 Inserm/Université de Limoges/CHU de Limoges, Ciblage individuel et prévention des risques de traitements immunosuppresseurs et de la transplantation

2018

Spécial
Prix Inserm

En décembre dernier, la cérémonie annuelle des Prix Inserm, au Collège de France, a récompensé neuf scientifiques, dont les travaux ont contribué à l'excellence de l'Institut. L'occasion pour les lauréats de revenir sur un moment de leur parcours où tout s'est accéléré.

GRAND PRIX

Directeur de recherche Inserm, Alain Tedgui a mis en évidence les dimensions inflammatoire et immunitaire de l'athérosclérose, principale cause de maladies cardiovasculaires. Il a été salué par le Grand Prix.

Je dois beaucoup à ma rencontre avec celui qui est devenu mon mentor : l'anatomopathologiste américain Seymour Glagov. À l'époque, il était déjà une référence dans le monde de la recherche sur l'athérosclérose, maladie qui associe l'épaississement de la paroi des artères et leur obstruction par des dépôts graisseux, les plaques d'athérome. Quant à moi, j'étais un jeune chercheur qui s'intéressait au remodelage des vaisseaux sanguins en réponse à des facteurs mécaniques. C'est donc tout logiquement que nous nous sommes croisés en 1989 à un congrès à Paris, sur la biologie de la paroi artérielle. Contrairement à moi, qui travaillais chez l'animal, **Seymour Glagov** connaissait bien l'athérosclérose chez l'humain. Par ailleurs, il était francophile. Aussi est-il rapidement devenu un référent scientifique et un ami. Cette proximité avec lui m'a conforté dans l'idée – qu'il partageait aussi – que l'athérosclérose ne dérivait pas d'une prolifération

« Seymour Glagov
m'a conforté dans une
hypothèse décisive »

incontrôlée des cellules de la paroi artérielle, comme le pensait la plupart des chercheurs alors, mais d'une inflammation chronique. Grâce à son soutien – et aux travaux de mon brillant élève **Ziad Mallat** –, nous avons pu démontrer que les molécules anti-inflammatoires interleukine 10 et TGF- β ainsi que les cellules T régulatrices protègent contre l'athérosclérose. Ces travaux ont ouvert la voie au développement d'une immunothérapie contre cette maladie.

Seymour Glagov (1925-2008) : départements de pathologie et de chirurgie du centre médical de l'Université de Chicago (États-Unis)

Ziad Mallat : unité Inserm 970/Université Paris Descartes ; Université de Cambridge (Angleterre)

📄 Z. Mallat *et al. Circ Res.*, 15 octobre 1999 ;
doi : 10.1161/01.RES.85.8.e17

📄 Z. Mallat *et al. Circ Res.*, 9 novembre 2001 ;
doi : 10.1161/hh2201.099415

📄 H. Ait-Oufella *et al. Nat Med.*, février 2006 ;
doi : 10.1038/nm1343



Alain Tedgui
unité 970 Inserm/Université
Paris Descartes

PRIX SPÉCIAL



Pierre Golstein est directeur de recherche émérite Inserm. Il a reçu le Prix Spécial pour la découverte de plusieurs molécules clés du système immunitaire.

Si je n'étais pas allé à New York en 1982, nous n'aurions probablement pas découvert les molécules CTLA-4 et CTLA-8, qui ont mené

respectivement à des traitements prometteurs contre, certains cancers et le psoriasis, une maladie auto-immune de la peau. J'étais alors directeur d'une équipe au Centre d'immunologie de Marseille-Luminy. Nos travaux portaient sur les mécanismes de « cytotoxicité », qui permettent aux cellules de l'immunité de détruire des cellules malades. Nous tentions d'identifier des molécules à la base de ces mécanismes, dans des globules blancs particuliers : les lymphocytes T cytotoxiques. Problème : nous ne disposions pas de technique adaptée pour cela. D'où l'idée d'aller me former à de nouvelles méthodes dans le laboratoire de Thiruchandurai V. Rajan à l'université de médecine Albert-Einstein de

New York. Lors de ce séjour d'un an, j'ai réalisé que la méthode dite d'« hybridation soustractive » permettait d'identifier des molécules produites spécifiquement par un type de cellules donné. Appliquée aux cellules cytotoxiques, dès mon retour à Marseille, cette technique nous a aidés à découvrir, entre 1986 et 1993, pas moins de 5 molécules cruciales, dont CTLA-4 et CTLA-8 (maintenant appelée IL-17 1 et 2). La première a contribué à l'approche dite d'« immunothérapie » contre le cancer, saluée par le prix Nobel de médecine 2018.

🔗 J.-F. Brunet *et al. Nature*, 16 juillet 1987 ; doi : 10.1038/328267a0

🔗 E. Rouvier *et al. J Immunol*, 15 juin 1993

« Entre 1986 et 1993, nous avons découvert pas moins de 5 molécules cruciales »



➔ Chaque année, depuis 2000, l'Inserm honore ses talents et entend montrer la richesse des métiers qui font la recherche biomédicale.

PRIX D'HONNEUR

Fondateur de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure de Paris, Antoine Triller a consacré sa carrière aux synapses, ces zones qui permettent aux neurones de communiquer.

Mes recherches ont connu un tournant majeur en 2003 quand, grâce à une rencontre déterminante, j'ai pu démontrer une hypothèse capitale : que si la mémoire est un processus stable, les molécules qui la forment (les récepteurs synaptiques protéiques qui participent à la communication entre les neurones), sont elles très mobiles



Antoine Triller

unité 1024 Inserm/CNRS –
École normale supérieure
Paris, IBENS

Les lauréats des prix Inserm 2018 autour de Claire Giry, directrice générale déléguée de l'Institut, et Alain Prochiantz, administrateur du Collège de France

« Début 2002, se présente à mon bureau Maxime Dahan »

et diffuses sur la membrane des neurones. J'ai eu l'intuition de cette réalité après des travaux menés en 2001 en collaboration avec Daniel Choquet, désormais à l'Institut interdisciplinaire de neurosciences, à Bordeaux. Restait à la montrer de façon directe. Puis, début 2002, se présente à mon bureau Maxime Dahan, directeur de recherche au CNRS, qui souhaitait collaborer avec mon équipe. J'apprends alors qu'il a travaillé dans le groupe de l'Américain Shimon Weiss de l'université de Californie à Los Angeles. Or ce dernier venait de publier un article qui décrivait la technique dite des « boîtes quantiques » (*quantum dot* en anglais), des nanocristaux fluorescents qui, accrochés aux

molécules, permettent de les suivre en temps réel. Et j'avais compris d'emblée que cet outil pouvait nous aider dans nos recherches. Or voilà que par le plus extraordinaire des hasards, je rencontrais un physicien formé à l'utiliser ! Par la suite, j'ai mis en évidence que l'altération de la mobilité des récepteurs synaptiques et d'autres molécules contribue à la survenue des maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Daniel Choquet : UMR 5297 CNRS/Université Bordeaux 2

Maxime Dahan (1972-2018) : UMR 168 CNRS/Sorbonne Université

M. Dahan *et al.* *Science*, 17 octobre 2003 ;
doi : 10.1126/science.1088525

A. Shrivastava *et al.* *Neuron*, 5 juillet 2017 ;
doi : 10.1016/j.neuron.2017.05.026



PRIX INTERNATIONAL

Spécialiste en biologie de la paroi vasculaire, Elisabetta Dejana a dirigé et dirige plusieurs équipes en Italie, en France et en Suède. Une carrière riche distinguée par le Prix international.

Je dois mon parcours européen à une découverte réalisée à la fin des années 1980, à l'institut Mario Negri de Milan : celle de la VE-cadhérine, une molécule maintien de l'intégrité des vaisseaux sanguins. Cette avancée m'a hissée aux côtés des plus grands spécialistes de mon domaine. Et c'est en partie grâce à elle que Gérard Marguerie, alors directeur d'une **unité Inserm à Grenoble**, a pensé à moi pour lui succéder. Ce que j'ai accepté : en août 1993, je venais m'installer en France. Là, j'ai fait une autre avancée importante : sans la VE-cadhérine, les vaisseaux ne peuvent pas se

« Cette découverte m'a fait connaître dans mon domaine »

développer. Ceci amena à considérer – pendant un temps – cette molécule comme une cible pour inhiber la production de nouveaux vaisseaux et, par-là, la croissance de tumeurs. Après quelques années, j'ai dû retourner en Italie pour participer à la création d'un nouvel institut dédié à la recherche sur le cancer à Milan : l'institut spécialisé en oncologie médicale de la FIRC. J'y dirige désormais une équipe... mais seulement à 50 % du temps ! Car depuis 3 ans, je pilote aussi une unité à l'université d'Uppsala en Suède. Il n'est pas toujours aisé de voyager autant. Surtout pour les femmes, qui doivent souvent choisir entre leur carrière et leur vie de famille. Cependant, cela est essentiel pour établir des collaborations et ainsi avancer.



Elisabetta Dejana

unité de biologie vasculaire et d'angiogenèse, Fondation italienne pour la recherche contre le cancer (FIRC), Milan, Italie ; département Immunologie, génétique et pathologie, université d'Uppsala, Suède

Unité 217 Inserm, laboratoire d'hématologie du CEA

M. G. Lampugnani *et al.* *J Cell Biol.*, 2 septembre 1992

E. Dejana *et al.* *Dev Cell*, février 2009 ; doi : 10.1016/j.devcel.2009.01.004

PRIX OPECST-INSERM

Professeur de biochimie et directeur d'une unité Inserm au sein de l'université Paris Descartes, Robert Barouki œuvre à éclairer les décideurs français et européens sur les effets des polluants sur la santé. Il a reçu le prix Opecst-Inserm.

Mon parcours en toxicologie environnementale a pris une envergure nationale en 2007, après que j'ai initié une grande réunion de travail sur cette thématique. Au début de ma carrière j'ai mené une recherche très fondamentale. Puis en 2005 j'ai participé à un projet de recherche clinique, qui visait à évaluer le devenir d'un polluant stocké dans le tissu adipeux, la dioxine, lors d'un amaigrissement. J'ai alors réalisé la nécessité de provoquer une réflexion globale au niveau de l'Inserm,



Robert Barouki

unité 1124 Inserm – Université Paris Descartes

voire au-delà, quant aux effets des polluants environnementaux sur notre santé. Aussi ai-je envoyé un mail au président de l'Inserm pour lui suggérer – avec succès – d'organiser une rencontre à cette fin. Depuis, j'ai participé à de nombreux groupes d'orientation, nationaux

« Fin 2006, j'envoie un mail au président de l'Inserm... »

et européens. Cela, toujours avec un soutien fort des présidents successifs de l'Inserm. Ainsi j'ai pu, au nom de l'Institut, coordonner des programmes européens du champ environnement-santé. Récemment, j'ai co-rédigé un rapport qui expose notre vision du quatrième Plan national santé environnement. Ce document met en avant le concept d'exposome, qui désigne l'ensemble des expositions auxquelles une personne peut être soumise lors de sa vie. Mon but : accélérer les prises de décision qui permettraient de mieux prévenir les expositions aux polluants environnementaux.

TÊTES CHERCHEUSES L'INSTANT OÙ...

PRIX RECHERCHE

Directrice de recherche Inserm à l'Institut Curie, Ana-Maria Lennon-Duménil étudie le déplacement des cellules dendritiques, les sentinelles du système immunitaire. Des travaux primés par le Prix Recherche.

J'ai commencé à étudier le déplacement des cellules dendritiques après une observation étonnante réalisée au début de 2007. J'explorais alors tout autre chose : le trafic, à l'intérieur de ces sentinelles, des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Ces dernières permettent aux cellules dendritiques de présenter à leur surface des fragments d'un agent pathogène – des antigènes – qu'elles ont débusqué puis digéré ; un évènement essentiel pour activer certains globules blancs : les lymphocytes T. Pour visualiser ce trafic, nous avons filmé à fort grossissement une cellule dendritique dans un microcanal. Et là, nous avons

« Nous venions de découvrir ce que personne n'avait jamais soupçonné ! »

remarqué un fait incroyable : la cellule avançait, puis s'arrêtait pour digérer ce qu'elle avait « mangé », avant de recommencer. Bref, elle progressait par intermittence, adaptant sa cadence à sa fonction. Nous venions de découvrir ce que personne n'avait jamais soupçonné jusque-là, que ce soit pour la cellule dendritique ou pour un tout autre type de cellule. Du coup, j'ai abandonné toutes mes recherches d'alors. Et je me suis consacrée pleinement à l'étude du déplacement des sentinelles. Plus récemment, nous avons mis en évidence que quand ces cellules filent vers les ganglions pour présenter l'antigène aux lymphocytes, elles abandonnent le mode intermittent pour un déplacement plus directionnel et rapide.



**Ana-Maria
Lennon-Duménil**
unité 932 Inserm - Institut Curie

 G. Faure-André *et al.* *Science*, 12 décembre 2008 ;
doi : 10.1126/science.1159894

 M. Chabaud *et al.* *Nature communications*, 15 août 2015 ;
doi : 10.1038/ncomms8526

 P. Vargas *et al.* *Nature cell biology*, 8 décembre 2015 ;
doi : 10.1038/ncb3284

« J'ai rencontré le pharmacologue Morley Hollenberg »



**Nathalie
Vergnolle**
unité 1220 Inserm/Inra/
École nationale vétérinaire/
Université Toulouse III-Paul Sabatier

Directrice de l'Institut de recherche en santé digestive à Toulouse, Nathalie Vergnolle étudie les protéases, des enzymes dérégulés dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Elle a reçu le Prix Recherche.

J'ai eu l'idée de mon sujet de recherche actuel en 1997, lors d'un « TGIF », pour *Thank God It's Friday* (« Dieu merci, c'est vendredi » en français). Une soirée très prisée tous les vendredis soirs dans les universités nord-américaines, et où des chercheurs se rejoignent autour d'un verre pour se raconter leur semaine. En effet, après ma thèse sur les mécanismes de l'inflammation intestinale, j'ai fait un post-doctorat au Canada : dans l'équipe de John Wallace à l'université de Calgary. Deux semaines après mon arrivée, alors que j'étais en train de réfléchir à un sujet de post-doc, je me suis rendue à une de ces soirées. Et là, j'ai rencontré le

pharmacologue Morley Hollenberg, qui travaillait aussi à l'université de Calgary, à l'étage au-dessus du nôtre. À l'époque, il s'intéressait au système cardiovasculaire. Or des études venaient de montrer qu'une molécule clé pour ce dernier, la thrombine, agissait en coupant des protéines appelées « récepteurs aux protéases ». Lors de la discussion, il est ressorti qu'ils devaient être activés en cas d'agression de l'organisme, et donc d'inflammation. D'où l'idée d'explorer leur rôle – et donc celui des protéases – dans l'inflammation, notamment intestinale. À mon retour en France, en 2007, j'ai continué à étudier ce sujet. Depuis, nous avons fait plusieurs découvertes, qui ont permis de proposer une thérapie innovante contre les maladies inflammatoires digestives.

PRIX INNOVATION

Ingénieur de recherche Inserm à la plateforme Cyceron de Caen, Ahmed Abbas participe au développement de médicaments radioactifs. Une activité cruciale pour la recherche biomédicale, saluée par le Prix Innovation.

Je dois mon prix non pas à un instant précis, mais à une succession d'événements. Lesquels ont éveillé en moi un intérêt profond pour la science et la pluridisciplinarité, deux éléments au cœur de mon activité, qui touche non seulement à la pharmacologie mais aussi à la santé, au nucléaire et à l'imagerie médicale. Alors que j'étais encore sur les bancs de l'école primaire à Alger, notre instituteur nous avait demandé de nous documenter sur un thème de notre choix. Et ma mère – qui était professeure de

« J'ai hérité mon attachement à la pluridisciplinarité d'un professeur de terminale »



français mais qui aimait beaucoup les sciences – m'a proposé de faire un exposé sur les abeilles. Et plus précisément sur la communication d'informations géographiques entre ces hyménoptères. Ce travail m'a valu la meilleure note de la classe et les félicitations de mon instituteur. Mais surtout, il a révélé ma curiosité pour la science. Quant à mon attachement à la pluridisciplinarité, je l'ai hérité notamment de mon professeur de physique de terminale. Ses qualités pédagogiques et sa capacité à faire le lien entre sa matière et d'autres disciplines m'ont donné envie de mener une vie d'ingénieur et de travailler dans un univers pluridisciplinaire.

En charge de la plateforme du Réseau d'histologie expérimentale de Montpellier, Nelly Pirot a permis le développement d'un logiciel de partage d'échantillons histologiques. Elle a reçu le Prix Innovation.

Nous n'aurions jamais pu finaliser notre système sans le financement du groupement d'intérêt scientifique Infrastructures en biologie santé et agronomie (GIS IBISA), décroché en 2014. On disposait alors d'une première version développée par Laurent Le Cam, responsable scientifique de notre plateforme, et la société Advanced solutions accelerator (ASA). Mais il fallait l'améliorer. Notamment via l'ajout d'un second logiciel qui permet d'interroger la base de données, pour y trouver un échantillon avec les caractéristiques souhaitées. Afin obtenir les fonds

« Ce financement a stimulé l'obtention d'autres fonds ! »

nécessaires, nous avons postulé à un appel d'offre ouvert par le GIS IBISA. Jusque-là celui-ci n'avait labellisé aucune plateforme d'histologie comme la nôtre. Son financement a stimulé l'obtention d'autres fonds, européens et de la Région* cette fois. Au total, nous avons reçu 363 000 euros. Cette enveloppe nous a aidés à parfaire notre système et à nous équiper d'automates pour améliorer la caractérisation des échantillons. Avec 66 000 échantillons répertoriés à ce jour, notre logiciel devrait être accessible à tous les chercheurs du monde dès juin 2019. De quoi permettre la réutilisation, par d'autres équipes, des échantillons enregistrés et ainsi diminuer le nombre d'animaux et les moyens techniques et humains mobilisés.



* Programme FEDER-FSE 2014-2020 Languedoc Roussillon et BioCampus Montpellier

Retrouvez les lauréats en images sur
www.inserm.fr

Rubrique réalisée par Kheira Bettayeb
Dessins : ©Inserm/Flore Avran



GRAND ANGLE

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Quand le cerveau perd la tête

Dossier réalisé par
**Alice
Bomboy**

En France, entre 900 000 et 1,2 million de personnes vivent avec la maladie d'Alzheimer, 160 000 sont atteintes de celle de Parkinson, 100 000 de sclérose en plaques... Au total, les maladies neurodégénératives toucheraient pas moins de 1,4 million de personnes dans notre pays. Les conséquences sont lourdes : à elle seule, la maladie d'Alzheimer pèserait chaque année 5,3 milliards d'euros en coûts directs et indirects d'après la fondation Médéric Alzheimer. Quant à ceux engendrés par la sclérose en plaques, ils s'élèveraient à 1,7 milliard d'euros, et 1,3 milliard d'euros pour la maladie de Parkinson. Pour affronter ce fléau, nourri par le vieillissement de la population, un plan national Maladies neurodégénératives a été lancé en 2014 afin d'insuffler une nouvelle dynamique de recherche, de soins et d'accompagnement des patients et des aidants. Alors qu'il se terminera en fin d'année, un nouveau plan devrait lui succéder. Quels sont les points communs à toutes ces maladies ? Leurs différences ? Comment les diagnostique-t-on ? Sait-on aujourd'hui les traiter, ou les prévenir ? Le point dans ce dossier.

1,4 million : c'est le nombre de personnes qui seraient aujourd'hui touchées en France par une maladie neurodégénérative, d'après Santé Publique France. Parmi les plus connues – et aussi les plus fréquentes : les maladies d'Alzheimer et de Parkinson et la sclérose en plaques. Mais aussi les démences à corps de Lewy, la dégénérescence cortico-basale, la paralysie supranucléaire progressive, la maladie de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, aussi connue sous le nom de maladie de Charcot et médiatisée

Les maladies neurodégénératives sont-elles toutes des démences ?

Les maladies neurodégénératives peuvent être classées en fonction des zones atteintes, ou des symptômes qu'elles occasionnent – des paramètres qui se recouvrent parfois entre maladies. Existente ainsi les démences, des syndromes caractérisés par une altération de la fonction cognitive (mémoire, raisonnement, orientation, compréhension, calcul, apprentissage, langage, jugement...), la maladie d'Alzheimer étant la principale cause de démence. Il existe aussi les syndromes parkinsoniens et les maladies apparentées, dans lesquels on observe des troubles principalement moteurs et qui regroupent la maladie de Parkinson (80 % des cas selon l'association France Parkinson), mais aussi l'atrophie multisystématisée, la paralysie supranucléaire progressive, la dégénérescence cortico-basale, la maladie à corps de Lewy. Autre classe : les maladies neuromusculaires, comme les amyotrophies spinales, dans lesquelles les cellules nerveuses motrices sont touchées. Parfois, les spécialistes parlent aussi de tauopathies, qui regroupent des maladies neurodégénératives impliquant la protéine tau, de nucléopathies liées à l'alpha-synucléine...

il y a deux ans à travers l'opération de collecte de dons *Ice Bucket Challenge*. Leur point commun ? « *Toutes ces maladies ont généralement une évolution progressive, lente, et se caractérisent par une dégénérescence des cellules nerveuses, celles-ci finissant par perdre leurs fonctionnalités normales, avant de mourir* », explique **Étienne Hirsch**, spécialiste de la maladie de Parkinson, directeur de l'institut thématique multi-organismes Neurosciences, sciences cognitives, neurologie et psychiatrie d'Aviesan et de l'institut thématique du même nom à l'Inserm. Contrairement à d'autres cellules du corps humain, comme celles du foie ou certaines cellules sanguines, les neurones, lorsqu'ils sont endommagés ou meurent, ne sont pas remplacés dans la plupart des cas. Or les cibles de ces maladies ne sont pas anodines : les neurones sont les unités de base de notre système nerveux, responsables de fonctions aussi vitales que la respiration, le rythme cardiaque, la digestion, mais aussi de fonctions dites supérieures, comme la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives, les apprentissages, le langage... On comprend dès lors facilement pourquoi, lorsque certaines populations de ces neurones sont touchées, des symptômes graves mais aussi très spécifiques apparaissent. « *Les neurones meurent dans des zones du cerveau spécifiques à chaque maladie neurodégénérative. Même s'il y a des bases communes, les symptômes sont donc souvent différents*

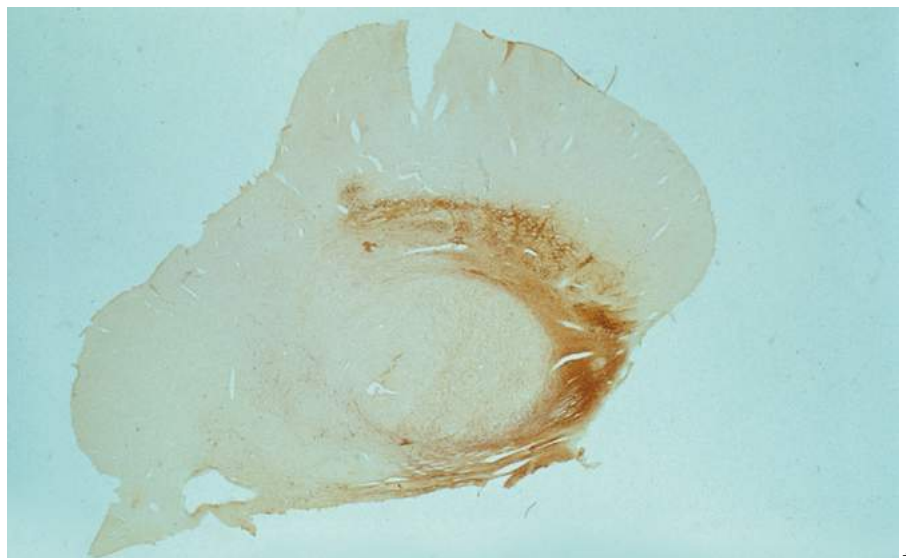
d'une maladie à une autre », précise Étienne Hirsch.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer par exemple, les zones du système nerveux affectées sont principalement le cortex cérébral, en particulier les régions associatives et l'hippocampe, entraînant des troubles de la mémoire, des altérations de la pensée, du jugement et du langage, des changements comportementaux... Avec la maladie de Parkinson, c'est surtout la substance noire et le tronc cérébral qui sont touchés dans un premier temps, occasionnant des tremblements des membres au repos, un ralentissement de la vitesse d'exécution des mouvements, une raideur musculaire...

Des protéines mal conformées

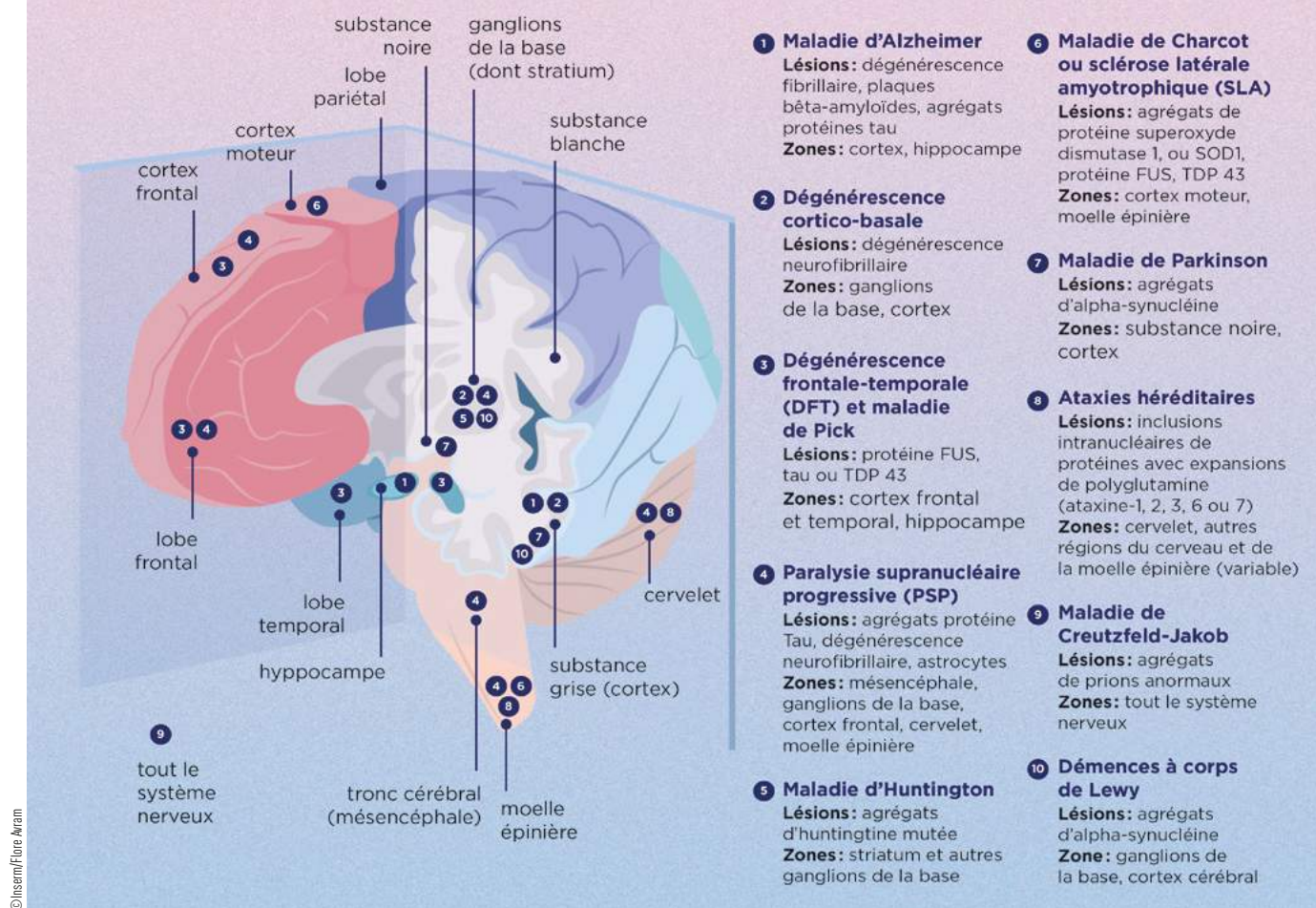
Il y a une dizaine d'années, une découverte a révolutionné la compréhension de ces maladies : l'identification du rôle de certaines protéines qui adoptaient des conformations pathologiques. « *C'est un autre point commun aux maladies neurodégénératives : des protéines qui ont des fonctions physiologiques importantes voient l'organisation de leurs molécules modifiée. Dans la maladie de Huntington par exemple, le gène qui code pour la protéine huntingtine peut muter et*

Étienne Hirsch : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, ICM, équipe Thérapeutique expérimentale dans la maladie de Parkinson (ETPD)



➊ Coupe de mésencéphale humain sur laquelle ont été repérés des neurones dopaminergiques qui dégénèrent dans la maladie de Parkinson. On observe ainsi une diminution progressive de la coloration brune de la substance noire traduisant la perte neuronale et donc l'évolution de la maladie.

Quelle lésion pour quelle maladie ?



©Inserm/Flore Avram

exprimer un domaine contenant plusieurs acides aminés supplémentaires qui force cette protéine à changer de conformation et à s'agréger à ses semblables pour former des amas », explique **Tangui Maurice**, directeur du laboratoire Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives, à Montpellier. Des mécanismes similaires sont désormais bien documentés pour la maladie d'Alzheimer. Dans chacun de nos neurones, le corps cellulaire est relié à l'extrémité de l'axone par un système organisé de squelette fibreux, les microtubules, maintenus ensemble grâce à des protéines appelées tau. Mais, chez les malades, ces protéines se dissocient des microtubules et s'organisent sous forme de filaments anormaux. On parle de dégénérescence neurofibrillaire. Résultat : le système des microtubules se désagrège, l'extrémité axonale ne reçoit plus les éléments

nécessaires à son maintien en vie et commence à dégénérer – coupant progressivement la communication avec les neurones suivants. À terme, c'est la mort du neurone, puis celle de ses voisins.

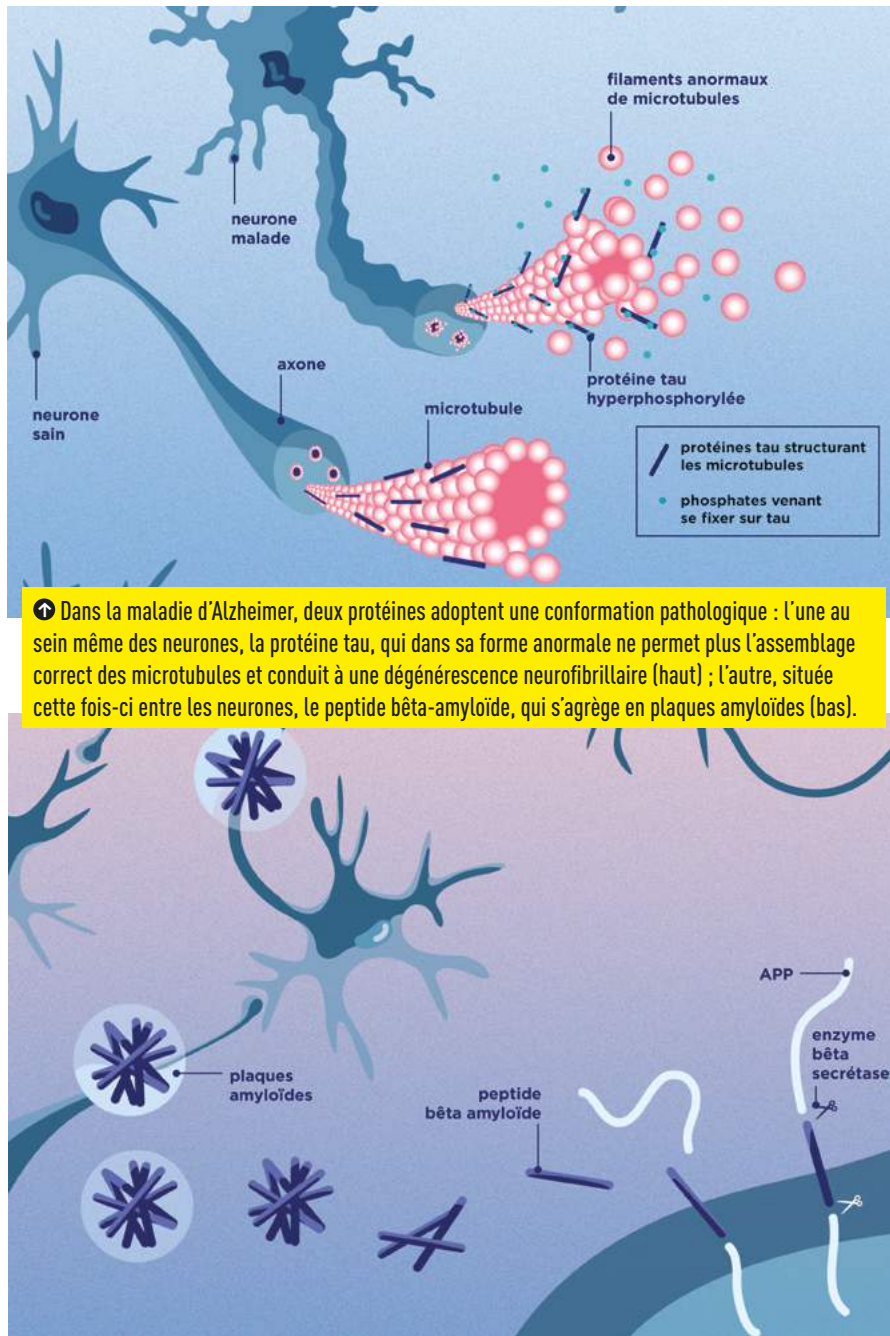
Toujours dans la maladie d'Alzheimer, une autre protéine adopte une conformation pathologique et sévit cette fois-ci non pas à l'intérieur du neurone comme la protéine tau, mais entre les neurones. Son nom : le peptide bêta-amyloïde. Il s'agrége sous forme de petits dépôts de plus en plus denses, créant des plaques dites amyloïdes. Celles-ci, en s'accumulant au cours de la maladie, seraient toxiques pour le cerveau. Dans la maladie de Parkinson et les démences à corps de Lewy, c'est la protéine alpha-synucléine qui s'agrége et se dépose d'abord dans les tissus du bulbe olfactif, les fibres nerveuses de l'intestin, puis le tronc

cérébral, avant de gagner tout le cortex dans des démences à corps de Lewy. Dans la sclérose latérale amyotrophique, selon la forme de la maladie, c'est la protéine superoxyde dismutase 1 (SOD1) ou la protéine TDP-43 qui s'accumule.

Mais pourquoi ces protéines deviennent-elles anormales ? Les mécanismes qui aboutissent à de tels comportements font encore débat, mais une piste intéressante émerge. **Stéphane Haïk**, chef de l'équipe Maladie d'Alzheimer - Maladies à prions à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) à Paris, étudie les maladies à prions, des maladies rares dont 100 à 150 cas sont dia-

Tangui Maurice : unité 1198 Inserm/Université de Montpellier/EPHE

Stéphane Haïk : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, ICM ; Centre national de référence des prions



agnostiqués par an en France. La plus connue d'entre elles, la maladie de Creutzfeld-Jakob (MCJ), représente 85 % des cas. Comme les autres maladies neurodégénératives, les maladies à prions se caractérisent par une dégénérescence du système nerveux (le cerveau et la moelle épinière pour la MCJ) ainsi que par la formation d'agrégats d'une protéine spécifique, la protéine prion, présente dans une version mal conformée. Contrairement aux autres maladies neuro-

dégénératives, l'évolution, toujours fatale, est très rapide. « La protéine prion, appelée PrP^c , est une protéine propre à l'organisme, exprimée par tous les mammifères dans de nombreux types cellulaires. Mais elle peut parfois prendre une conformation tridimensionnelle pathologique : elle se replie, devient hydrophobe, peu soluble, résistante à la dégradation. On parle alors de protéine prion scrapie (PrP^{sc}) », explique le chercheur. Plusieurs voies de transforma-

tion des PrP^c en PrP^{sc} ont été identifiées : une voie spontanée, au cours de laquelle la transformation se fait dans le cerveau d'un individu sans raison évidente, donnant les formes sporadiques de ces maladies ; une voie génétique, dans laquelle une mutation peut être en cause ; enfin une voie infectieuse, durant laquelle l'introduction d'une protéine mal conformée peut transmettre son anomalie à d'autres protéines... Via ce mécanisme, l'anomalie se répand parmi les protéines d'un même neurone, puis d'un neurone à l'autre, puis à tout l'organe, voire d'un organe à l'autre. Autrement dit : les protéines prions anormales se comportent comme des agents infectieux. Et c'est entre autres grâce à cet « effet domino » que la MCJ présente une évolution si rapide et mortelle. « Ce modèle a été conceptualisé au début des années 1980 par l'Américain Stanley Prusiner et il a fallu trois décennies pour le démontrer sur le plan expérimental. Nous savions depuis longtemps que des agrégats de protéines anormales existaient aussi dans d'autres maladies neurodégénératives, mais la communauté scientifique n'imaginait pas que leur "état" puisse également se propager. Or nous découvrons aujourd'hui que certaines peuvent avoir des comportements semblables à ceux de la protéine prion », explique Stéphane Haïk. Les phénomènes de *seeding* (amorçage de l'agrégation) et de *spreading* (propagation de la conformation anormale et de l'agrégation) ont été observés expérimentalement. « Nous savons désormais que des agrégats de protéines tau, de bêta-amyloïde ou d'alphasynucléine peuvent se promener d'un neurone à l'autre. Nous avons ainsi qualifié les maladies neurodégénératives de maladies de type prions », précise-t-il.

Les maladies à prions pour modèle

Une autre particularité des maladies à prions est que les anomalies ne se propagent pas que de neurone à neurone ou d'organe à organe, mais aussi entre individus. La possibilité d'une transmission dite interhumaine a été démontrée dès les années 1950 en Papouasie-Nouvelle-Guinée : des cas de maladie du kuru, une forme d'encéphalopathie spongiforme, s'y répandaient parmi les membres de tribus du peuple Fore qui pratiquaient des rites funéraires cannibales. Plus tard, d'autres types d'encéphalopathies spongiformes, comme la tremblante du mouton, la MCJ,

l'insomnie fatale familiale ou encore le syndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker, se sont avérées transmissibles. Dans le cas de la MCJ, dont il existe plusieurs formes, celle dite de la variante de la MCJ (vMCJ) est la forme humaine de l'encéphalopathie spongiforme bovine potentiellement transmissible via l'alimentation : d'après le registre tenu par Santé Publique France et l'Inserm depuis 1992, quand la crise de la vache folle a éclaté, 27 cas ont été identifiés. Tous les patients sont décédés.

D'autres maladies neurodégénératives peuvent également être transmissibles d'individu à individu dans des conditions bien particulières. « Dans les années 1990, un des traitements de la maladie de Parkinson consistait à greffer des cellules fœtales afin de remplacer les neurones perdus. Lors du décès de certains patients par mort naturelle, des autopsies ont été réalisées : des corps de Lewy, ces agrégats anormaux de protéines dans les neurones caractéristiques de Parkinson, étaient présents dans les greffons, suggérant qu'ils avaient migré depuis les tissus du patient vers la greffe », raconte Stéphane Haïk. Une équipe anglaise s'est intéressée à des patients qui avaient reçu un traitement à base d'hormones de croissance d'origine humaine, extraites d'hypophyses de donneurs. Certains lots ont été contaminés par des protéines prions anormales mais aussi des peptides bêta-amyloïdes. Parmi les sujets traités, certains sont décédés de la MCJ. Lorsque le cerveau de ces derniers a pu être examiné, une fréquence anormale (un cas sur deux) de pathologies bêta-amyloïdes, telles que des dépôts diffus ou des plaques, en plus des lésions typiques de la MCJ, était observée. « L'analyse de cas similaires en France n'a pas permis de montrer une telle tendance, mais dans le contexte britannique, l'hypothèse est que les anomalies bêta-amyloïdes ont

elles aussi été transmises aux patients par leur traitement, commente le chercheur. Une telle transmission a aussi été attestée lors de greffes de dure-mère humaine, la membrane entourant le cerveau, reçues par des patients victimes de traumatisme cérébral ou de tumeurs. Les greffes de certains lots contaminés par un prion et, probablement, par des lésions bêta-amyloïdes, ont induit

➔ Les protéines prions qui se sont agrégées en fibrilles (rouge) dans le cerveau d'une vache atteinte d'encéphalopathie spongiforme bovine se comportent comme des agents infectieux et attaquent les neurones (vert).



© UAFSP/Phanie

chez certains d'entre eux non seulement une MCJ, mais également des lésions bêta-amyloïdes. Les patients qui ont été greffés très jeunes, pendant l'enfance, ont même développé des maladies bêta-amyloïdes s'exprimant cliniquement vers 30 ou 40 ans, ce qui est tout à fait exceptionnel. » Aujourd'hui, afin d'éviter ces contaminations aux effets dramatiques, les spécialistes ont recours à des dure-mères synthétiques et les hormones sont produites par la bactérie *Escherichia coli* génétiquement modifiée.

« Il existe des similitudes entre les maladies à prions et les autres maladies neurodégénératives »

« Il y a des différences entre les maladies à prions et les autres maladies neurodégénératives, comme celle d'Alzheimer. Les premières ont une évolution clinique très rapide, les secondes plus lente. Mais on ne peut pas s'empêcher de voir aussi des similitudes : comme dans les maladies à prions, les lésions se propagent dans la maladie d'Alzheimer en utilisant des mécanismes de type

prion. Doit-on la considérer comme une maladie infectieuse ? À ce jour, les données indiquent que seules les lésions bêta-amyloïdes pourraient être transmissibles dans certaines conditions chez l'Homme, mais elles s'expriment sous une forme différente et ne sont pas suffisantes pour parler de maladie d'Alzheimer. Que certaines lésions de cette maladie puissent être consi-

dérées comme infectieuses est certes une perspective peu optimiste, mais connaître cette modalité permettra de prévenir d'autres cas de transmission », explique Stéphane Haïk.

Les marqueurs affutent le diagnostic

Quant au diagnostic des maladies neurodégénératives, c'est souvent un vrai jeu de piste. Il passe essentiellement par la reconnaissance d'un ensemble de signes pathologiques caractéristiques, par exemple en étudiant l'histoire des troubles dont se plaint le patient (mémoire, comportement, humeur, motricité, orientation...) ainsi qu'en menant des tests pour évaluer ses fonctions cognitives. « Le diagnostic n'est jamais facile à poser. Les maladies qui touchent les lobes frontaux de façon localisée, comme les dégénérescences frontotemporales, ou plus diffuse, comme la maladie d'Alzheimer, s'installent de façon insidieuse. Progressivement, elles vont exacerber des traits de caractère qui étaient déjà présents chez les personnes, comme dans le cas d'une démence frontotemporale avec l'apparition d'une certaine désinhibition ou la propension à dire des grossièretés par exemple. Sauf qu'avec la maladie, ils s'aggravent, au point de deve-

1. Cali et al. *Acta Neuropathol Commun.*, 8 janvier 2018 ; doi : 10.1186/s40478-017-0503-z

2. C. Duyckaerts et al. *Acta Neuropathol.*, février 2018 ; doi : 10.1007/s00401-017-1791-x

nir gênants. Mais le moment où l'on sort de la normalité pour passer à la pathologie est difficile à saisir », explique **Bruno Dubois**, chef de l'équipe Frontlab à Paris. Pour confirmer le diagnostic, les spécialistes ont donc recours à l'imagerie cérébrale, qui leur permet d'observer des modifications éventuelles. Grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), il est ainsi possible d'identifier une réduction de certaines zones du cerveau – on parle d'atrophie – et en fonction des régions touchées, d'orienter vers telle ou telle maladie. La tomographie par émission de positons (PET scan) permet d'observer en trois dimensions l'activité métabolique du cerveau et de pointer d'éventuels dysfonctionnements. Parfois, des formes atypiques de ces maladies, qui se recouvrent par ailleurs souvent en partie par leurs symptômes ou leur localisation, finissent de brouiller les pistes.

En plus de ces deux outils historiques de diagnostic, les spécialistes se tournent donc désormais vers un nouveau venu : les marqueurs biologiques, ces molécules qui, comme un indice laissé sur une scène de crime, permettent de déterminer à quelle maladie on a affaire. On les trouve dans le liquide cébrospinal, dans lequel baignent notre cerveau et notre moelle épinière, et qui peut être prélevé lors d'une ponction lombaire. Pour la maladie d'Alzheimer, trois d'entre eux sont recherchés : la protéine tau, la protéine tau phosphorylée et la protéine bêta-amyloïde. Pour la maladie de Parkinson, l'alpha-synucléine est traquée. « L'étude des formes génétiques des maladies neurodégénératives a donné un grand coup de pouce pour identifier ces mar-

queurs », explique **Alexis Brice**, directeur de l'ICM. Pour toutes ces pathologies, il existe en effet une proportion variable de formes purement génétiques, dites monogéniques, dans lesquelles la mutation d'un seul gène est responsable de la maladie, aux côtés des formes dites sporadiques, qui constituent la majorité des cas et apparaissent sans raison évidente. Dans les formes génétiques

au contraire, c'est la mutation d'un ou plusieurs gènes spécifiques qui est liée au développement de la maladie. Or si l'on prend celle d'Alzheimer, les gènes responsables des formes monogéniques sont souvent soit le pré-curseur de la protéine

amyloïde, soit des protéines impliquées dans sa maturation. Dans Parkinson, ce sont des mutations sur les gènes en lien avec l'expression de la protéine alpha-synucléine qui entrent en scène.

À Paris, le groupe de recherche d'Alexis Brice se concentre sur trois types de maladies neurodégénératives : la maladie de Parkinson, les dégénérescences spino-cérébelleuses et les dégénérescences lobaires fronto-temporales, qui ont de nombreuses simi-

litudes cliniques et physiopathologiques. « Dans les deux dernières, il y a souvent une forte histoire familiale de la maladie. C'est un bon point de départ pour décrire sa physiopathologie, remonter à ses causes génétiques et étendre ces mécanismes à d'autres pathologies proches, explique le chercheur. L'approche a été semblable pour toutes les maladies neurodégénératives : leurs causes – les protéines anormales qui s'accumulent – ont souvent été identifiées et comprises grâce aux formes génétiques, avant d'être généralisées aux autres formes sporadiques. »

Un score de risque génétique

En étudiant ces formes génétiques, les chercheurs ont également réalisé qu'il existait des facteurs de susceptibilité qui modulent le risque de les développer. Dans la maladie de Parkinson, la séquence du gène de l'alpha-synucléine peut ainsi varier : ce ne sont pas des mutations à proprement parler, car le gène reste fonctionnel et produit une protéine normale. Ce sont des SNP (pour *single-nucleotide polymorphisms*), des variations d'un seul nucléotide, différentes d'un individu à un autre, et qui dessinent une certaine susceptibilité à la maladie. L'équipe d'Alexis Brice suit plu-

« L'étude des formes génétiques a aidé à identifier les marqueurs »

🔗 **Tomographie par émission de positons.** Méthode d'imagerie médicale qui permet de visualiser l'activité métabolique d'un organe grâce à la désintégration d'un marqueur radioactif injecté au patient

Bruno Dubois : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, ICM

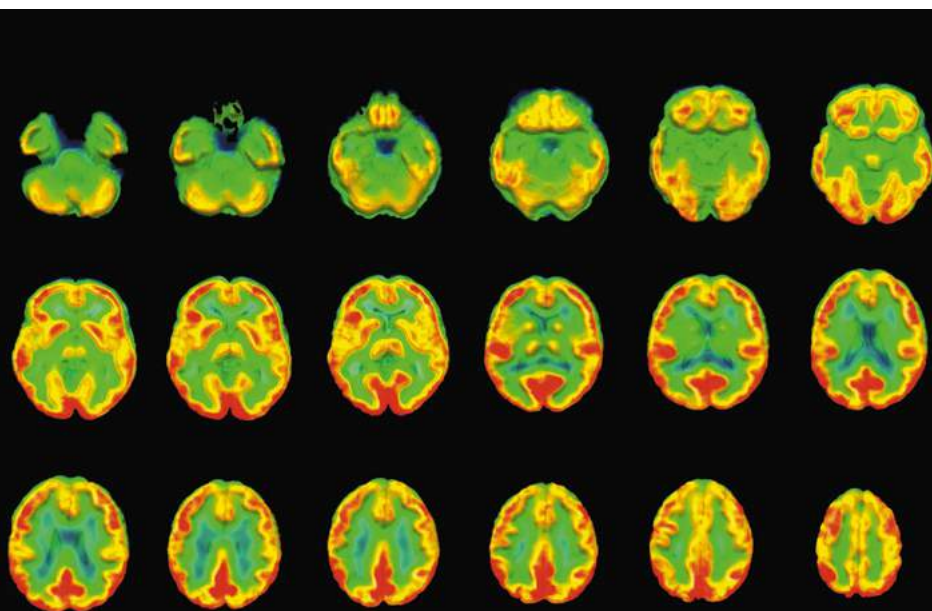
Alexis Brice : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, ICM, équipe Bases moléculaires, physiopathologie et traitement des maladies neurodégénératives

📄 B. Dubois et al. *Lancet Neurol.*, 13 juin 2014 ; doi : 10.1016/S1474-4422(14)70090-0

📄 B. Dubois et al., *Alzheimers Dement.*, 12 mars 2016 ; doi : 10.1016/j.jalz.2016.02.002

📄 M. A. Nalls et al. *Nat Genet.*, septembre 2014 ; doi : 10.1038/ng.3043

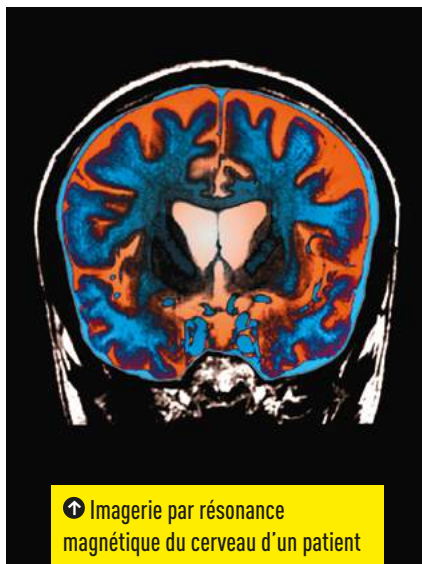
© Zephyr/SPL Phanie



📌 La tomographie par émission de positons permet l'observation en trois dimensions du fonctionnement métabolique du cerveau. Ici, les coupes axiales du cerveau d'un patient de 70 ans montrent la réduction de la fonction cérébrale et du débit sanguin (jaune, orange) des deux côtés du cerveau, une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

sieurs cohortes de familles anormalement touchées par les maladies dont elle est spécialiste et dont les mutations en cause sont connues ou recherchées. Elle fait également partie d'un consortium international sur la maladie de Parkinson, l'International Parkinson's Disease Genomics Consortium, ce qui a permis d'inclure un nombre encore plus grand de patients dans ses études. En 10 ans, des dizaines de milliers d'échantillons biologiques ont été récoltés et analysés. « À ce jour, le consortium a identifié des dizaines de facteurs de susceptibilité à la maladie de Parkinson. Pris un par un, leur effet est très faible. Mais combinés, ils permettent de calculer un score de risque génétique », explique le chercheur.

Ce « score », utile en recherche, n'est pas encore utilisé pour conforter un diagnostic. En revanche, lorsqu'une forme monogénique est identifiée, les membres d'une même famille à risque pour la maladie peuvent demander à réaliser un test génétique présymptomatique. Certaines des maladies concernées par les tests prédictifs sont des maladies graves pour lesquelles il n'existe pas de traitement préventif ou curatif, comme la maladie de Huntington. Doit-on faire un test ? Que faire des résultats ? Ce sont des questions qu'un patient doit pouvoir aborder avec un spécialiste, lors d'une consultation en conseil génétique. Certaines personnes préfèrent ne pas savoir. D'autres choisissent au contraire de connaître leur statut génétique afin d'anticiper, de réorganiser leur vie. C'est une décision individuelle. Un aspect important de ces tests concerne la notion de « pénétrance ». Certaines personnes, porteuses de mutations génétiques entraînant normalement la maladie, vivent malgré tout sans jamais la développer : on dit alors que la pénétrance, soit la proportion de personnes porteuses du gène muté qui développent la maladie, est incomplète. « L'exemple le plus criant de pénétrance incomplète est celui du gène LRRK2, dont une mutation spécifique explique une proportion importante de formes génétiques de la maladie de Parkinson. Or, parmi les populations juives ashkénazes ou en Afrique du Nord, la majorité des porteurs de cette mutation ne déclenche pas la maladie, même à un âge avancé. C'est un élément important pour le conseil génétique : dans ces cas, les résultats ne sont ni noirs ni blancs, mais gris. Un test génétique présympto-



➔ Imagerie par résonance magnétique du cerveau d'un patient atteint de la maladie de Huntington. On observe une régression des circonvolutions cérébrales (atrophie du cortex).

© Zephyr/SPL/Phanie

matique dans cette forme de la maladie de Parkinson ne donne qu'un risque, pas la prédiction d'une maladie inéluctable », nuance Alexis Brice.

Un manque de traitements curatifs

L'existence même de cette pénétrance incomplète éclaire un autre phénomène : la présence de gènes dits modificateurs qui, en jouant sur toute une cascade d'autres gènes, pourraient moduler le risque de développer la maladie malgré la présence de mutations délétères. Si la recherche est encore balbutiante, identifier ces voies pro-

tectrices pourrait ouvrir des pistes thérapeutiques prometteuses. Car en la matière, le bât blesse. Les traitements disponibles aujourd'hui corrigent les symptômes des maladies neurodégénératives plus qu'ils ne les traitent – et encore, cela ne concerne que certaines d'entre elles. Des patients atteints de la maladie de Parkinson sont par exemple traités grâce à la stimulation cérébrale profonde. Mise en place après une opération chirurgicale lourde, destinée à placer des électrodes au cœur du cerveau, dans le noyau sous-thalamique, cette technique consiste à injecter un courant électrique et à rétablir l'harmonie des mouvements des patients. Ces derniers, suite à la mort progressive des neurones dopaminergiques de leur cerveau, sont en effet handicapés par des gestes lents, rigides, voire des tremblements incontrôlés des membres. Quant à parler de traitements curatifs, les spécialistes sont unanimes. « À ce jour, il n'existe tout simplement aucun traitement pour ralentir l'évolution des maladies neurodégénératives », affirme Étienne Hirsch. Les mécanismes en jeu dans le développement de ces maladies ont été relativement bien identifiés. Mais plusieurs obstacles de taille freinent la mise au point de traitements. D'une part, le fait qu'il n'existe pas de voie unique de mort neuronale. « Dans ce contexte, vouloir viser une seule cible thérapeutique avec une molécule est voué à l'échec, il faut développer des thérapies qui touchent des voies multiples, à l'instar de ce que font les trithérapies luttant contre le VIH », explique Tangui Maurice. D'autre part, des médicaments efficaces ont été mis au point, mais ils déclenchent de graves effets secondaires chez certains patients : les anti-inflammatoires, chez des



➔ La décision de faire, ou ne pas faire, un test prédictif dépend des possibilités de traitement ou de prévention.

© Zephyr/SPL/Phanie



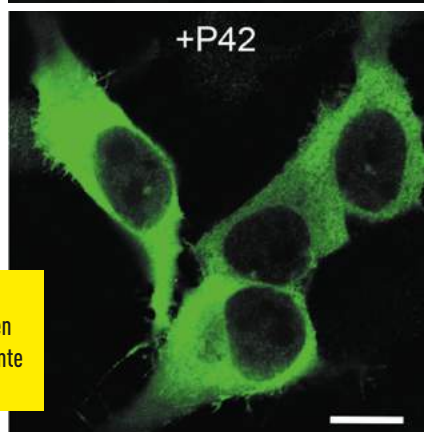
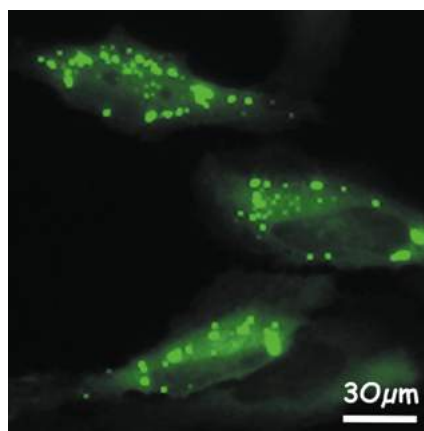
➔ **Traitement chirurgical de la maladie de Parkinson par stimulation cérébrale profonde.** Les stimulations réduisent nettement les manifestations les plus sévères de la maladie, notamment l'akinésie (une réduction des mouvements) et la rigidité du corps.

© Burger/Phanie

sujeux âgés, peuvent par exemple provoquer des ulcères gastriques. Pour les utiliser, il faudrait donc identifier des marqueurs qui permettent de distinguer les patients aptes à les recevoir de ceux pour qui ils seront trop dangereux. Enfin, les chercheurs se heurtent aussi à la cible même de tous ces traitements : le cerveau. Il est très difficile de faire passer des molécules thérapeutiques au travers de la barrière hémato-encéphalique et ensuite de cibler précisément certains types de cellules neuronales et pas d'autres.

Malgré ces obstacles, la communauté scientifique travaille au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Au laboratoire de Tangui Maurice, les chercheurs se focalisent notamment sur les voies neuroprotectrices contre la maladie d'Alzheimer. « Nous nous concentrons sur la protéine sigma-1, présente en quantité dans le réticulum endoplasmique, un organe cellulaire où sont synthétisées les protéines. Nous savons par exemple que le réticulum réagit quand des protéines anormales s'accumulent, comme c'est le cas dans Alzheimer avec les peptides amyloïdes : dans ce contexte, les protéines sont détruites ou c'est carrément la cellule qui s'autodétruit. Or nous avons découvert

que ces réponses étaient en partie régulées par sigma-1 – d'où l'idée de développer des approches thérapeutiques qui feraient appel à des molécules stimulant l'activité de cette protéine », décrit le chercheur. Dans le même



➔ **Des agrégats de la protéine Huntingtine mutante (en haut) vont se former dans des cellules humaines en culture. En présence du peptide P42, la protéine mutante ne s'agrège plus (en bas).**

laboratoire, l'équipe de **Florence Maschat**, spécialisée sur la maladie de Huntington, a montré, chez la souris, que la surexpression de la protéine huntingtine normale permettrait de contrecarrer les dysfonctionnements induits par la version mutée de la protéine. Elle a notamment découvert qu'un petit peptide composant la huntingtine, baptisé P42, empêchait la formation d'agrégats de protéines mutées en interagissant avec la huntingtine mutante. Les chercheurs travaillent aujourd'hui à mieux comprendre le rôle protecteur de P42 dans le but de tester, à terme, une solution thérapeutique qui utilise ce peptide.

Des pistes prometteuses

Au Centre d'excellence des maladies neurodégénératives de Lille (LiCEND), deux projets sont également menés. Le premier, l'étude CAFCA, portée par **Thibaud Lebouvier** et **David Blum**, vise à étudier les effets de la caféine sur les fonctions cognitives de patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré*. La caféine, connue pour améliorer les fonctions attentionnelles, la vitesse d'action, la vigilance, a été auparavant testée chez des modèles de souris. Il avait alors été montré qu'elle pouvait en partie corriger le déficit cognitif ainsi que la dérégulation de l'axe corticotrope (incluant l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes cortico-surrénales), deux aspects observés dans le vieillissement et la maladie d'Alzheimer. Le second projet, PRION-IRON, mené par **David Devos**, se focalise sur la ferroptose, une forme de mort cellulaire décrite pour la première fois en 2012 et aux mécanismes encore mal connus. Mais ses

* Magazine de l'Inserm n° 41, C'est fondamental « La caféine pour endormir Alzheimer ? », p. 8

⚡ **Barrière hémato-encéphalique.** Barrière physiologique entre la circulation sanguine et le système nerveux central, qui protège le cerveau contre les agents pathogènes et les composés toxiques circulant dans le sang

Florence Maschat : unité 1198 Inserm/Université de Montpellier/EPHE, équipe Maladie de Huntington : neurophysiopathologie de la drosophile à la souris

Thibaud Lebouvier, David Blum : unité 1172 Inserm/Université de Lille/CHRU Lille/Université d'Artois ; LabEx DISTALZ

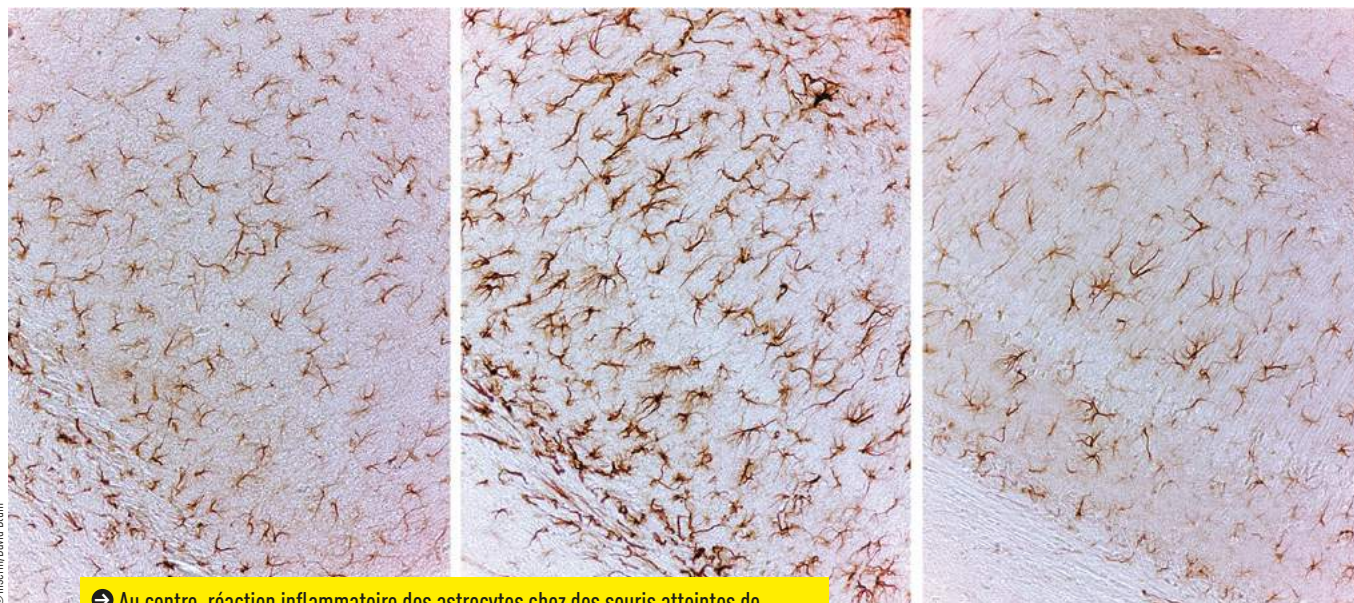
David Devos : unité 1171 Inserm/Université de Lille/CHRU de Lille, Troubles cognitifs, dégénératifs et vasculaires

📖 M. A. Nalls et al. *Nat Genet.*, septembre 2014 ; doi : 10.1038/ng.3043

📖 T. Maurice et al. *Handb Exp Pharmacol.*, 9 mars 2017 ; doi : 10.1007/164_2017_15

📖 S. Couly et al. *Hum Mol Genet.*, 1^{er} septembre 2018 ; doi : 10.1093/hmg/ddy207

© F. Maschat



➔ Au centre, réaction inflammatoire des astrocytes chez des souris atteintes de lésions Alzheimer ; à droite, les récepteurs de la caféine sont bloqués et la réaction est atténuée ; à gauche, sujets contrôles.

principaux déclencheurs physiologiques, comme l'hypoxie, le glutamate, le calcium, les pesticides, les mutations génétiques, sont également des pierres angulaires de la progression des maladies neurodégénératives – d'où l'idée de rechercher les liens existant entre la ferroptose et l'apparition d'anomalies protéiques, comme celles liées à l'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson, afin notamment de mettre au point de nouvelles thérapies antiferroptotiques. Une autre approche vise à

diminuer la production des protéines qui s'accumulent sous une forme anormale en utilisant des oligonucléotides antisens, ou ASO. Un essai thérapeutique est déjà en cours dans la maladie de Huntington. « C'est un essai mené sur des patients qui ont déjà développé la maladie. Le problème, c'est que c'est un traitement très lourd avec des injections répétées des ASO par voie intrathécale [au niveau lombaire, dans l'espace qui contient le liquide céphalo-rachidien, ou LCR, ndlr.]. On sait déjà que le traitement diminue le taux de huntingtine mutée dans le LCR mais pas encore s'il ralentit la progression de la maladie », indique Alexis Brice. Dans son

« Nous limitons les poussées dans la phase rémittente de la sclérose en plaques »

équipe, **Alexandra Durr** s'apprête également à lancer un autre essai avec des ASO, cette fois sur une forme de dégénérescence spino-cérébelleuse dont le mécanisme moléculaire est similaire à celui de la maladie de Huntington. Une piste intéressante, qui pourra être déclinée pour d'autres maladies, par exemple avec des ASO dirigés contre le gène *SNCA*, qui produit l'alpha-synucléine.

Reste le cas de la sclérose en plaques : cette maladie, qui se distingue des autres pathologies neurodégénératives par le rôle déclenchant d'un dysfonctionnement des cellules immunitaires, bénéficie de progrès thérapeutiques certains.

Des immunothérapies sont développées depuis une vingtaine d'années, avec une efficacité croissante. Le principe ? Elles réduisent les cellules inflammatoires qui s'attaquent à la gaine de myéline et altèrent les neurones. « Nous parvenons aujourd'hui à diminuer les poussées qui surviennent dans la phase rémittente de la maladie, explique **Catherine Lubetzki**, neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Mais il n'y a pour l'instant pas de preuves suffisantes que ces thérapies anti-

inflammatoires peuvent empêcher la phase dite progressive de la maladie, sous-tendue par l'accumulation d'atteinte neuronale. » Protéger le neurone pour prévenir la progression du handicap est devenu le défi thérapeutique majeur. Parmi les stratégies : réparer la myéline endommagée par les attaques du système immunitaire. La chercheuse, qui codirige avec son collègue **Bruno Stankoff** l'une des équipes de l'ICM, travaille justement sur les capacités de remyélinisation des neurones. Car entre chaque poussée, la myéline a tendance à se régénérer, bien que de façon insuffisante pour rétablir un fonctionnement normal. Afin de mieux comprendre ce processus, les scientifiques le suivent par imagerie cérébrale, grâce à la tomographie par émission de positons, afin notamment de comparer ce qu'il se passe chez les personnes qui remyélinisent bien et celles chez qui la réparation est plus laborieuse. Plusieurs études sont envisagées pour favoriser la remyélinisation, en utilisant soit la stimulation électrique soit des molécules

Alexandra Durr : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, ICM, équipe Bases moléculaires, physiopathologie et traitement des maladies neurodégénératives

Catherine Lubetzki, Bruno Stankoff : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, ICM, équipe Mécanismes de myélinisation et remyélinisation dans le système nerveux central

✎ X. Montalban et al. *Eur J Neurol.*, février 2018 ; doi : 10.1111/ene.13536

✎ B. Stankoff et al. *Curr Opin Neurol.*, juin 2016 ; doi : 0.1097/WCO.0000000000000325

identifiées dans des modèles expérimentaux. Les scientifiques s'intéressent aussi de près au rôle des cellules immunitaires dans le déclenchement des « poussées ». Un essai clinique de phase II¹, en cours, évalue les effets de l'interleukine 2, une molécule impliquée dans la régulation du système immunitaire, en collaboration avec l'immunologiste **David Klatzman** à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

L'approche préventive : thérapie de demain ?

Confrontés à l'absence de résultats probants pour traiter des personnes déjà atteintes par ces maladies neurodégénératives, si ce n'est dans le cas de la sclérose en plaques, les scientifiques explorent une voie qui semble plus prometteuse : mettre au point des traitements préventifs, visant les personnes à risque mais qui ne présentent pas encore de symptômes. Des essais cliniques de phase II actuellement en cours avec deux médicaments (Aducanumab et BAN2401) ont montré des effets positifs à la fois sur les lésions mais aussi, et pour la première fois, sur des symptômes chez des patients au tout début de leur maladie, dans la phase dite prodromale. Si cela se confirme, ces résultats indiquent qu'il faut traiter la maladie d'Alzheimer le plus tôt possible, peut-être même avant la survenue

des premiers symptômes, chez des sujets normaux ayant déjà les lésions caractéristiques de la maladie. Car on sait maintenant que ces dernières peuvent précéder la survenue des symptômes de dix voire quinze années. Dans cette perspective, connaître parfaitement l'« histoire naturelle » des maladies neurodégénératives est essentielle. Bruno Dubois et son équipe ont lancé l'étude INSIGHT, qui suit 318 sujets sains, âgés de 70 à 85 ans, présentant une plainte de mémoire liée à l'âge mais des bilans normaux. Ils suivent aussi une autre cohorte de patients, cette fois-ci porteurs de mutations laissant présager un risque important de développer la maladie d'Alzheimer, mais qui ne sont pas encore malades. « *Nous pouvons suivre pendant des années les changements très précoces qui surviennent, quels marqueurs apparaissent, comment les symptômes évoluent, avec la perspective de mettre au point des médicaments qui pourraient agir très en amont sur cette cascade biologique, avant même que les lésions soient irréversibles* », explique le chercheur. À l'ICM, **Jean-Christophe Corvol** et Alexis Brice mènent eux aussi une étude de suivi de patients porteurs de mutations liées, dans leur cas, à la maladie de Parkinson, mais asymptomatiques. **Isabelle Arnulf** et **Marie Vidailhet** suivent quant à elles des patients qui présentent des signes prodromaux de mala-

die de Parkinson, qui peuvent survenir plus de dix ans avant les signes moteurs classiques. Les questions auxquelles espèrent répondre les scientifiques avec de telles études sont nombreuses. Le fait d'avoir des lésions cérébrales suffit-il à affirmer qu'une personne va forcément développer une maladie neurodégénérative ? Combien de temps après l'apparition de ces lésions la maladie s'installe-t-elle ? À quelles étapes de l'histoire naturelle de la maladie est-il intéressant de traiter une personne pour prévenir son développement ? Dans l'étude INSIGHT par exemple, sur les 318 patients sains inclus, 88 présentaient des plaques amyloïdes. Mais cinq ans plus tard, seuls six d'entre eux avaient pro-

¹ **Essai clinique de phase II.** Étape de la mise au point d'un traitement thérapeutique ayant pour but de confirmer, sur 100 à 300 patients, l'activité pharmacologique d'un médicament à une certaine dose recommandée

David Klatzman : unité 959 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie, I3 : immunologie - immunopathologie - immunothérapie

Jean-Christophe Corvol : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, ICM

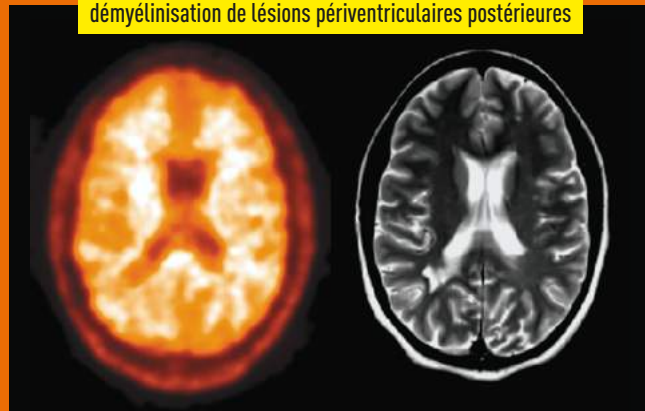
Isabelle Arnulf : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, ICM, équipe Mouvements anormaux et ganglions de la base : physiopathologie et thérapeutique expérimentale

Marie Vidailhet : unité 1127 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, ICM, équipe Contrôle moteur normal et anormal : troubles moteurs et thérapeutiques expérimentales (MOVIT)

La sclérose en plaques, une maladie neurodégénérative particulière

La sclérose en plaques touche environ 100 000 personnes en France. Tout comme les autres maladies neurodégénératives, elle se caractérise par une atteinte neuronale : ici, c'est la myéline, la gaine protectrice qui entoure les neurones, qui est la cible. Mais elle se différencie des autres maladies neurodégénératives par sa composante immunologique. « *C'est en effet un dysfonctionnement du système immunitaire - on parle de maladie auto-immune - qui provoque les dommages causés aux neurones* », explique Catherine Lubetzki. *Nous ne savons pas ce qui déclenche ce processus, mais une réaction inflammatoire va s'attaquer à la gaine de myéline, perturbant ainsi la transmission des informations nerveuses convoyées par les neurones.* » Non protégé, le neurone va commencer à dégénérer - et les symptômes à apparaître : troubles moteurs, sensitifs, visuels, de l'équilibre, difficultés cognitives... La dynamique est particulière : on parle de phase rémittente pour qualifier l'alternance de « poussées », au cours desquelles les symptômes apparaissent et persistent pendant souvent plusieurs semaines en même temps que la réaction inflammatoire, et de périodes d'amélioration ou de rémission,

Une image PET scan et une image de d'IRM du cerveau chez un patient atteint de sclérose en plaques révélant la démyélinisation de lésions périventriculaires postérieures



© B. Stankoff et B. Budin

pendant lesquelles les symptômes disparaissent avec l'arrêt de la réaction inflammatoire et la réparation de la myéline. « *75 % des patients débutent la maladie avec cette phase rémittente. Certains y restent d'ailleurs toute leur vie. La phase suivante, dite progressive, survient quand le handicap s'aggrave et que la neurodégénérescence prédomine* », explique la spécialiste.

gressé vers un Alzheimer. Des résultats qui en appellent à une certaine prudence. « L'idée est bien de prévenir la maladie chez les personnes à risque mais qui n'ont pas encore de symptômes – et c'est une approche qui, à mon sens, doit se décliner pour toutes les maladies neurodégénératives. Ce faisant, au vu des résultats de notre étude, il ne faut pas pousser la logique trop loin en soumettant des personnes pendant quinze ans à un traitement potentiellement dangereux, alors que certaines d'entre elles n'auraient au final par été malades ! Nous devons encore avancer sur la connaissance de la physiopathologie d'Alzheimer avant de nous lancer dans de telles options thérapeutiques. Pour les personnes dont nous savons qu'elles vont déclarer la maladie presque à coup sûr, comme c'est le cas avec certaines formes monogéniques, alors c'est différent : cette approche peut d'emblée être très puissante », juge Bruno Dubois.

Des mesures constructives

Depuis 2014, cette recherche était soutenue par le plan Maladies neurodégénératives, piloté par Aviesan, sous l'égide des ministères de la Recherche et de la Santé. « Les plans

successifs qui visaient la maladie d'Alzheimer et qui ont précédé ce plan dédié plus largement aux maladies neurodégénératives ont eu un effet décisif dans sa mise en place. Ils ont permis de fédérer les chercheurs autour de cette cause, mais aussi le grand public. Les réelles avancées sur la prise en charge des symptômes de la maladie de Parkinson ont également montré que quelque chose pouvait être fait pour les patients et qu'il y avait de l'espoir à travailler dans cette direction », analyse Étienne Hirsch. Un des principaux apports de ce plan aura été de faire travailler ensemble des spécialistes de maladies neurodégénératives certes différentes, mais dont les mécanismes sont souvent semblables, voire communs. Un autre découloignement a aussi permis de rapprocher des chercheurs, qui étudient les mécanismes moléculaires et cellulaires de ces maladies, avec les cliniciens, qui connaissent leur expression physiologique, mais aussi avec les patients, les associations de patients et les aidants qui, eux, la vivent tous les

jours. « C'est une grande réussite de ce plan, que j'illustrerais avec un exemple : celui de sa mesure 84, qui avait pour objectif de prendre en charge la douleur inhérente à ces maladies. C'était une demande très forte des patients atteints de sclérose en plaque et de Parkinson, mais aussi des aidants de patients Alzheimer. Nous avons pu fédérer autour de cette question des experts de la prise en charge de la douleur globale, des spécialistes de chaque maladie neurodégénérative ainsi que des centres qui font de la re-

cherche fondamentale sur les mécanismes de la douleur », poursuit le spécialiste. D'autres mesures n'ont pas été aussi constructives. « Il n'y avait tout simplement pas de financement prévu pour certaines d'entre elles, c'est très frustrant. L'étude de facteurs de risque dans les grandes cohortes en population générale aurait par exemple dû être mise en place, tout est d'ailleurs prêt, mais elle n'a pas encore pu être lancée », regrette le chercheur.

Parmi les autres points positifs, la création de sept centres d'excellence, désormais inclus dans un réseau national et connectés à des centres au niveau européen. **Florence Pasquier** dirige l'un d'entre eux, le LiCEND. « Historiquement nous travaillons sur la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et la maladie d'Alzheimer, notamment ses formes jeunes. Clairement, rentrer dans ce réseau nous a aidés à développer une plus grande transversalité entre les maladies, explique la scientifique. Nous nous sommes également plus ouverts sur la société, le grand public, ce qui a eu des répercussions très positives sur la façon dont nous impliquons les patients et leurs familles dans notre travail. » Le plan Maladies neurodégénératives se terminera en 2019. Une seconde mouture, qui reste à confirmer, devrait ensuite voir le jour. ■

Pour en savoir plus

Retrouvez les neuroscientifiques de l'Inserm, partenaire de La Semaine du cerveau, dans toute la France

11 - 17 mars 2019

www.semaineducerveau.fr

Florence Pasquier : unité 1171 Inserm/Université de Lille/CHRU Lille, Troubles cognitifs, dégénératifs et vasculaires

↗ B. Dubois et al. *Lancet Neurol.*, avril 2018 ;
doi : 10.1016/S1474-4422(18)30029-2

© Peter Mazden/Adobe Stock



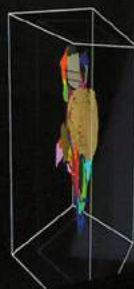
⬆ La gravité de l'impact des maladies neurodégénératives sur la qualité de vie des personnes atteintes et de leurs aidants impose une forte mobilisation pour les accompagner aux différentes étapes de la maladie.

IBRAIN

LES NEURONES SOUS TOUTES LES COUTURES

Observer le cerveau, c'est avant tout jeter un œil dans un miroir qui révèle son fonctionnement. Voilà le credo du **laboratoire iBrain** à Tours qui, depuis 1988, aborde la psychiatrie par le biais des phénomènes biologiques. Issue de la rencontre entre un pédopsychiatre, Gilbert Lelord, et un physicien spécialiste d'imagerie par ultrasons, Léandre Pourcelot, elle a dès l'origine adopté une approche interdisciplinaire plutôt audacieuse. Au fil des ans, l'unité a grandi autour de deux grands axes de recherche : l'un des troubles du développement les plus communs chez l'enfant, l'autisme, et la maladie psychiatrique la plus fréquente chez l'adulte, la dépression.

Parce que ces pathologies ne constituent pas des entités homogènes, les différentes équipes de l'unité développent des outils diagnostiques afin de les répartir en différents sous-types. Le but ? Mettre au point des thérapies qui permettent une prise en charge personnalisée. C'est le grand paradigme de la médecine de précision, auquel iBrain se rattache résolument. Aujourd'hui, le laboratoire utilise une multitude de techniques capables d'explorer le cerveau à différentes échelles – ultrasons, métabolomique, neurostimulation... – et a élargi son répertoire à d'autres maladies neurologiques et neuropsychiatriques. Grâce aux nombreuses techniques d'imagerie médicale qui constituent le pilier de l'unité, passons maintenant de l'autre côté du miroir.





Imagerie et cerveau (iBrain) : unité Inserm 1253/
Université François Rabelais



Une fois n'est pas coutume, le cerveau nous est donné à voir physiquement. Parce que la tractographie ne produit qu'une image du déplacement de molécules d'eau au travers de faisceaux de fibres nerveuses et illustre imparfaitement l'anatomie réelle, il est parfois difficile d'apprécier le niveau de preuve associé à une image IRM. Afin de réduire cette incertitude et de valider les techniques utilisées pour la recherche et la clinique, Christophe Destrieux et son équipe utilisent une méthode peu commune : ils comparent l'image et l'organe, c'est-à-dire les données in vivo aux données ex vivo.

Les chercheurs ont recruté une centaine de volontaires sains qui souhaitent donner leur corps à la science. Ceux-ci passent un examen IRM de leur vivant ; après leur mort, leur cerveau est conservé afin d'être numérisé en 3D. Pour cela, il est découpé en une trentaine d'étapes, puis la surface et la texture des sections sont minutieusement acquises par scanner. L'anatomie du cerveau entier est ensuite reconstituée par logiciel ; elle permettra à la fois de contribuer à l'évaluation, au contrôle qualité et au calibrage des machines d'imagerie, mais également à l'élaboration d'un atlas anatomique de la substance blanche [les axones des neurones, ndlr.].

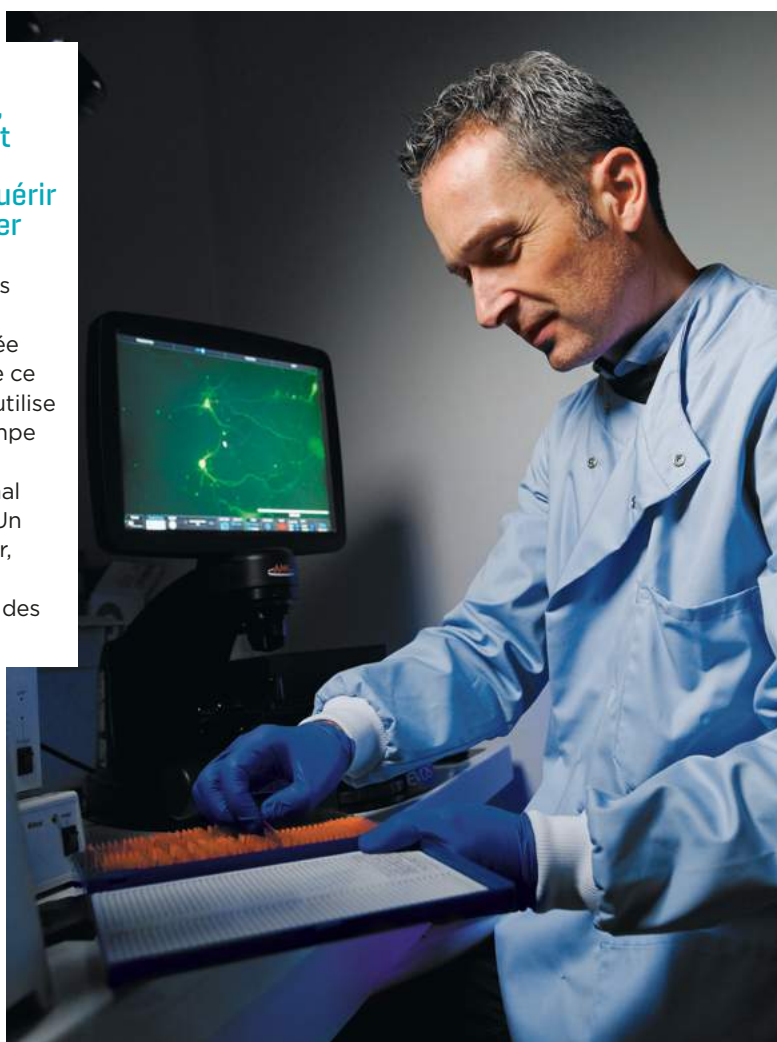


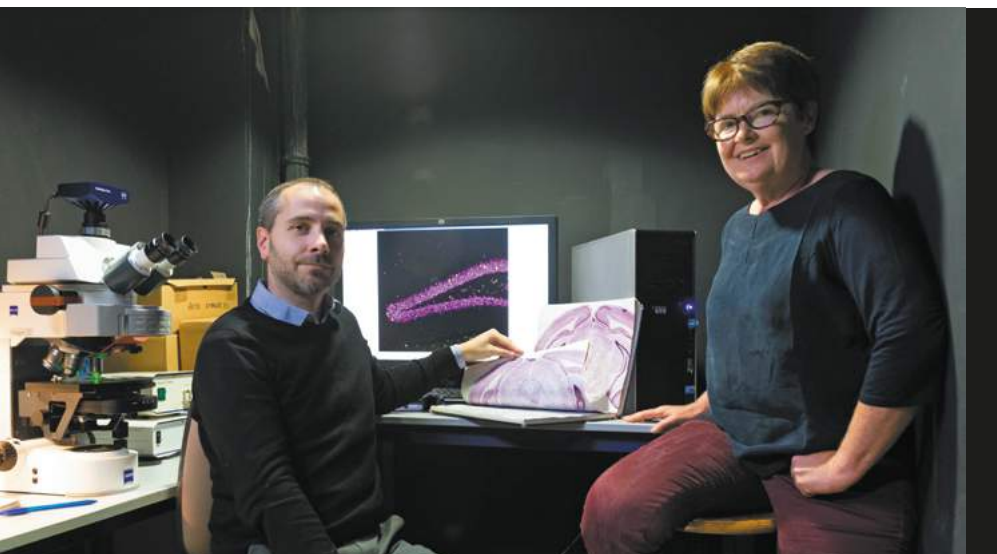


Les patients autistes présentent des particularités sensorielles qui les rendent extrêmement sensibles aux événements qui se déroulent dans leur environnement proche. Et si ces caractéristiques, observables par électroencéphalographie, pouvaient contribuer à définir un biomarqueur de l'autisme ? Marie Gomot, psychologue et neuroscientifique, étudie les circuits neuronaux impliqués dans ces perceptions particulières. Ici on présente une séquence de visages neutres et d'expressions à un sujet afin d'extraire sa réponse au changement, et plus précisément aux variations émotionnelles d'autrui : les personnes autistes rencontrent en effet des difficultés dans les relations sociales car elles ont du mal à interpréter les émotions. Les indices ainsi collectés sont ensuite transférés en clinique pour contribuer à la mise au point de nouvelles méthodes utiles au diagnostic précoce.

Le développement des synapses, zones de communication entre deux neurones, et l'activité de ces derniers sous-tendent nos fonctions cognitives, motrices et de communication, nous permettent d'acquérir de nouvelles informations et de les garder en mémoire. Dans l'autisme, la déficience

intellectuelle, et les maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique, la structure des cellules neuronales peut être altérée par des mutations génétiques. Pour comprendre ce phénomène, le chercheur Frédéric Laumonier utilise des préparations cellulaires extraites d'hippocampe ou de cortex embryonnaire de souris afin de reproduire les étapes du développement neuronal in vitro, notamment la formation des synapses. Un microscope à épifluorescence permet d'observer, après 4 jours, le développement de magnifiques neurones et de leurs prolongements similaires à des branches d'arbres, les dendrites.





Les traitements par antidépresseurs ne sont pas toujours efficaces chez les personnes victimes d'un épisode de dépression majeure.

Afin de sortir de cette impasse thérapeutique, Catherine Belzung et Alexandre Surget explorent les mécanismes de la création de nouveaux neurones chez l'adulte grâce à un modèle animal de la maladie. Des souris sont soumises à un stress léger mais prolongé (perturbations environnementales, modification des routines alimentaires...). Objectif : induire des changements comportementaux apparentés à la dépression et qui peuvent être contrecarrés par un traitement antidépresseur. Les chercheurs modulent ensuite cette neurogenèse afin de comprendre son rôle dans un contexte de stress produit par les relations sociales et les événements de la vie.



Johnny Vercouillie, Sylvie Chalon, Maria-Joao Santiago Ribeiro, membres de l'équipe de Patrick Emond (de gauche à droite), posent devant une caméra de tomographie par émission de positons utilisée en clinique, mais aussi pour le développement de médicaments radiopharmaceutiques afin de visualiser en 3D l'activité métabolique de nos cellules. Le dernier traceur en date développé par l'équipe, le [18F] LBT-999, permet l'exploration du transporteur de la dopamine dans le système nerveux central. Ce médicament contribuera à terme à établir un diagnostic précoce de Parkinson, permettant ainsi la prise en charge du patient avant que la maladie ne soit devenue très invalidante.



Ayache Bouakaz, acousticien, dirige une équipe qui a mis au point des agents de contraste sous forme de microbulles de gaz.

Celles-ci permettent d'améliorer la qualité des échographies – et notamment de mieux caractériser la nature, bénigne ou maligne, des lésions identifiées lors de l'examen médical. En les observant au microscope, les chercheurs ont remarqué que ces microbulles se dilatent et se compriment sous l'effet des ultrasons selon un mouvement d'oscillation. Ils ont donc imaginé un protocole innovant : injecter les microbulles dans la circulation générale de patients atteints d'un cancer, puis bombarder les tumeurs d'ultrasons de manière ciblée afin de créer un stress mécanique au niveau de la paroi vasculaire. Celle-ci, rendue plus perméable par le « massage » opéré par les microbulles, va laisser les médicaments mieux pénétrer dans les cellules cancéreuses – ce qui multiplie leur efficacité de 3 à 5 fois. Cette approche permet également de faire passer des médicaments dans le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique, comme on le voit ici chez le rat grâce à un colorant bleu.

PROGELIFE

Un espoir contre la progéria

La spin-off marseillaise ProGeLife développe un nouveau traitement pour soigner les enfants atteints de progéria, une première ! Et d'autres pathologies liées à un vieillissement prématuré pourraient également bénéficier de cette avancée.

La progéria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford, est une maladie génétique extrêmement rare qui touche une vingtaine d'enfants en Europe et quelques centaines à travers le monde. Elle se caractérise par un vieillissement prématuré et accéléré qui entraîne un décès précoce, en moyenne vers l'âge de 13 ans. Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement. L'espoir est toutefois permis grâce aux travaux de ProGeLife. Cette spin-off de l'Inserm et de l'université d'Aix-Marseille a été créée en 2014 par deux spécialistes de



© Inserm/François Guénet

la maladie : **Nicolas Lévy**, responsable du Centre de génétique médicale de Marseille, en est le directeur médical, et **Pierre Cau**, membre de ce centre et ancien directeur du Laboratoire de biologie cellulaire du CHU de la Conception dans la même ville, en assure la direction scientifique. Cette aventure commune a toutefois commencé bien avant la création de ProGeLife.

De vieux complices

Les deux hommes se connaissent depuis le début des années 1990. Pierre Cau est professeur de biologie cellulaire, et Nicolas Lévy, généticien. En 1999, le premier dirige le Laboratoire de biologie cellulaire à l'hôpital de la Conception. Au début des années 2000, à quelques pas de là, Nicolas Lévy prend la tête d'une équipe de recherche sur les neuropathies périphériques et les maladies musculaires, au sein de l'unité Inserm Génétique médicale et développement au CHU de la Timone (unité 491). « En 2002, avec mon équipe, nous identifions le gène LMNA, impliqué dans les laminopathies [maladies génétiques engendrées par des mutations de ce gène, ndlr.] et plus précisément celui responsable de la maladie de Charcot-Marie-Tooth », raconte le généticien. Quelques mois plus tard, il suspecte que ce gène pourrait aussi être impliqué

dans le vieillissement prématuré et accéléré caractéristique de la progéria. « Lorsque Nicolas est entré dans mon bureau, je venais de donner un cours aux étudiants de médecine sur une autre maladie génétique qui touche une autre protéine nucléaire [présente dans le noyau des cellules, ndlr.], se souvient Pierre Cau. Nous avons alors réfléchi aux protocoles expérimentaux à mettre en œuvre pour vérifier son hypothèse » ; ce sera chose faite quelques semaines plus tard. En 2003, Nicolas Lévy, Pierre Cau et leur équipe publient dans la revue *Science* leur découverte du gène LMNA et décrivent le mécanisme en cause dans la progéria. Une première aux retentissements mondiaux.

Mais Nicolas Lévy et ses collaborateurs ne s'arrêtent pas en si bon chemin et se lancent dans l'identification et l'étude des maladies avec un vieillissement prématuré et accéléré ou apparentées à la progéria. Les

❖ **Maladie de Charcot-Marie-Tooth.** Maladie neuromusculaires héréditaire qui se manifeste principalement par un manque de force musculaire, des troubles de la sensibilité des extrémités des membres et des troubles de l'équilibre

Nicolas Lévy, Pierre Cau : unité 1251 Inserm/Aix-Marseille Université

A. De Sandre-Giovannoli et al. *Science*, 27 juin 2003 ; doi : 10.1126/science.1084125



© Inserm/François Guénet

↑ Nicolas Lévy et Pierre Cau, les créateurs de ProGeLife

chercheurs marseillais, aux côtés d'autres équipes à travers le monde, parviennent au fil des ans à découvrir de nouveaux gènes et à décrypter les mécanismes en jeu. « *La mutation du gène entraîne celle d'une protéine, la progérine par exemple, qui, au lieu d'être dégradée, s'accumule dans le noyau des cellules et s'ancre dans la membrane interne de l'enveloppe qui l'entoure, ce qui la rend toxique* », détaille Nicolas Lévy. La compréhension de ce mécanisme met alors l'équipe sur des pistes thérapeutiques. La première idée qu'ils explorent est d'inhiber l'ancrage de la progérine. Or, la pharmacopée comporte des molécules candidates qui avaient été développées pour traiter certains cancers. En 2005, l'équipe demande aux trois ou quatre laboratoires américains qui les produisent de les leur fournir pour des tests in vitro. Étrangement, tous refusent alors même qu'ils les mettent à disposition d'autres équipes américaines.

S'unir pour réussir

Les chercheurs marseillais se tournent alors vers des molécules qui agissent plus en amont dans la cascade de réactions enzymatiques qui mène à l'ancrage de la progérine. Ce sont les statines, utilisées comme médicament pour baisser le taux de cholestérol dans le sang, et les aminobisphosphonates, indiqués dans le traitement de l'ostéoporose. « *Nous avons démontré qu'utilisées seules ces molécules n'ont quasiment pas d'effet, mais qu'en les combinant elles fonctionnent très bien in vitro et dans un modèle murin d'une maladie avec le même mécanisme que la progéria. Mieux, leur effet synergique permet de réduire les doses de ces deux médicaments d'un facteur 10* », explique Nicolas Lévy. Un brevet sur cette association thérapeutique est déposé par l'université d'Aix-Marseille, l'AP-HM, l'AFM-Téléthon et l'université d'Oviedo en Espagne. L'équipe mène un essai clinique entre 2008 et 2013 sur 12 patients de 6 pays européens, associant la pravastatine et l'acide zolédronique. « *Les résultats sont encourageants. Le traitement ralentit la progression de la maladie et réduit certains symptômes. Mais il ne guérit pas les malades* », conclut le généticien. Durant cette même période, l'équipe parvient à créer le

« **Les résultats sont encourageants. Le traitement ralentit la progression de la maladie et réduit certains symptômes** »

seul modèle murin de la progéria et se lance sur la piste de nouvelles molécules capables d'inhiber le protéasome, un complexe enzymatique impliqué dans la dégradation des protéines. « *Il y a schématiquement deux mécanismes de la dégradation des protéines qui sont en balance dans les cellules*, explique Pierre Cau. Si vous en bloquez un, l'autre est activé. L'astuce a ainsi consisté à bloquer l'un des mécanismes, celui du protéasome, qui aurait dû dégrader la progérine mais ne le faisait pas, pour activer le second, qui la dégrade. »

C'est pour mettre en place le développement de ces inhibiteurs prometteurs à un stade qui permettent de les tester dans un essai préclinique puis clinique que ProGeLife est créé en juillet 2014. Protisvalor, la filiale de valorisation de l'université d'Aix-Marseille, contribue au financement initial de la société. « *L'objectif de l'entreprise est donc de développer un traitement de la progéria et, plus largement, des maladies génétiques rares liées à un vieillissement prématuré* », précise Nicolas Lévy, co-fondateur avec Pierre Cau. En 2015, un nouveau brevet, est déposé dont les propriétaires sont l'AFM-Téléthon, qui finance les



recherches sur la progéria depuis ses débuts, Aix-Marseille Université, l'Inserm, le CNRS et ProGeLife. Jusqu'où l'entreprise portera-t-elle cette molécule ? Pierre Cau l'annonce : « *Nous irons jusqu'à réaliser un essai clinique de phase II, c'est-à-dire jusqu'à avoir la preuve que le médicament fonctionne chez l'être humain.* » Ensuite, l'industrie pharmaceutique prendra le relais.

ProGeLife travaille également à un traitement des cancers de la peau induits par l'exposition au soleil et aux ultraviolets chez les patients atteints du *Xeroderma pigmentosum*, la maladie des « enfants de la Lune ». Elle exploite pour cela une licence exclusive de molécules, les InhNOX, développées par le laboratoire **Biothérapies des maladies génétiques, inflammatoires et du cancer** à Bordeaux. L'entreprise recherche aujourd'hui un président. En février, elle a réalisé une levée de fonds auprès de Team Borely Finances. D'ici 2024, elle entend réunir jusqu'à 13 millions d'euros pour financer ses activités. Et pour mener ces deux projets, ProGeLife compte aujourd'hui huit salariés, sept biologistes et deux ingénieurs, hébergés dans les locaux de l'université d'Aix-Marseille.

Pascal Nguyen

Biothérapie des maladies génétiques, inflammatoires et du cancer : unité 1035 Inserm/ Université de Bordeaux

Test génétiques « récréatifs » Juste un jeu ?

Y a-t-il du Néandertal en vous ? D'où viennent vos ancêtres ? À quelles ethnies êtes-vous apparenté ? Vos gènes rendent-ils vos cheveux incoiffables ou votre palais sensible à l'amertume des asperges ? Avez-vous une forte susceptibilité génétique au surpoids ou à des maladies multifactorielles ? Des entreprises privées (23andMe, MyHeritage, LivingDNA, Gene by Gene, AncestryDNA...) proposent au monde entier de répondre à une liste hétéroclite de questions, qui enflent avec la science : il suffit de remplir un questionnaire en ligne, d'envoyer un échantillon de salive aux États-Unis et de payer 60 à 100 euros. En France, 100 000 à 200 000 personnes par an le feraient désormais, alors qu'il est interdit de réaliser, et même de solliciter, un test génétique sans ordonnance médicale, injonction judiciaire ou projet de recherche strictement défini. La loi serait-elle en retard, ou y aurait-il des risques tels que le jeu n'en vaudrait pas la chandelle ? Une sociologue décrit ici l'économie sous-jacente de ce marché, tandis qu'un éthicien évalue les possibles conséquences psychologiques, éthiques et sociales. Faudrait-il ouvrir une troisième voie, comme le prône enfin un chercheur en génétique : celle d'une recherche alimentée par une offre de tests « à la française » ?

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

Pour en savoir plus

S&S n° 33, Grand angle, « Test génétiques, faut-il tout prédire ? », p. 24-35

P. Maltzac et M. Mathieu, *Tests génétiques : illusion ou prédiction ?*, Inserm/Le muscadier, coll. « Choc santé », 2017

Catherine Bourgain

sociologue, généticienne,
directrice du Cermes3
(unité Inserm 988,
Villejuif), membre du comité
d'éthique de l'Inserm



© Inserm/Françoise Guénet

NON

Outre les résultats d'analyse et les réponses aux questionnaires, certaines entreprises conservent les échantillons de leurs clients et suivent leurs déplacements par téléphone ou leur navigation sur Internet.

Elles constituent ainsi d'immenses bases de données génétiques, qui intéressent les laboratoires pharmaceutiques : les autorisations de mise sur le marché de médicaments sont de plus en plus conditionnées à la réalisation d'un test génétique, notamment pour déterminer pour quels groupes de patients les thérapies sont les plus efficaces. Cet été, 23andMe a ainsi vendu à GlaxoSmithKline une licence exclusive d'accès aux données de ses 5 millions de clients pour 300 millions de dollars. L'enjeu économique est là – une économie de la promesse : la valeur de ces données est très incertaine. Beaucoup y croient car l'ADN fascine. Ces tests véhiculent un discours qui réduit la parenté, l'identité et la santé à leurs dimensions génétiques. C'est oublier que ces notions sont aussi sociales. Dans nos sociétés, être père ne se résume pas à être « père biologique », et, le plus souvent, une simple déclaration de paternité fait foi ! **Comparer mon ADN à celui de populations actuelles apporte une orientation géo-génétique amusante, mais pas une information précise sur mes ancêtres réels. Elle dépend en outre de la façon dont les bases de données sont constituées. Et en santé, les mutations génétiques ne suffisent souvent pas à préciser un risque de maladie.** La probabilité de développer un cancer du sein chez des femmes porteuses des mêmes mutations *BRCA1* diffère selon leur histoire familiale et individuelle. Les médecins généticiens ont une expertise clinique et scientifique qui permet de tenir compte de ces spécificités de contexte pour proposer une prise en charge personnalisée. Mais la marchandisation des données génétiques incite chacun à les consommer de façon « récréative » et « décontextualisée » au lieu de laisser les citoyens réfléchir à la place qu'il convient d'accorder aux bases de données génétiques dans notre société.

Bernard Baertschi

maître d'enseignement et de recherche en philosophie et éthique à l'université de Genève, membre du comité d'éthique de l'Inserm



© D. Baertschi

Guillaume Vogt

généticien, chargé de recherche Inserm, directeur du laboratoire Neglected Human Genetics (CNRGH/CEA, Évry)



© Inserm/E. Begouen

NON, MAIS...

Ni la paternité d'un enfant, ni le risque de développer une maladie grave, comme un cancer ou la maladie d'Alzheimer, ne relèvent du « récréatif » ! Les tests

d'ancestralité sont plus distrayants, mais relèvent du fantasme, de l'histoire imaginaire, alimentée par une offre de voyages vers les zones géographiques dont on serait en partie issu. Les entreprises qui réalisent ces tests proposent aussi de constituer des groupes, virtuels ou physiques, avec ceux qui auraient les mêmes quartiers de noblesse que nous, pour ainsi dire. Ils pourraient ainsi renforcer les discriminations sociales ou le racisme. Mais, dans nos démocraties actuelles, ces risques majeurs sont très hypothétiques. Je ne pense pas qu'ils justifiaient une interdiction spécifique. En revanche, les tests de susceptibilité à une maladie peuvent nuire à la tranquillité de la personne : comment interpréterait-elle le risque de développer une maladie ? Pour les pathologies cardiovasculaires, l'expression de nombreux gènes de prédisposition connus est modulée par de multiples facteurs encore mal appréciés. **Tout n'est pas génétique ! Quel est le risque psychologique de recevoir de simples informations chiffrées sans accompagnement médical ? L'être humain ne sait pas bien décider en situation d'incertitude.** En France, si le champ de la pratique médicale peut évoluer, et inclure de nouveaux tests, ce n'est qu'après une réflexion éthique poussée. Les entreprises privées américaines, elles, développent des tests sans tergiverser, sans assurer la confidentialité de données qui intéressent banquiers, assureurs ou employeurs. Même un détective privé a pu remonter la piste d'un criminel par l'ADN de ses cousins !

NON

On peut s'étonner que des publicités pour des tests génétiques commercialisés via Internet, strictement interdits en France, aient été récemment

diffusées à la télévision. Ou que des universités, instituts ou hôpitaux publics français signent des publications avec 23andMe, l'une des principales entreprises privées à produire et valoriser des données génétiques, notamment françaises. **La France ne peut absolument pas se permettre une fuite aussi importante de données de si grande valeur, pour elle et pour ses citoyens qui, d'ailleurs ne sont pas protégés comme ils devraient l'être quand ils passent par ces entreprises privées étrangères. La solution à ce problème est « simple » et maintenant inévitable : développer une « génétique 2.0 » à la française.**

Actuellement, chaque étude génétique est limitée à un projet de recherche précis, avec un consentement éclairé papier qui rend difficile de réutiliser les données ou de regrouper de multiples cohortes. C'est pourquoi il est essentiel d'opter pour un consentement électronique, plus dynamique et évolutif dans le cadre de protocoles multithématiques et connectés, comme nous le préconisons dans le rapport Villani. Ceci permettrait à nos universités, instituts ou hôpitaux publics d'obtenir d'autres solutions que 23andMe. Nous pourrions alors rendre aux personnes intéressées les informations relatives à leur génome qu'elles désirent, scientifiquement validées, et gratuites car intégrées à un protocole de recherche impliquant la personne humaine (RIPH), encadré par décret. De plus, par notre système de santé gratuit, nous pourrions prendre en charge les 2 à 4 % de ceux qui présenteraient un risque pathologique identifié via ces tests. Nos bases de données gagneraient en volume et en qualité.

✎ C. Villani, « Donner du sens à l'intelligence artificielle – Pour une stratégie nationale et européenne », rapport au Premier ministre, mars 2018

EXPERTISE COLLECTIVE

Activité physique et maladies chroniques, le duo gagnant

Fidèle à sa mission d'apporter un éclairage scientifique sur les grandes thématiques actuelles de santé, l'Inserm vient de publier une nouvelle expertise collective commanditée par le ministère des Sports. Ses conclusions sont sans appel : l'activité physique est un véritable « médicament » de prévention et de soin des maladies chroniques. Rencontre avec Laurent Fleury, responsable du pôle, et Catherine Chenu, coordinatrice de cette expertise collective.

Dans quel contexte s'inscrit cette expertise et comment ont travaillé les experts ?

Catherine Chenu : Un groupe pluridisciplinaire de dix experts a été mobilisé et a analysé environ 2 000 références bibliographiques sur une dizaine de maladies chroniques les plus fréquentes : maladies cardiovasculaires, cancers, troubles respiratoires, diabète...

Laurent Fleury : Les experts se sont intéressés à l'activité physique et non au sport, une distinction essentielle. En effet, il n'est ici pas question de compétitions ou de recherche de performance mais bien d'une activité physique adaptée en fonction de chaque patient et de sa pathologie. Les experts sont également partis d'un constat : avec le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de personnes atteintes d'une ou de plusieurs maladies chroniques ne cesse de s'accroître.

Quels sont les principaux enjeux et recommandations de cette expertise ?

L. F. : Les progrès de la biologie et de la médecine nous ont appris que les maladies chroniques entraînent un déconditionnement musculaire. Ce mécanisme se traduit principalement par une perte de masse et de force

musculaire, une fatigabilité accrue, une diminution de l'activité physique, des symptômes dépressifs... tout cela aggrave la pathologie et diminue l'espérance de vie. Nous savons également que les bienfaits d'une activité physique l'emportent sur les risques encourus, pour toutes les maladies chroniques étudiées.

C. C. : L'enjeu est donc, comme pour tout traitement thérapeutique, d'en préciser les bénéfices et surtout les modalités de mise en pratique. Concrètement, quels types de programmes proposer en fonction des spécificités des maladies ? Comment construire les conditions d'une pratique durable et adaptée, inscrite dans le parcours de soin, en favorisant l'autonomie des personnes et en prenant en compte leur environnement social ?

Et quelles retombées peut-on en attendre ?

L. F. : Cette expertise est publiée alors même que plusieurs plans concernant l'activité physique et la santé sont en cours, notamment le projet de Stratégie nationale sport santé. Par ailleurs la loi de modernisation du système de santé a introduit, depuis 2016, la possibilité pour les médecins généralistes de prescrire une activité physique aux personnes qui souffrent d'une affection de longue durée. C'est donc



© Inserm/Frédérique Koutikoff



Catherine Chenu

coordinatrice

Laurent Fleury

responsable du pôle



© Inserm/Jean-Marie Heidegger

une prise de conscience collective qui est à l'œuvre ainsi qu'un changement de regard sur les patients.

C. C. : L'activité physique peut jouer un rôle central dans l'appropriation de leur maladie, la mise en place de changements de comportements et le cercle vicieux du déconditionnement. L'enjeu majeur est de motiver les patients et de favoriser l'engagement, l'adhésion et le maintien d'une pratique d'activité physique régulière. Nous sommes convaincus que cette expertise renforcera les projets de recherche et de formation de tous les acteurs concernés.

Propos recueillis par Marie-Charlotte Ferran

Activité physique. Tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation significative de la dépense énergétique supérieure à la valeur de repos. Elle peut être caractérisée par sa durée, son intensité, sa fréquence, son contexte et ses finalités.

Sport. Activité physique codifiée, dont l'entraînement et la compétition sont des moyens, et l'amélioration de la performance et le dépassement de soi, les finalités

Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, article 144

Lire la synthèse de l'expertise

www.ipubli.inserm.fr

Pour en savoir plus

Inserm le magazine n° 41, Grand angle « Activité physique : pourquoi bouger ? », p. 24-35

Stages

Les 3^e dans les laboratoires Inserm

Depuis la rentrée scolaire 2018, l'Inserm s'est investi dans l'accueil d'élèves de 3^e, en particulier ceux issus de collèges en réseau d'éducation prioritaire (REP+) pour leur semaine de stage. L'objectif est d'initier les jeunes à la science et d'encourager les carrières scientifiques auprès d'un public qui peut manquer de réseau.

En savoir plus sur ce dispositif

- pour les chercheurs : contactez votre délégation régionale ;
- pour les personnels de l'Éducation nationale : contactez directement les unités Inserm

www.bir.inserm.fr

RISQUES PROFESSIONNELS

L'humour au service de la prévention

À travers une web série en 10 épisodes, l'Inserm mise sur l'humour pour sensibiliser ses personnels à la prévention des risques professionnels. L'idée : un jeune homme sûr de lui débarque dans un laboratoire de l'Institut et multiplie les erreurs ! L'occasion de faire réfléchir chacun sur ses pratiques pour partager ensuite autour des thématiques abordées. Chaque structure est invitée à diffuser largement ces films, que ce soit pour l'accueil de nouveaux entrants ou de stagiaires ou encore pour illustrer des sessions de formation à la prévention des risques professionnels.

Découvrez la série sur la chaîne Youtube de l'Inserm.



La série utilise l'humour pour sensibiliser aux risques professionnels.

EN BREF

Réseau

Évaluer la toxicité médicamenteuse

Depuis janvier 2019, l'Inserm coordonne Prévitox, un réseau de laboratoires dédié à l'évaluation de la toxicité médicamenteuse, financé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Coopération

Environnement et santé

Réunir des experts scientifiques, des représentants de la société et des décideurs politiques pour avancer ensemble sur les questions liées aux impacts des changements environnementaux sur la santé : tel est l'objectif de Science Alliance on Environmental Health, une alliance internationale née dans le cadre de l'accord de coopération signé entre l'Inserm et le National Council for Science and the Environment (NCSE, États-Unis). Une première réunion de travail a été organisée à Paris en décembre 2018.

Europe

L'Inserm récompensé

Deux projets portés par l'Inserm sont lauréats des Étoiles de l'Europe 2018, un prix décerné par le ministère en charge de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation qui récompense des projets portés par des équipes françaises engagées dans un réseau européen, avec des approches pluridisciplinaires. Les deux lauréats Inserm sont FIBRO-TARGETS, qui vise à lutter contre l'insuffisance cardiaque, et REACTION, consacré à la mise au point d'un traitement contre Ebola.

www.horizon2020.gouv.fr

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

ASSOCIATIONS DE MALADES

Le collège des relecteurs à l'honneur

Depuis une dizaine d'années, l'Inserm forme des membres bénévoles d'associations de malades à la relecture des protocoles de recherche clinique promus par l'Institut. Leur regard de patients profite à tous : aux malades qui pourront donner un consentement réellement éclairé à leur participation à l'étude, aux chercheurs qui bénéficieront d'une plus grande adhésion des volontaires et à la recherche en identifiant les



La journée du 24 janvier a rassemblé environ quatre-vingts personnes sous la coupole de l'Académie de médecine.

freins et biais potentiels. En 2017-2018, ce collège a été renouvelé aux deux tiers. Pour célébrer ce passage de relais entre anciens et nouveaux membres, une journée a été organisée le 24 janvier dernier à

l'Académie de médecine : l'occasion de témoigner des 11 années écoulées, mais surtout de préparer l'avenir !

Pour en savoir plus

sur le collège des relecteurs et les actions de l'Inserm avec les associations de malades :

mission.associations@inserm.fr



VIDÉOS PORTRAITS DE PASSIONNÉES

Les femmes scientifiques sont à l'honneur sur le site de *médecine/sciences* : au travers d'entretiens vidéo, la revue internationale francophone qui traite de recherche biologique, médicale et de sciences humaines et sociales en santé livre un aperçu de l'excellence de la recherche au féminin. Hélène Gilgenkrantz, directrice de recherche Inserm et instigatrice du projet, nous en raconte la genèse.



Vous avez publié les premiers *Entretiens de médecine/sciences* il y a sept mois, comment ce projet a vu le jour ?
Hélène Gilgenkrantz : L'idée est née il y a un an environ, avec l'objectif de moderniser le site web en publiant des vidéos, comme le font tous les grands magazines. *médecine/sciences* est un journal éclectique, qui mêle médecine, éthique, biologie, sociologie, économie, et traite de la recherche biomédicale sous tous ses aspects. Ces vidéos devaient donc en être le reflet et valoriser la richesse du tissu académique français. En outre, il nous fallait un fil conducteur : interviewer des femmes scientifiques nous est vite apparu comme une évidence... et un clin d'œil au petit plafond de verre qui existe aussi dans la recherche.

Que raconte cette série de vidéos ?

H. G. : La passion de la recherche ! Mais aussi

l'enthousiasme, l'énergie, la liberté de ton. Les cinq premiers entretiens réalisés donnent un bel aperçu de l'excellence de notre recherche, avec justement cette note d'intelligence féminine.

Parlez-nous de ces cinq femmes scientifiques...

H. G. : Pascale Cossart, microbiologiste à l'institut Pasteur, nous livre les secrets de sa bactérie préférée, *Listeria*..., et quelques réflexions sur la confiance en soi. Marion Leboyer, psychiatre à l'Université Paris-Est, explore les origines immunogénétiques, inflammatoires et environnementales des maladies mentales et déplore le regard différent sur les femmes et les hommes. Geneviève Almouzni, biologiste à l'institut Curie et admiratrice de Marie Curie, nous raconte des histoires d'hystères et de centromères qui pourraient permettre de mieux comprendre – et contrer – certains cancers. Marie Jauffret-Roustide, sociologue à l'Inserm, parle de toxicomanie et des problématiques qu'adressent les salles d'injection. Anne Cambon-Thomsen, médecin et biologiste Inserm-CNRS, évoque la vie des collections biologiques, l'éthique du consentement, la médecine de précision et la relation patient-médecin.

Comment les avez-vous choisies et qui seront les prochaines ?

H. G. : Avec l'idée de refléter la diversité des sujets traités dans le journal et au fil des rencontres et de l'actualité, comme avec Anne-Cambon Thomsen, championne ESOF 2018. Nous avons

privilié les femmes qui ont une certaine habitude à s'exprimer face à la caméra. Pour les prochains entretiens, nous reviendrons vers du pur médical avec notamment Catherine Postic, de l'institut Cochin, spécialiste de la « maladie du foie gras ».

Quels enseignements sur la place des femmes dans les sciences peut-on en tirer ?

H. G. : L'objectif est de donner envie, grâce à ces tribunes, de découvrir divers champs de recherche. Mais à travers ces exemples de femmes passionnées et reconnues, qui restent curieuses et modestes, j'espère aussi montrer à toutes les filles dans les laboratoires – très nombreuses en doctorat et post-doc, mais de plus en plus rares quand on monte dans la hiérarchie... – qu'il faut se donner les moyens de vivre sa passion de la recherche, bannir l'autocensure et qu'il est possible d'arriver au plus haut.

Propos recueillis par Alexandra Foissac

ESOF (Euro Science Open Forum).

Rencontre professionnelle interdisciplinaire sur la science, l'innovation et leurs relations avec la société en Europe

Portraits de **Pascale Cossart** (unité 604 Inserm/institut Pasteur, Interactions bactéries-cellules), **Marion Leboyer** (unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil – CNRS/EFS/ENS/ENV, institut Mondor de recherche biomédicale), **Geneviève Almouzni** (CNRS, institut Curie), **Marie Jauffret-Roustide** (unité 988 Inserm/CNRS/EHESS/Université Paris Descartes, Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale et société), **Anne Cambon-Thomsen** (CNRS) et **Catherine Postic** (unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, institut Cochin).

Série réalisée par l'agence Look at Sciences, sous la supervision d'**Hélène Gilgenkrantz**, directrice de recherche Inserm, gastro-entérologue et hépatologue, et membre du comité éditorial de *médecine/sciences*.

Disponible sur la chaîne YouTube de *médecine/sciences*, accessible via

www.medecinesciences.org

RÉSEAUX SOCIAUX

L'INSERM EST SUR INSTAGRAM !

L'Inserm est désormais présent sur Instagram. Retrouvez les plus belles images de sciences issues de la banque Inserm Images.

> <https://instagram/inserm>

Suivez aussi l'Institut sur Facebook, Twitter, LinkedIn et Youtube !



SEMAINE DU CERVEAU



L'Inserm, toujours partenaire de cet événement national, vous attend encore plus nombreux en 2019 pour échanger avec les neuroscientifiques, apprendre à mieux connaître le cerveau et vous informer sur l'actualité de la recherche en neurosciences. Les conférences, débats, expositions, pièces de théâtre et visites de laboratoire sont gratuites et ouvertes à tous.

11-17 mars 2019

Programme complet :

> www.semaineducerveau.fr

SANTÉ EN QUESTIONS

Neuromarketing : influencés pour consommer ?

Le neuromarketing mesure l'activité du cerveau des consommateurs et identifie les mécanismes de

choix et de décision d'achat. Que nous apprend-il et quelles en sont les limites éthiques ? L'Inserm propose une conférence avec Brigitte Chamak, sociologue et ingénieure de recherche Inserm au Cermes3, Hervé Chneiweiss, président du comité d'éthique de l'Inserm, Antoine Deswarte, expert en sciences cognitives appliquées pour les entreprises, et Nathalie Lazaric, directrice de recherche CNRS.

14 mars 2019, 19 h - 20 h 30
Cité des sciences et de l'industrie,
Paris 19^e

En duplex avec le Centre universitaire méditerranéen de Nice (CUM)

> www.inserm.fr/actualites-et-evenements/evenements-culture-scientifique/conferences-sante-en-questions



À PARIS...

Le coup d'envoi de la semaine sera la conférence inaugurale nationale « Addictions : quand notre cerveau nous joue des tours » présentée par Jocelyne Caboche, trésorière de la Société des Neurosciences et directrice de recherche au CNRS.

11 mars 2019, 18 h 30 - 20 h 30
Sorbonne Université, Campus Jussieu, amphithéâtre 25, Paris 5^e

À NANTES...

L'Inserm et l'Institut des arts appliqués de Nantes ont créé l'exposition CEREBRAL consacrée au fonctionnement de nos cerveaux. Sous un angle artistique et scientifique, elle permet de poser un autre regard sur nos systèmes nerveux : central et entérique.



11 - 17 mars 2019
Muséum d'histoire naturelle,
Nantes

ET À TOULOUSE

L'Inserm soutient la conférence-spectacle d'ouverture qui aura pour thème « Cerveau et apprentissage de la musique ». Des enfants du Conservatoire régional de Toulouse interviendront pour éclairer la parole des scientifiques.

11 mars 2019, 18 h
Théâtre des Mazades, Toulouse

Une soirée avec les associations de patients aura lieu sur le thème « Une dépression, des dépressions ? De la cause au traitement » en présence de Simon Taïb, psychiatre affilié au laboratoire ToNIC (Toulouse Neurolmaging Center - Inserm/ Université Toulouse 3).

12 mars 2019, 18 h 30
Muséum d'histoire naturelle,
Toulouse

LIVRE

OBÉSITÉ : S'ENROBER OU S'EN TIRER ?



© Exploradime

2019, Inserm/Le Muscadier, coll. « Choc santé », 123 p., 9,90 €

La collection « Choc Santé » est de retour ! Fruit du partenariat entre l'Inserm et les éditions du Muscadier, un nouvel ouvrage paru en janvier s'intéresse à un fléau du monde moderne : l'obésité. Les auteurs, Suren Budhan, médecin et chercheur en nutrition, de l'Association pour l'utilisation du rein artificiel, et Jean-Loup Bascands, directeur de recherche Inserm à l'unité DÉTROI spécialisée dans le diabète et l'athérombose, à La Réunion, signent ce livre didactique qui fait le point sur l'état de la recherche et les perspectives de prise en charge.



© Bruno Courlet/Le Muscadier

Suren Budhan

Association pour l'utilisation du rein artificiel (AURA)



© Bruno Courlet/Le Muscadier

Jean-Loup Bascands

unité 1188 Inserm/Université de La Réunion

Vous êtes tous les deux des spécialistes de l'obésité. Pourquoi prendre aujourd'hui la parole sur ce sujet ?

Jean-Loup Bascands : L'obésité est une véritable pandémie internationale. Et, elle est devenue aujourd'hui un grave problème de santé publique dans tous les pays développés. Il

nous a ainsi paru essentiel d'informer et de sensibiliser le grand public, à travers cet ouvrage, aux risques majeurs que sont le diabète, les maladies cardiovasculaires et rénales, associés à l'obésité, sans stigmatiser les personnes atteintes.

Suren Budhan : En effet, l'obésité n'est officiellement reconnue par l'Organisation mondiale de la santé comme maladie métabolique chronique que depuis 1997. De ce fait, l'information dans ce domaine médical est parfois erronée ou obsolète. Nous discutons par exemple dans cet ouvrage des limites de l'index de masse corporelle (IMC). C'est un outil diagnostique très fiable pour l'étude d'une population mais qui peut être source d'erreur de diagnostic à l'échelle de l'individu. Notre but est ainsi d'apporter un éclairage scientifique actuel, pour lutter contre certaines notions trop simplistes, et de révéler toute la complexité de cette pathologie.

... une complexité qui explique les limites des solutions thérapeutiques ?

S. B. : Exactement. L'obésité est une maladie multifactorielle. Elle est non seulement influencée par l'alimentation, les gènes mais aussi une multitude de facteurs environnementaux, psychologiques et métaboliques... Il serait d'ailleurs plus précis de parler des obésités. Aujourd'hui, le corps médical commence à réaliser qu'une approche générique est inappropriée.

Il nous faut développer une médecine de précision adaptée à chaque personne.

Quel avenir pour la prise en charge alors ?

J.-L. B. : Malheureusement, à ce jour, les nombreuses tentatives de thérapies médicamenteuses n'ont pas donné lieu à des résultats probants et les seules solutions restent la diététique et la chirurgie bariatrique. Plusieurs stratégies innovantes sont cependant en train d'émerger. Elles mettent en jeu de nouveaux mécanismes tels que le microbiote ou l'épigénétique. Les outils de diagnostic deviennent également plus performants. Le séquençage génomique pourrait être au cœur de cette évolution vers un traitement en médecine personnalisée. Cet aspect est d'ailleurs une priorité pour les autorités de santé qui ont intégré l'obésité au plan Médecine France génomique 2025.

Tout comme la prévention...

S. B. : Bien sûr, la prévention est également au centre de la prise en charge. C'est la démarche dans laquelle s'inscrit ce livre : une première étape qui apporte au citoyen des connaissances nouvelles sur tous les aspects de cette maladie pour mieux la comprendre et la prévenir.

Propos recueillis par Gabrielle Mérite

FORUM

NEUROPLANÈTE

Consacré aux neurosciences et aux extraordinaires pouvoirs du cerveau, le forum Neuroplanète, en partenariat avec l'Inserm, invite scientifiques et personnalités de tous horizons à venir à la rencontre du public pour deux jours de conférences, de débats et d'ateliers.

15-16 mars 2019

Centre universitaire méditerranéen, Nice

Programme complet :

> www.neuroplanete.com



EXPOSITIONS

SOUS INFLUENCES, LA SCIENCE DU CHOIX

Quel est le trajet le plus court ? Vanille, fraise ou chocolat ? Quelle orientation pour mes études ?



Qu'ils soient conscients ou inconscients, humains ou artificiels, nos choix nous apprennent beaucoup sur notre société et sur nous-même. L'Espace des sciences Pierre-Gilles de Gennes vous propose d'explorer toutes les influences qui les précèdent. À travers les algorithmes, les neurosciences, la politique ou encore la culture, tentons de comprendre ce que nos choix sont aujourd'hui et ce qu'ils seront demain.

Mars 2018 à juin 2019

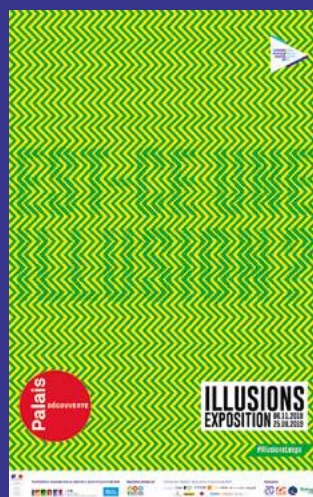
mardi au samedi, 14 h - 17h

Entrée libre et gratuite

ESPCI, Paris 5^e

> www.espgg.org

ILLUSIONS



Une quarantaine de mises en situation interactives jalonnent le parcours de cette exposition. Après avoir joué, le visiteur est invité à décrypter les tours que ces illusions jouent à notre cerveau, afin qu'elles n'en soient plus ; en insistant en particulier sur la façon dont le cerveau traite l'information perçue. L'exposition présente ainsi quatre catégories d'illusions et pour chacune le mécanisme d'analyse cérébrale à l'œuvre.

Jusqu'au 25 août 2019

Palais de la découverte, Paris 8^e

> www.palais-decouverte.fr

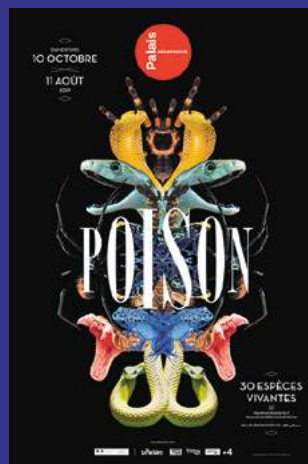
POISON

Cette exposition place les visiteurs au cœur d'un voyage dans l'évolution et l'utilisation de l'arme biochimique la plus remarquable de la nature – le venin, une substance qui tue, immobilise, provoque douleur et peur, mais qui peut aussi sauver des vies...

Jusqu'au 11 août 2019

Palais de la découverte, Paris 8^e

> www.palais-decouverte.fr



À VOTRE SANTÉ !

LE MOIS DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE EN GRAND-EST



L'Inserm, la Nef des sciences, Accustica et l'Université de Lorraine organisent tout au long du mois de mars une programmation libre et gratuite à destination du grand public mais aussi des actions auprès des scolaires, des conférences, cinés-débats et ateliers au tour de la santé et de la recherche médicale.

1^{er} - 31 mars 2019, 14 h 30
région Grand-Est

Programmation complète :

> www.est.inserm.fr

CINÉ-DÉBAT

Le temps retranché

Par les portraits croisés de patients en attente de dialyse, composés en miroir de celui du réalisateur Benjamin Silvestre, lui aussi dialysé et présent lors de la projection, ce film révèle sous forme de chronique l'étrangeté de cette vie retranchée et celle de l'urgence de la vie face au temps qui passe.



1 Le temps retranché

21 mars 2019, 20 h

Cinéma Star, Strasbourg

Réservation conseillée :

> 03 88 10 86 47

> communication.strasbourg@inserm.fr

CONFÉRENCE

Les moustiques : alerte aux envahisseurs !

Les moustiques transmettent de nombreuses maladies qui sont responsables de 750 000 morts chaque année. Quels risques dans les pays au climat tempéré ? Quels moyens de lutte ? Quelles avancées dans les laboratoires ? Une conférence de Stéphanie Blandin, chargée de recherche à l'Inserm, responsable du groupe Réponses immunitaires chez les moustiques (Inserm/CNRS) à l'IBMC de Strasbourg.

28 mars 2019, 14 h 30

Salle de la monnaie, Molsheim

Expertise collective Inserm

Activité physique, prévention et traitement des maladies chroniques

février 2019, EDP Sciences, coll. « Expertise collective », 824 p., 70 €

Cette expertise collective de l'Inserm analyse plus de 1 800 publications scientifiques sur le rôle de l'activité physique en prévention et en traitement d'une dizaine de maladies chroniques. Elle évalue ses répercussions en matière de réduction de la mortalité et de la morbidité, de rapport bénéfices/risques, d'amélioration de la qualité de vie et d'impact économique. Elle met en perspective les résultats en envisageant également les aspects psychologiques et le contexte social lié à la pratique de l'activité physique.

Ouvrage disponible sur : laboutique.edpsciences.fr

En savoir plus : *Magazine de l'Inserm* n° 42, Vie de l'Institut, « Activité physique et maladies chroniques, le duo gagnant », p. 44



Institute for Life Sciences en Croatie. Il est par ailleurs Grand Prix Inserm 2003.



Savant cherche

refuge

Comment les grands noms de la science ont survécu à la Seconde Guerre mondiale

Sébastien Balibar

janvier 2019, Odile Jacob, 256 p., 23,90 €

Sébastien Balibar, physicien, directeur de recherches à l'École normale supérieure et membre de l'Académie des sciences, nous fait découvrir l'histoire de la fuite des savants juifs devant le nazisme. Un livre qui résonne par son actualité, notamment celle du Programme national d'aide à l'accueil en urgence des scientifiques en exil (PAUSE), soutenu par l'Inserm et dont l'auteur est membre.



Antivax

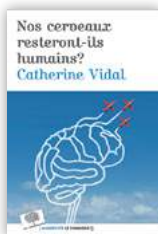
Histoire de la résistance aux vaccins du XVIIIe siècle à nos jours

Françoise Salvadori, Laurent-Henri Vignaud

janvier 2019, Vendémiaire, 351 p., 23 €

Si Internet facilite aujourd'hui la diffusion de théories conspirationnistes, la plupart des courants « antivax » modernes reprennent des arguments nés dès le XVIIIe siècle. Une enquête sur trois siècles d'oppositions à une révolution médicale, réalisée par Françoise Salvadori, docteur en virologie/immunologie, et Laurent-Henri Vignaud, spécialiste d'histoire des sciences.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran



Nos cerveaux

resteront-ils

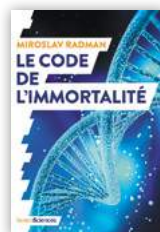
humains ?

Catherine Vidal

janvier 2019, Le pommier, coll. « Essais - Manifestes », 84 p., 11 €

Depuis la découverte des possibilités de remodelage du cerveau, nombreux sont les chercheurs à s'être penchés sur les fascinants phénomènes de la plasticité cérébrale. Neurobiologiste, Catherine Vidal est membre du comité d'éthique de l'Inserm. Ses recherches portent sur les mécanismes fondamentaux du fonctionnement du cerveau en lien avec les maladies neurodégénératives.

de Marseille-Luminy (CIML, unité Inserm 1104) dans lequel Marc Daëron est chercheur émérite. Ils nous racontent la découverte des mécanismes de contrôle des réponses du système immunitaire, qui a permis de concevoir de nouvelles approches thérapeutiques remarquablement efficaces sur des cancers jusqu'ici sans espoir.



Le code de

l'immortalité

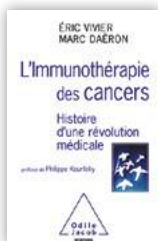
La découverte qui pourrait prolonger nos vies

Miroslav Radman

janvier 2019, humen-Sciences, coll. « Quoi de

neuf en sciences », 221 p., 21,50 €

Depuis quarante ans, Miroslav Radman, professeur émérite au laboratoire Robustesse et évolutivité de la vie (unité Inserm 1001), analyse les raisons profondes de la corrosion de notre organisme et dévoile les mystères de l'évolution. Après avoir été directeur de recherche au CNRS, puis à l'Inserm, l'auteur a fondé le Mediterranean



L'immuno-

thérapie des

cancers

Histoire d'une révolution médicale

Éric Vivier, Marc Daëron

janvier 2019, Odile Jacob, 256 p., 23,90 €

Éric Vivier dirige le Centre d'immunologie

#42

mars 2019

Rédaction :

redaction-mag@inserm.fr

Abonnement gratuit :

abonnement-mag@inserm.fr

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

Directeur de la publication Gilles Bloch **Directrice de la rédaction** Carine Delrieu **Rédacteur en chef** Yann Cornillier **Secrétaires de rédaction** Marie-Charlotte Ferran, Annie Metais **Assistante d'édition** Annie Metais **Ont collaboré à ce numéro** Kheira Bettayeb, Alice Bomboy, Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Gabrielle Mérite, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Simon Pierrefixe, Nicolas Rigaud, Mia Rozenbaum, Bruno Scala, Marie Simon **Conception graphique** Primo&Primo **Direction artistique** Myriem Belkacem, Primo&Primo **Iconographie** Cécile Depot **Photos Inserm disponibles sur** www.images.inserm.fr ; audiovisuel@inserm.fr **Crédit de couverture** Illustration : Flore Avram **Impression** Aubin Imprimeur **N° ISSN** 2610-3869 **Dépôt légal** Mars 2019



Ce produit est 100 % recyclé.

AVANT

"UN JOUR, AU RYTHME OÙ
ÇA VA, LE MONDE
NE SERA PLUS PEUPLÉ
QUE D'OBÈSES...
C'EST FATAL"

"À CE STADE-LÀ,
C'EST INCURABLE,
IL NE FERA PAS
DE VIEUX OS"

"C'EST BIEN FAIT POUR LUI,
S'IL MANGEAIT MOINS,
IL SERAIT MOINS GROS"

© Bowerijs

APRÈS

"GRÂCE À UN RÉGIME
ALIMENTAIRE ADAPTÉ,
IL VA POUVOIR PERDRE
DU POIDS"

"J'AI LU
QU'IL EXISTAIT DE
NOUVELLES PERSPECTIVES
THÉRAPEUTIQUES,
C'EST ENCOURAGEANT"

"TU SAIS QUE L'OBÉSITÉ EST
UNE MALADIE QUI NE DÉPEND PAS
QUE DE CE QUE TU MANGES?"

CHOC
santé

LES MALADES
NE CHANGENT PAS,
MAIS NOTRE REGARD
SUR LA MALADIE
PEUT CHANGER !



Inserm
La science pour la santé
From science to health

le muscadier
www.muscadier.fr



Inserm

La science pour la santé
From science to health

cité

sciences
et industrie

CYCLE DE CONFÉRENCES



Santé en questions

Organisé par l'Inserm et Universcience **ENTRÉE GRATUITE** de 19h   20h30



NEUROMARKETING

Jeudi 14 mars 2019
en duplex avec Sophia Antipolis



SPORT, SUPPLICE OU DÉLICE ?

Jeudi 13 juin 2019
en duplex avec Montbéliard

Pour en savoir plus, (re)voir les conférences
inserm.fr et cite-sciences.fr

skema
BUSINESS SCHOOL



La Recherche

**SCIENCES
AVENIR**

**Cerveau
& Psycho**

casden
CERVEAU PSYCHOLOGIE

MAIRIE DE PARIS

Inserm

MAGAZINE GRATUIT
NE PEUT ÊTRE VENDU