RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Inserm
La science pour la santé
From science to health

le magazine

#50
JUILLET 2021

Environnement
Vers l'élaboration d'un Toxi-Score

Troubles de la vision
Sauvez la rétine !

Vaccination
Faut-il suspendre les brevets ?

Le ventre
Une attention méritée ?

Inserm magazine

RAPPEL : validez votre compte d'abonné avant le 30 septembre

La plateforme de gestion des abonnements au magazine de l'Inserm est en ligne. Il est important de vous connecter avec l'adresse électronique envoyée par mailing.

Pour respecter le Règlement général sur la protection des données (RGPD), **nous supprimerons les comptes non validés au 30 septembre et stopperons l'envoi du magazine papier.**

En cas de non réception ou de réception en double de ce magazine, merci de nous le signaler.

Nous restons à votre disposition pour résoudre la moindre difficulté et espérons vous garder parmi nos fidèles lecteurs !

Valider votre abonnement :

magazine.inserm.fr - Rubrique « Inscription »

Signaler une difficulté :

abonnement-mag@inserm.fr

ÉDITO

© Inserm/Patrick Delapierre

Nathalie Vergnolle

directrice de l'Institut de recherche en santé digestive à Toulouse ; Prix Recherche Inserm 2018

Ventre : vers l'infini et au-delà !

La recherche, extrêmement active ces dernières années, a permis d'établir les fondations de nos connaissances sur le rôle central du microbiote intestinal, en lien avec le système immunitaire et le système nerveux. De nouveaux travaux ont établi les intérêts multiples que revêt l'étude du microbiote intestinal en médecine. Son analyse pourrait bien sûr être utilisée comme un indicateur pour identifier des pathologies. Mais plus encore, il est désormais clair que les interventions sur ce microbiote ont un bénéfice thérapeutique et ce, dans de nombreuses maladies. Savoir réguler le microbiote intestinal pour qu'il assure un rôle bénéfique, voilà le défi ! Plusieurs objectifs se dessinent à l'horizon. D'abord, définir, chez une personne donnée, quel sera le meilleur moyen d'action pour favoriser l'installation et la résilience d'un microbiote diversifié et équilibré. Puis, identifier à l'échelle de l'individu les facteurs les plus prégnants sur la composition et le comportement de la communauté microbiotique. Enfin, prédire quel type de microbiote favorisera les effets de tel ou tel médicament. Ces questions font partie intégrante des défis que les chercheurs cherchent déjà à relever. Avec, comme ligne directrice, la volonté de faire du microbiote intestinal un allié pour une meilleure santé.

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

SOMMAIRE

4 **À LA UNE**

Environnement Vers l'élaboration d'un Toxi-Score

6 **ACTUALITÉS**

C'EST FONDAMENTAL

Cancer Comprendre le rôle fourbe du flux sanguin

Cellules souches Surprise à la jonction des épithéliums

Chimiorésistance MSI1, un marqueur d'intérêt face au cancer colorectal

12 **C'EST NOTRE SANTÉ**

Alcool A-t-on épuisé tous les moyens de lutte ?

16 **C'EST POUR DEMAIN**

Réalité virtuelle Le futur de la neurochirurgie ?

19 **C'EST AILLEURS**

Allemagne/Métabolisme Quand les neurones du tube digestif régulent l'appétit

20 **TÊTES CHERCHEUSES À L'HONNEUR**

Barbara Garmy-Susini Coup de projecteur sur le système vasculaire lymphatique

22 **L'INSTANT OÙ**

Guillaume Montagnac « Nous avons développé le concept de frustration cellulaire »

23 **PREMIER SUCCÈS**

Nadine Serhan Dermatite atopique : une histoire de communication

36 **REPORTAGE**

Troubles de la vision Sauvez la rétine !

40 **ENTREPRENDRE**

GoLiver Therapeutics Un accélérateur de la régénération du foie

42 **OPINIONS**

Vaccination Faut-il suspendre les brevets ?

44 **VIE DE L'INSERM**

Communication La science pour la santé… et contre la désinformation

46 **BLOC-NOTES**

Livre Victor Despeignes ou le premier traitement du cancer par rayons X

Expo Esprit critique. Détrompez-vous !

GRAND ANGLE

24

LE VENTRE

Une attention méritée ?

ENVIRONNEMENT

Vers l'élaboration d'un Toxi-Score

© Maridav/Adobe Stock

Le quatrième plan national Santé environnement 2021-2025 (PNSE 4), lancé en mai 2021, prévoit l'élaboration d'un nouveau système d'étiquetage visant à évaluer les risques des produits de consommation, sur le même principe que le Nutri-Score : le Toxi-Score. À qui s'adresserait ce nouveau système ? Sur quels résultats en toxicologie et en santé publique pourrait-il s'appuyer ? Quels sont les défis à relever pour le mettre en place ?

Nettoyants pour sols, lessives, produits pour lave-vaisselle, désinfectants, sprays pour cuisine et salle de bains… Selon le ministère de la Santé, les Français achètent plus d'un milliard de produits ménagers par an. En raison de la pandémie de Covid-19, qui incite à nettoyer et à désinfecter plus souvent, ce marché a même bondi de 24 % en 2020, d'après Nielsen, institut d'études marketing. Or, ces produits peuvent être nocifs pour la santé et l'environnement, et leurs étiquettes, souvent incompréhensibles, rendent difficile l'évaluation de leurs dangers par le consommateur. C'est ainsi qu'est né le concept de Toxi-Score, qui permettrait « *d'apprécier le risque lié à l'utilisation d'un produit en un coup d'œil* », précise le ministère de la Santé. « *L'annonce du développement d'un tel outil est une excellente nouvelle pour tous : même pour un toxicologue, il est souvent difficile d'évaluer la nocivité d'un produit ménager, l'étiquette de ces articles n'indiquant pas toujours la liste exhaustive de leurs ingrédients* », commente **Robert Barouki**, directeur de l'unité Inserm Pharmacologie, toxicologie et signalisation cellulaire à Paris et lauréat du prix Opecst-Inserm 2018. « *Un tel label pourrait pousser les consommateurs à choisir les produits les moins néfastes et être, de ce fait, très bénéfique pour la santé publique sur le moyen et long terme* », analyse **Nicole Le Moual**, épidémiologiste au Centre de recherche en santé des populations à Villejuif.

Robert Barouki :
unité 1124 Inserm/Université de Paris

Nicole Le Moual :
unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay, Centre de recherche en santé des populations, équipe Épidémiologie respiratoire intégrative

M. Nicolas *et al. Activités domestiques et qualité de l'air intérieur : émissions, réactivité et produits secondaires*, avril 2013

Ø. Svanes *et al. Am J Respir Crit Care Med.*, 1er mai 2018 ; doi : 10.1164/rccm.201706-1311OC

Plusieurs risques à long terme

Sur le plan sanitaire, outre des troubles immédiats (vertiges, nausées, irritations cutanées…), les produits ménagers pourraient exposer, à long terme, à d'autres risques plus sérieux : cancers, difficultés respiratoires, troubles de la reproduction… Ainsi, une étude de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) publiée en 2013 a permis de tester 54 produits représentatifs du marché. Elle a conclu que 91 % des produits concernés émettaient, en conditions réelles d'utilisation au sein de la « maison laboratoire » du Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) en région parisienne, du formaldéhyde – un composé classé cancérogène certain. D'autres travaux, publiés en 2018 par l'équipe de Nicole Le Moual et qui ont porté sur 6 235 utilisateurs suivis pendant plus de 20 ans, ont révélé que faire régulièrement le ménage serait aussi nocif pour les poumons que de fumer une vingtaine de cigarettes par jour pendant 10 à 20 ans : cela se traduit par une diminution de la capacité respiratoire, plus rapide d'année en année. Chez ces personnes, le volume d'air maximal expiré par seconde est de -22 millilitres par an en moyenne, contre -18,5 ml/an chez les non-utilisateurs de produits

ménagers. En décembre 2020, une étude menée par l'association de consommateurs UFC-Que Choisir sur plus de 244 références de produits ménagers a conclu quant à elle que 40 % des détergents « *sont déconseillés ou à éviter* » en raison de composés potentiellement toxiques pour la reproduction. En cause : les substances telles que l'ammoniaque (dans les nettoyants pour vitres, toilettes, salles de bains), les composés organiques volatils comme le formaldéhyde et les terpènes (dans la plupart des produits d'entretien), ainsi que le dichlore (eau de Javel) ou encore les phtalates (assouplissants, désodorisants). Concrètement, le Toxi-Score permettrait d'évaluer la toxicité des produits nettoyants et désinfectants en tenant compte de la présence ou non de tels composés, et d'indiquer le niveau de risque du produit via un code couleur et des lettres, compréhensibles par tous après une lecture rapide. À l'instar du Nutri-Score, le Toxi-Score pourrait classer les produits ménagers en 5 catégories (A, B, C, D ou E, du vert au rouge), où les plus « sains » seraient estampillés d'un A vert, et les plus à risque d'un E rouge. De fait, « *l'idée du Toxi-Score n'est pas nouvelle* », relève Robert Barouki. En 2019, l'Institut national de la consommation (INC) a émis l'idée d'un outil similaire, le Ménag'Score, et lancé une pétition en ligne pour imposer son adoption.

De nombreux obstacles à surmonter

Mais avant de voir ce système d'étiquetage fleurir sur tous les produits ménagers – et potentiellement sur d'autres produits de grande consommation comme les produits phytosanitaires, de bricolage, de décoration – il faudra relever plusieurs défis. « *Le Toxi-Score sera plus difficile à mettre au point que le Nutri-Score* », souligne Robert Barouki.

Il existe au total plusieurs milliers d'ingrédients potentiellement toxiques qui peuvent entrer dans la composition des produits incriminés, contre une dizaine seulement de macronutriments et autres composés pris en compte pour évaluer la qualité nutritionnelle des aliments. Pour simplifier le puzzle de l'évaluation de la toxicité, « *il faudra au préalable déterminer quels composés retenir pour l'évaluation des risques* », développe le toxicologue. De plus, le projet soulève plusieurs questions difficiles à résoudre. « *À partir de quels seuils classer tel ou tel constituant comme nocif ? Faut-il créer un outil spécial pour les personnes les plus vulnérables, comme les femmes enceintes et les enfants ? Et en ce qui concerne les risques environnementaux, faudra-t-il prendre en compte les polluants rejetés lors de la fabrication et du transport d'un produit ?* »

Enfin, l'ambitieux projet de Toxi-Score devrait buter sur une limite majeure : « *Le manque de données concernant de nombreuses substances déjà utilisées, mais peu ou pas encore étudiées, comme les composés perfluorés* », regrette Robert Barouki. Selon l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe), sur les 100 000 substances chimiques autorisées en Europe, seules 3 000, soit 3 %, sont suffisamment évaluées. Le constat d'impuissance est le même en ce qui concerne l'évaluation des risques liés à l'effet cocktail, c'est-à-dire les effets toxiques incertains liés au mélange de plusieurs substances en petite quantité, qui, prises indépendamment, ne sont pas nécessairement nocives.

Heureusement, des avancées récentes pourraient accélérer la recherche dans ce domaine. Un nouveau système informatique fondé sur l'intelligence artificielle, conçu par des chercheurs de l'Inserm menés par **Karine Audouze**, permet d'analyser les informations dispersées dans la littérature et les bases de données scientifiques sur une substance donnée. Cet outil pourrait révéler rapidement de possibles effets toxiques sur une substance peu étudiée, ou pour laquelle les données sont éparses et hétérogènes.

S'acharner malgré les défis

De fait, l'ampleur du défi ne tient pas qu'à des problèmes scientifiques. Pour que le Toxi-Score connaisse le succès du Nutri-Score, il faudra aussi convaincre les fabricants de l'adopter : dans un premier temps, il ne devrait pas être obligatoire. « L'opportunité » de le rendre contraignant pour les industriels ne sera étudiée que plus tard, « *si la réglementation européenne le permet* », précise le plan PNSE 4.

Quoi qu'il en soit, Robert Barouki estime qu'« *il ne faut plus attendre pour développer un tel outil. Même si sa première version est imparfaite et incomplète, et acceptée par seulement une minorité d'industriels, ce sera déjà un grand progrès. Actuellement, nous achetons des produits dans la plus parfaite ignorance.* »

Selon la ministre de l'Écologie Barbara Pompili, le Toxi-Score pourrait faire son entrée dans les rayons ménagers dès 2022.

Kheira Bettayeb

Les agents d'entretien sont particulièrement exposés aux risques de toxicité des produits ménagers.

© Adobe Stock

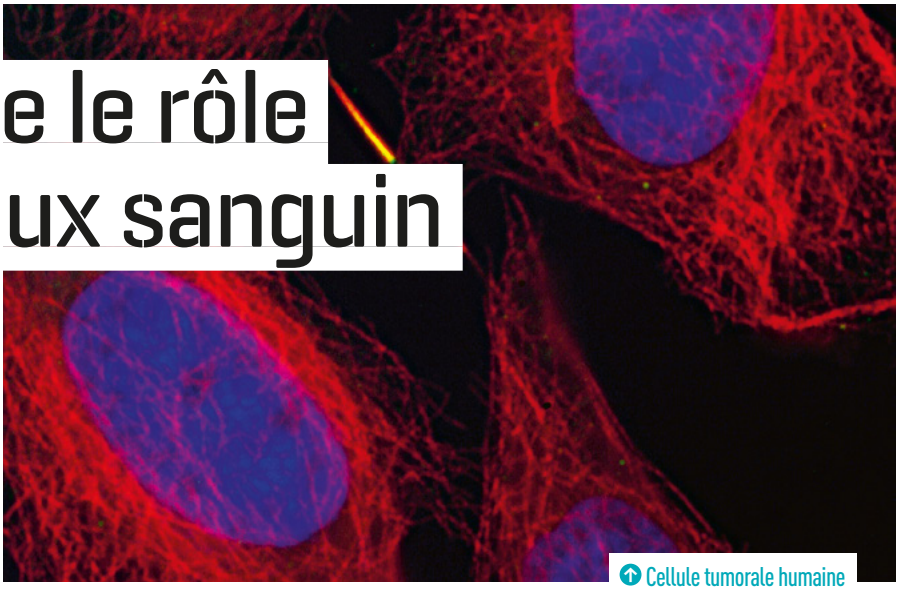
Karine Audouze :
unité 1124 Inserm/Université de Paris

Que choisir Pratique n° 126, décembre 2020

J.-C. Carvaillo *et al. Environ Health Perspect.*, avril 2019 ; doi : 10.1289/EHP4200

CANCER

Comprendre le rôle fourbe du flux sanguin



Cellule tumorale humaine

© Inserm/Laura Magneghi Jaulin

Dans de nombreux cancers, des cellules tumorales rejoignent la circulation sanguine, ce qui leur permet de coloniser d'autres tissus en y formant des métastases. De fait, 90 % des malades décèderont suite à la formation de ces foyers cancéreux secondaires. Mais récemment des chercheurs ont mis en évidence le rôle du flux sanguin dans ce phénomène, et identifié un traitement qui permet de l'enrayer.

La capacité des cancers à produire des métastases – des cellules qui, grâce à circulation sanguine, forment une nouvelle tumeur plus loin dans l'organisme – est la principale cause de décès des malades. Mais comment les cellules cancéreuses circulantes quittent-elles le sang pour coloniser d'autres tissus ? Telle est la question qui taraude l'équipe Biomécanique des tumeurs, dirigée par **Jacky Goetz** à Strasbourg. Pour y répondre, elle étudie notamment les forces biomécaniques engendrées par le flux sanguin, qui participent à la grande échappée du cancer. Un mécanisme qui pourrait être contrecarré par des traitements.

Pour mener à bien ces travaux, les chercheurs ont utilisé des canaux micro-fluidiques, un dispositif qui mime des capillaires sanguins. Ils les ont tapissés de cellules de parois de vaisseaux sanguins et les ont soumis, ou non, à un flux. « *Nous avons observé qu'en présence d'un flux, les cellules endothéliales expriment un ensemble de gènes impliqués dans la formation des vaisseaux sanguins – et plus particulièrement ceux associés aux récepteurs aux facteurs de croissance des vaisseaux sanguins (VEGFR),* décrit **Naël Osmani**, responsable de l'étude. *Nous avons alors ajouté des cellules tumorales dans les canaux soumis à un flux. La paroi endothéliale, qui s'est remodelée autour de ces cellules afin de les expulser, exprimait alors très fortement le VEGFR concerné, appelé VEGFR 2. Ce récepteur, qui est aussi un mécano-senseur, c'est-à-dire capable de "ressentir" le flux, nous est apparu sous un nouveau jour : il est bien impliqué dans le remodelage endothélial, et dans l'extravasation* [la sortie, ndlr.], *des cellules cancéreuses.* »

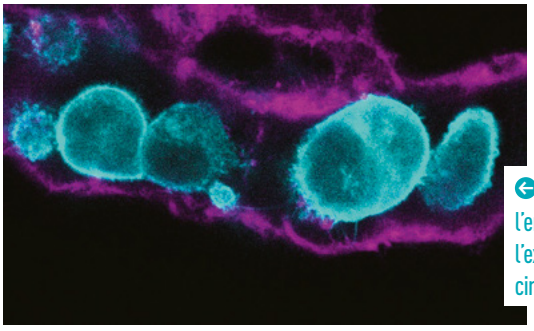
Suite à ces résultats, les chercheurs ont tenté d'inhiber le récepteur grâce au sunitinib. Ce médicament, habituellement donné aux malades en même temps que la chimiothérapie en cas de cancer très avancé, empêche la vascularisation des tumeurs. In vitro, dans les canaux micro-fluidiques, l'injection de sunitinib a permis de restreindre le remodelage de la paroi endothéliale, et de diminuer le nombre de cellules cancéreuses capables de la traverser. In vivo, cette molécule a été administrée à des embryons de poisson-zèbre, dans lesquels avaient été introduites des cellules cancéreuses. « *Nous avons observé un moindre remodelage de la paroi des vaisseaux sanguins et une diminution de plus de 50 % de l'extravasation des cellules cancéreuses,* relate Naël Osmani. *Avec un traitement simple au sunitinib, il serait donc possible de limiter de manière importante la formation de métastases.* »

La prochaine étape consistera à évaluer le traitement chez des modèles murins. Par ailleurs, l'équipe souhaite vérifier si ce mécanisme de remodelage endothélial se révèle commun à tous les cancers et à tous les organes colonisés par les métastases. Enfin, si l'effet du traitement se confirme, « *il faudra aussi établir dans quels cas et à quel moment le donner. Certaines cellules cancéreuses se disséminent très vite, d'autres plus tardivement. En outre, elles forment des métastases par d'autres voies, par exemple en se glissant entre les cellules endothéliales* », conclut Naël Osmani.

Françoise Dupuy Maury

Jacky Goetz, Naël Osmani : unité 1109 Inserm/Université de Strasbourg

G. Follain *et al. Sci Rep.* 23 juin 2021 ; doi : 10.1038/s41598-021-92515-2



La paroi vasculaire (ici en violet, dans l'embryon de poisson-zèbre) favorise l'extravasation de cellules tumorales circulantes (ici en cyan, cytosquelette d'actine).

© Marina Peralta

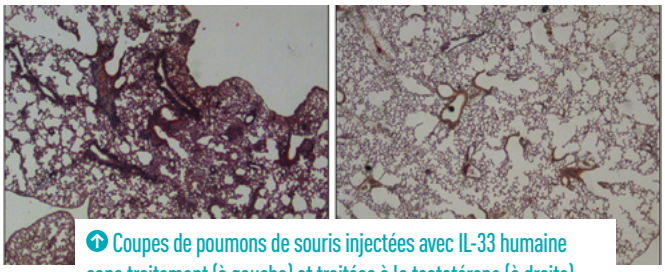
Asthme allergique

Des hormones masculines pour traiter les femmes ?

Un traitement à base d'androgènes, des hormones masculines, peut réduire significativement la sévérité de l'asthme allergique : il permet de brider les cellules immunitaires qui exacerbent ce trouble, les cellules lymphoïdes innées de type 2 ou ILC2. Et ce, y compris chez les femmes, chez qui cette maladie respiratoire courante, qui touche 6 % des adultes français, est jusqu'à 3,5 fois plus fréquente. C'est ce que vient de montrer l'équipe de **Jean-Charles Guéry** et **Sophie Laffont**, à l'Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires. Chez des souris femelles chez qui les cellules ILC2 dotées de récepteurs aux androgènes (AR) ont été inhibées ou non, les chercheurs ont greffé un patch sous-cutané libérant soit un placebo, soit des androgènes à des niveaux physiologiques. Au bout de 10 jours, ils ont observé une diminution de moitié du taux et du nombre des cellules ILC2 chez les animaux avec des récepteurs AR fonctionnels et sous androgènes. Chez les rongeurs sans AR et/ou sous placebo, aucun changement ! Reste maintenant à vérifier ces résultats chez l'Homme. **K. B.**

Jean-Charles Guéry, Sophie Laffont : unité 1291 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

E. Blanquart *et al. J Allergy Clin Immunol.*, 5 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.jaci.2021.04.029



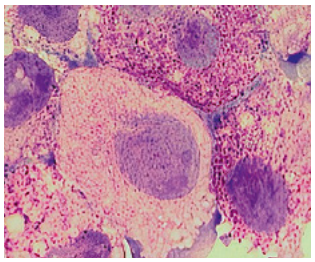
© Jean-Charles Guéry

Coupes de poumons de souris injectées avec IL-33 humaine sans traitement (à gauche) et traitées à la testotérone (à droite)

MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE

Un sucre favorise les formes graves

La mastocytose systémique est une maladie rare due à la prolifération anormale et à l'accumulation de mastocytes, des cellules immunitaires. Si ses formes « indolentes » sont bénignes, ses formes « avancées » ne permettent pas aux patients de survivre plus de 4 ans en moyenne. Un groupe de recherche mené par **Fabienne Brenet**, du Centre de recherche en cancérologie de Marseille, vient d'identifier une molécule produite naturellement par notre corps à partir de sucre, qui contribue à ces formes graves : la N-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc). Après analyse du sang et de cellules de moelle osseuse de patients, et plusieurs expériences chez la souris, l'équipe a découvert que ce composé exacerbe la prolifération et l'activation des mastocytes et entraîne une aggravation rapide de la maladie ; cela, en favorisant l'expression de régions chromosomiques impliquées. Ces résultats pourraient mener à de nouveaux traitements pour cette pathologie, et pour les maladies mastocytaires en général. De nouveaux outils qui utilisent la GlcNAc comme marqueur de l'évolution de la maladie sont également à l'horizon. Ils permettront d'identifier le traitement adéquat. **J. P.**



© Sophie Lope, Fabienne Brenet/CRCM/Unité 1068 Inserm

La découverte d'un métabolite qui régule la prolifération et le relargage du contenu des granules (ici en rose foncé) des mastocytes (noyau en violet) est une piste thérapeutique prometteuse dans les maladies chroniques inflammatoires mastocytaires.

Fabienne Brenet : unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Aix-Marseille Université

J. Agopian *et al. Blood*, 11 mai 2021 ; doi : 10.1182/blood.2020008948

Équilibre hydrique

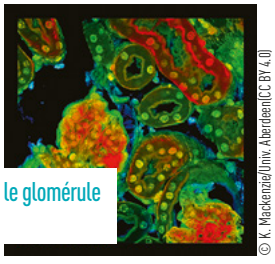
Uriner ou pas : de l'intérêt de la vasopressine

Maintenir un équilibre hydrique est vital pour l'organisme. Pour cela, le corps a développé de nombreux mécanismes de régulation, dont la réabsorption de l'eau des urines vers la circulation sanguine. Au niveau du rein, c'est la fixation de l'hormone antidiurétique arginine vasopressine (AVP) sur le récepteur V2 (V2R) couplé à la protéine Gs qui fait passer l'eau du compartiment urinaire vers le sang. Or, des mutations du gène codant pour V2R sont impliquées, entre autres, dans certaines polykystoses rénales, caractérisées par la formation de kystes au niveau des reins, et deux maladies génétiques rares : le diabète insipide néphrogénique congénital, caractérisé par une incapacité du rein à concentrer les urines, et, à l'opposé, le syndrome néphrogénique d'antidiurèse inappropriée, dans lequel le rein réabsorbe trop d'eau et finit par excréter des urines trop concentrées. Parce que V2R est une cible thérapeutique pour toutes ces maladies, des chercheurs montpelliérains encadrés par **Bernard Mouillac** et **Sébastien Granier** de l'Institut de génomique fonctionnelle et par **Patrick Bron** du Centre de biochimie structurale ont étudié, à l'échelle atomique et en 3D, comment le complexe AVP-V2R-Gs s'emboîte puis s'active. À l'avenir, cette connaissance des détails atomiques des récepteurs V2 mutés guidera le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, pour les activer ou les bloquer. **J. P.**

Bernard Mouillac, Sébastien Granier : unité 1191 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

Patrick Bron : unité 1054 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

J. Bous *et al. Science Advances*, 21 mai 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abg5628



© K. Mackenzie/Univ. Aberdeen/CC BY 4.0

Coupe d'une partie d'un rein de souris montrant le glomérule rénal (au centre à gauche) et les tubules

CELLULES SOUCHES

Surprise à la jonction des épithéliums

Cellule dans l'épithélium pigmentaire de rétine de rat

© Inserm/Zhao Min

Entre deux épithéliums, ces couches de cellules qui tapissent les organes creux et la surface du corps, on trouve des régions appelées zones de transition. Les cellules souches qui les composent ont des propriétés particulières : grâce à leur plasticité, ce sont les gardiennes de l'intégrité des épithéliums qui les entourent. Mais, hélas… elles sont peut-être impliquées dans le développement de cancers.

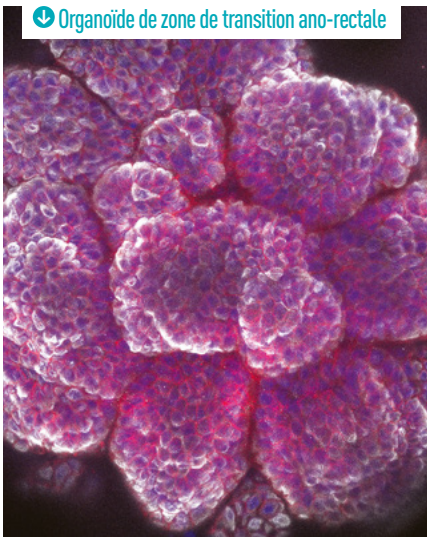
« *Dans le monde de la recherche, peu de gens savent ce que sont les zones de transition* », constate Géraldine Guasch-Grangeon, chercheuse au Centre de recherche en cancérologie de Marseille. Elle-même a appris leur existence assez tardivement, lors d'un post-doc effectué à l'université Rockefeller de New York. Pourtant, ces zones, situées entre deux épithéliums de types différents, sont importantes à plusieurs égards. D'un point de vue clinique, elles sont le lieu de développement de plusieurs maladies, dont certains cancers. Celui du col de l'utérus, par exemple, prend naissance dans la zone de transition située entre les épithéliums endocervical, qui tapisse le canal utérin, et exocervical, qui recouvre la cavité du vagin au niveau du col.

On trouve des zones de transition au niveau des yeux, de l'œsophage ou encore de la région ano-rectale. C'est à cette dernière que le groupe de recherche de **Géraldine Guasch-Grangeon** s'est intéressée. Les chercheurs ont montré que les cellules souches qui composent cette zone sont capables de se différencier en un type de cellule ou un autre, selon qu'elles sont destinées à former l'un ou l'autre des épithéliums qui bordent cette région. « *Nos épithéliums se renouvellent en permanence,* rappelle la chercheuse. *Pour cela, ils disposent de leurs propres cellules souches. Mais si ces dernières viennent à manquer, les cellules souches de la zone de transition peuvent venir en renfort. Elles constituent une sorte de réservoir d'urgence, qui assure l'homéostasie – c'est-à-dire l'équilibre des tissus.* »

Pour parvenir à ces observations, les chercheurs ont travaillé sur des souris, mais aussi sur des organoïdes : des structures in vitro en trois dimensions, réalisées avec des cellules souches et qui miment fidèlement les tissus étudiés. C'était la première fois qu'un organoïde de zone de transition était réalisé ! Sur ces modèles, les chercheurs ont caractérisé les cellules souches de la région ano-rectale une à une, grâce à des techniques de cellule unique[1]. Puis, ils ont suivi leur évolution grâce à une méthode appelée traçage de lignée[2] *(lineage tracing)*. Ainsi, ils ont découvert qu'en situation de stress, le processus était perturbé. « *En situation normale, les cellules souches de la zone de transition ano-rectale ne renouvellent que l'épithélium anal,* rapporte Géraldine Guasch-Grangeon. *Mais en cas de blessure, de lésion ou d'inflammation au niveau de l'épithélium rectal, on observe un changement de propriétés chez ces cellules souches. Elles vont alors renouveler le tissu pour le réparer. En quelque sorte, on peut dire qu'elles sont les gardiennes de l'intégrité des épithéliums.* »

Reste à savoir si ce phénomène a un lien avec certaines pathologies, et notamment le développement des cancers. « *Au niveau de ces zones, l'environnement qui se trouve sous les cellules épithéliales, le stroma, exprime des marqueurs anormaux – qui n'apparaissent habituellement qu'en cas de lésions. Notre hypothèse, c'est que la présence de ces marqueurs rend les cellules de la zone plus susceptibles au développement de tumeurs.* » En outre, c'est bien un dérèglement de l'homéostasie qui se trouve à l'origine des cancers. Ceci pourrait expliquer pourquoi les cancers ano-rectaux se développent davantage au niveau de cette zone de transition, où ils sont particulièrement agressifs. C'est précisément ces hypothèses que les auteurs des travaux testent désormais. **Bruno Scala**

Organoïde de zone de transition ano-rectale



© Louciné Mitoyan

[1] **Technique de cellule unique.** Technique de séquençage haut débit qui permet de caractériser séparément toutes les cellules d'un échantillon

[2] **Traçage de lignée.** Technique de biologie cellulaire permettant de suivre le devenir d'une cellule et de sa lignée, grâce à un marquage fluorescent

Géraldine Guasch-Grangeon : unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Aix-Marseille Université

L. Mitoyan *et al. Nat Commun.*, 12 mai 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-23034-x

Développement

Faire tourner l'horloge *HOX* pour produire des neurones humains

© Team ATIP-Avenir/Stem cells in Neurodevelopment

En contrôlant l'horloge *HOX*, il est possible de générer une grande diversité de motoneurones.

Pourquoi les gènes *HOX* fascinent-ils tant les biologistes ? Au cours du développement de l'embryon, ces gènes s'expriment les uns après les autres, selon un code précis qui instruit tout le plan d'organisation du corps. Or, le schéma d'expression de ces gènes dépend du tempo de leur activation. Un gène activé précocement s'exprimera très tôt, et vice versa. Une véritable « horloge », encore mal connue. **Stéphane Nedelec** et son équipe de l'institut du Fer à Moulin à Paris ont cherché à en savoir plus sur les facteurs biologiques qui en règlent le mécanisme. En utilisant des cellules souches humaines, dont ils ont observé la différenciation en neurones moteurs, ou motoneurones, les chercheurs ont mis en évidence l'importance de signaux extrinsèques, c'est-à-dire qui proviennent de l'extérieur de la cellule. La voie du FGF, un facteur de croissance, semble tenir un rôle essentiel… En effet, quelques manipulations du tempo d'expression des gènes, grâce au blocage ou à l'augmentation du FGF, ont permis de produire des neurones moteurs humains de types différents, in vitro. Ces recherches ouvrent des perspectives fascinantes pour l'étude des maladies paralysantes, comme la sclérose latérale amyotrophique, provoquée par la mort de ces motoneurones. **E. J.**

Motoneurone. Cellule nerveuse permettant toute commande de mouvement

Facteur de croissance. Molécule qui favorise ou inhibe la multiplication des cellules

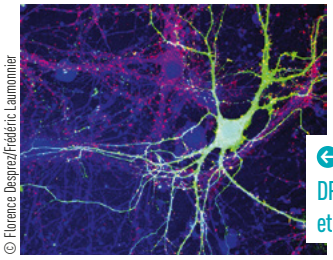
Stéphane Nédelec : unité 1270 Inserm/Sorbonne Université

V. Mouilleau *et al. Development*, 29 mars 2021 ; doi : 10.1242/dev.194514

DÉFICIENCE INTELLECTUELLE

Les dendrites minées par un nouveau gène

Le handicap mental, associé le plus souvent à des troubles neuro-développementaux et parfois à des malformations cérébrales, touche au moins 700 000 personnes en France. Une équipe internationale conduite par **Frédéric Laumonnier** de l'unité iBrain de Tours a identifié un nouveau gène qui vient s'ajouter à la liste des 1 000 autres impliqués dans les déficiences intellectuelles. Nommé *DPYSL5* ou *CRMP5*, ce gène est responsable de la synthèse d'une protéine de la famille des protéines médiatrices de la réponse à la collapsine (CRMP) qui possède un rôle clé dans le développement des neurones. Chez neuf personnes présentant une déficience modérée à sévère, une absence de développement du corps calleux et/ou des altérations au niveau du cervelet, les chercheurs ont montré la présence de deux types de mutations délétères situées dans *DPYSL5*. Leurs analyses sur des modèles cellulaires neuronaux révèlent que la protéine mutée dérégule la croissance des dendrites, les prolongements des neurones. Prochaine étape ? Préciser l'impact de ces variants génétiques sur le développement et le fonctionnement cérébral. **J. P.**



© Florence Desprez/Frédéric Laumonnier

Neurone surexprimant la protéine DPYSL5 (vert) dans les dendrites (bleu) et les terminaisons postsynaptiques (rouge)

Corps calleux. Pont nerveux reliant les hémisphères cérébraux

Cervelet. Structure du cerveau impliquée dans le contrôle moteur et certaines fonctions cognitives

Frédéric Laumonnier : unité 1253 Inserm/Université de Tours, Imagerie et cerveau (iBrain)

M. Jeanne *et al.*. *Am J Hum Genet.*, 6 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.ajhg.2021.04.00

Ulcère de Buruli

Mise au régime, *M. ulcerans* fait moins de dégâts

© Stéphane Canaan, Isabelle Poncin/CNRS, Marseille

M. ulcerans, troisième mycobactérie la plus fréquente dans le monde

Maladie tropicale émergente, l'ulcère de Buruli est dû à la bactérie *Mycobacterium ulcerans*. Celle-ci produit une toxine, la mycolactone, qui induit de larges ulcères cutanés. Chez 5 % des patients, après plusieurs mois ou années, ces lésions peuvent cicatriser et entraîner des séquelles invalidantes. En 2016, des chercheurs incluant **Marie Robbe-Saule** du Centre de recherche en cancérologie et immunologie de Nantes-Angers ont découvert que les tissus cicatrisés abritent toujours la bactérie ; celle-ci se fait seulement plus discrète car elle produit moins de mycolactone. Lors d'une nouvelle étude, l'équipe a analysé l'expression des gènes bactériens au sein des tissus de souris, à différents stades de l'infection. Il est apparu que, pour survivre dans son nouvel environnement cicatriciel, très pauvre en glucose, *M. ulcerans* pourrait utiliser d'autres nutriments pour se nourrir, comme les lipides et le lactate. Cela lui convient moins bien, d'où une moindre production de la toxine. Ces résultats ont été confortés par une autre étude menée chez la souris : l'équipe a montré qu'un régime pauvre en sucres favorise la cicatrisation. **K. B.**

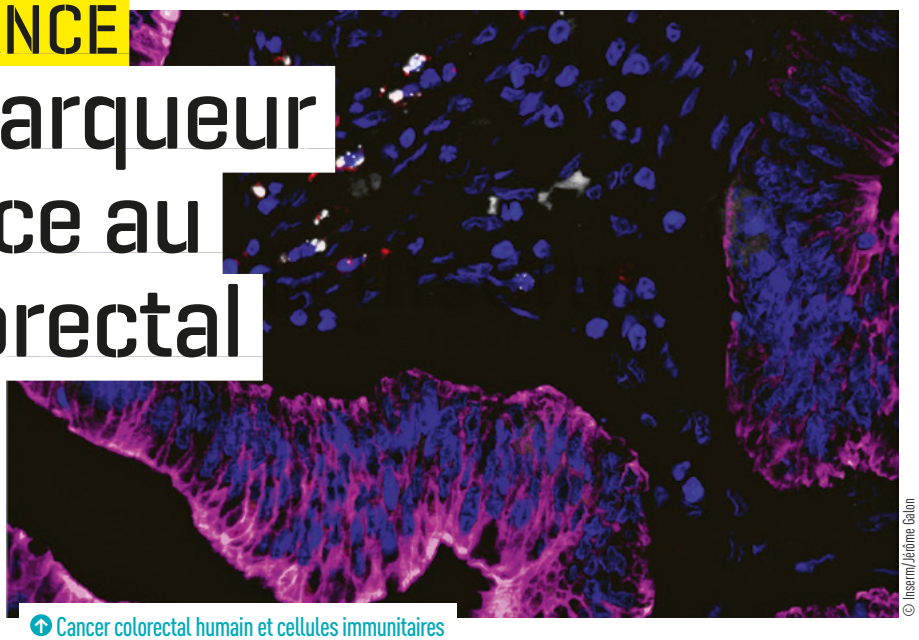
Marie Robbe-Saule : unité 1232 Inserm/CNRS/Université de Nantes/Université d'Angers

M. Robbe-Saule *et al. Virulence*, décembre 2021 ; doi : 10.1080/21505594.2021.1929749

M. Foulon *et al. J Infect Dis.*, 4 mai 2021 ; doi : 10.1093/infdis/jiab236

CHIMIORÉSISTANCE

MSI1, un marqueur d'intérêt face au cancer colorectal



© Inserm/Jérôme Galon

Cancer colorectal humain et cellules immunitaires

Face aux risques de rechute dans le cancer colorectal, des chercheurs viennent d'élucider le rôle double et dangereux d'une protéine essentielle à l'équilibre cellulaire au sein de l'intestin, mais également responsable de la résistance des tumeurs aux chimiothérapies. À la fois marqueur de l'agressivité du cancer et cible potentielle, MSI1 est d'une troublante ambiguïté.

Le bilan du cancer colorectal est lourd : 10 % des diagnostics et des décès totaux liés au cancer. Cela en fait l'un des cancers les plus fréquents et les plus meurtriers, car détecté trop tardivement. Son traitement repose aujourd'hui sur la chirurgie et la chimiothérapie, mais se solde par des rechutes, souvent fatales, dans 30 à 50 % des cas. La maladie, qui touche le côlon et le rectum, se développe de manière chaotique au gré des mutations de gènes, qui soit favorisent le développement des tumeurs (oncogènes), soit le freinent (gènes suppresseurs de tumeurs). Ces phénomènes génétiques sont responsables de l'initiation et de la progression tumorale mais aussi de phénomènes de résistance aux chimiothérapies. Or, la chimiorésistance constitue encore aujourd'hui, malgré des progrès majeurs en matière de traitement au cours des dernières décennies, un des grands défis de l'oncologie clinique.
Différentes études ont mis en évidence le rôle de certaines cellules souches localisées dans les cryptes intestinales – ces glandes de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon – dans le développement de la maladie et la résistance aux traitements. L'équipe de **Michelina Plateroti**, spécialisée dans l'étude des mécanismes qui régulent l'homéostasie[1] de ces cellules, montre aujourd'hui comment elles s'associent avec la protéine Musashi1 (MSI1) pour jouer les trouble-fête.
Sur un modèle murin, puis sur des échantillons de tumeurs issues de cohortes de patients, l'équipe a mis en évidence, in vivo, ex vivo et in silico, le rôle central – et le double jeu – de la fourbe MSI1. Essentielle dans la régénération intestinale, cette protéine se révèle également un marqueur de la résistance des cellules souches cancéreuses des cryptes intestinales à la chimiothérapie. « *Cette signature moléculaire est très intéressante d'un point de vue prédictif : on l'associe à un risque élevé de récidive*, explique Michelina Plateroti. *Mais en utilisant un antagoniste*[2] *de MSI1, le gossypol, un pigment jaune que l'on trouve dans les graines de certains cotonniers, nous avons réussi à réduire la croissance des tissus tumoraux résistants au traitement.* » Combiné avec le 5-fluorouracil (5-FU) classiquement utilisé dans les chimiothérapies contre le cancer colorectal, ce polyphénol s'est révélé d'autant plus efficace. Ces premiers résultats ouvrent la voie à des stratégies d'amélioration de l'efficacité des chimiothérapies en ciblant l'activité de MSI1. « *Et surtout, ils apportent un éclairage précieux sur les mécanismes de régulation de l'homéostasie intestinale* », précise la chercheuse. Des mécanismes qui peuvent se retourner contre nous.

Alexandra Foissac

© Michelina Plateroti/Unistra

Coupe d'intestin de souris après traitement avec 5-FU. On observe une forte expression de la protéine MSI1 en réponse au traitement, corrélée à la régénération de l'épithélium après la mort cellulaire induite par 5-FU.

[1] **Homéostasie.** Processus physiologique qui permet de maintenir un équilibre nécessaire à un fonctionnement normal.

[2] **Antagoniste.** Médicament qui interagit avec un ou plusieurs récepteurs d'une molécule naturelle de l'organisme en diminuant son effet physiologique

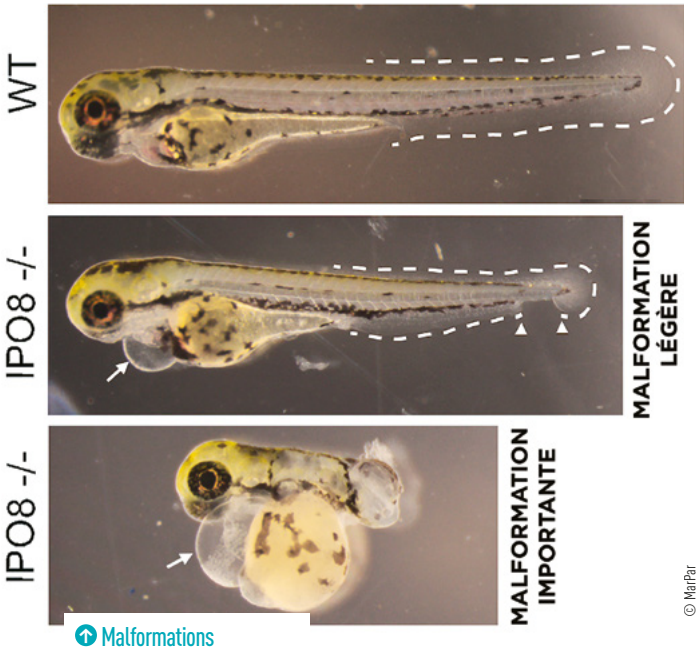
Michelina Plateroti : unité 1113 Inserm/Université de Strasbourg, Interface recherche fondamentale et appliquée en cancérologie (Irfac)

C. Frau *et al. Cancer Res*, 15 mai 2021 ; doi : 10.1158/0008-5472.CAN-20-2450

MALADIES RARES

Derrière les anomalies du tissu conjonctif

Le syndrome de Marfan, le syndrome de Loeys-Dietz ou encore celui de Shprintzen-Goldberg sont des dysplasies du tissu conjonctif, c'est-à-dire des anomalies de développement du tissu de soutien présent dans les vaisseaux sanguins, les tendons, la peau et les yeux. Ces maladies génétiques héréditaires sont toutes associées à une dérégulation de la voie de signalisation du TGF-bêta, une cytokine[] impliquée dans le cycle cellulaire, la réponse immunitaire ou encore le développement embryonnaire. Récemment, une nouvelle forme de dysplasie conjonctive sévère a été identifiée : elle combine les symptômes retrouvés dans le syndrome de Loeys-Dietz et celui de Shprintzen-Goldberg – malformations cardio-vasculaires, hyperlaxité articulaire et dérèglement immunitaire. Après avoir séquencé la partie codante du génome de 12 personnes présentant ce tableau clinique atypique, une équipe internationale, codirigée par **Marianna Parlato** de l'institut Imagine et **Filippo Del Bene** de l'Institut de la vision à Paris, a mis en évidence des mutations délétères au niveau d'*IPO8*, un gène codant pour l'importine 8, une protéine qui assure le transport de macromolécules de l'extérieur vers l'intérieur du noyau cellulaire. En parallèle, les chercheurs ont montré, in vivo chez le poisson-zèbre déficient pour *IPO8*, la survenue d'anomalies vasculaires et squelettiques. La voie du TGF-bêta était également perturbée. Reste désormais à travailler sur le traitement de cette maladie rare en testant différentes molécules pharmaceutiques capables de rétablir cette voie de signalisation essentielle. **J. P.**



© MarPar

Malformations consécutives à la perte de fonction d'*IPO8* chez le poisson-zèbre. En haut le poisson contrôle.

Cytokine. Molécule de signalisation cellulaire agissant sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction

Marianna Parlato : unité 1163 Inserm/Université de Paris

Filippo Del Bene : unité 968 Inserm/CNRS/Sorbonne Université

A. Ziegler *et al. Am J Hum Genet.*, 3 juin 2021 ; doi : 10.1016/j.ajhg.2021.04.020

QUESACO

SCMR

Un sigle obscur fait bien moins peur que la réalité qu'il désigne : les « salles de consommation à moindre risque », plus communément appelées « salles de shoot ». Et c'est là que l'inquiétude pointe, quand les usagers de drogues et la précarité se concentrent dans un quartier. Mais cette peur est-elle rationnelle ? Pour le savoir, **Marie Jauffret-Roustide**, sociologue au Centre d'étude des mouvements sociaux à Paris, a copiloté une vaste étude pluridisciplinaire sur les SCMR en France. Les chercheurs ont comparé l'impact en matière de santé et de tranquillité publique dans quatre villes : Paris et Strasbourg, dotées d'une SCMR depuis 2016, ainsi que Bordeaux et Marseille, qui en sont dépourvues. Ils ont pour cela suivi 665 usagers de drogues injecteurs. Leurs conclusions sur les pratiques à risque de transmission du virus de l'hépatite C et du VIH et plusieurs autres indicateurs de santé sont sans appel : le partage de matériel d'injection usagé diminue significativement en présence de SCMR, de même que les injections dans l'espace public, les passages aux urgences, les complications liées à l'injection (abcès) et les overdoses. Le dispositif économiserait aussi 11 millions d'euros de dépenses médicales en dix ans, sans compenser toutefois les frais d'implantation des SCMR. Le rapport coût-efficacité reste donc acceptable, comparé à d'autres mesures de santé publique. Quid de la tranquillité publique et de l'acceptabilité sociale ? La présence de seringues dans l'espace public a été divisée par trois et la délinquance à proximité de la SCMR parisienne n'a pas augmenté, selon les statistiques policières, depuis 2016. Si les acteurs de la prise en charge sont unanimes sur les bienfaits du dispositif, le débat demeure cristallisé autour d'une partie des politiques et de certains riverains. Pourtant, selon l'enquête de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies réalisée en 2018, 80 % des Français sont désormais favorables au principe des SCMR et 55 % se déclarent prêts à voir une salle ouvrir dans leur quartier : des chiffres très encourageants. **A. M.**

Marie Jauffret-Roustide : unité 1276 Inserm/CNRS/EHESS

Institut thématique Santé publique de l'Inserm, *Salles de consommation à moindre risque en France : rapport scientifique*, mai 2021

ALCOOL

A-t-on épuisé tous les moyens de lutte ?

© Adobe Stock

La nouvelle expertise collective Inserm s'intéresse à la réduction des dommages associés à la surconsommation d'alcool, un sujet qui reste tabou malgré des risques bien connus. Ce rapport livre un état des lieux des atteintes dues à l'alcool aujourd'hui, et propose un programme national de lutte contre les mésusages liés à sa consommation, adapté aux enjeux socio-sanitaires actuels. Comment convertir des données scientifiques en une véritable politique de santé publique ? Décryptage en compagnie de chercheurs ayant participé à l'expertise.

43 millions de consommateurs, première cause d'hospitalisation et deuxième cause de mortalité évitable après le tabac en France et septième cause de perte d'années de vie en bonne santé dans le monde : l'alcool, et surtout sa surconsommation, sont un enjeu de santé publique majeur, paradoxalement méconnu et sous-médiatisé. D'où la récente expertise commandée à l'Inserm par la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca) et la Direction générale de la Santé. Publié en juin 2021, le rapport intitulé *Réduction des dommages associés à la consommation d'alcool*, fruit du travail de 12 experts, a mobilisé des compétences en épidémiologie, psychologie, psychiatrie, physiologie, alcoologie, économie, marketing et politiques publiques, et s'appuie sur une analyse approfondie de la littérature scientifique.

Parmi les pays les plus consommateurs d'alcool – 3 verres (27 g d'alcool pur) par jour et par habitant – la France paye un lourd tribut sanitaire et social lié à la popularité de la consommation de boissons alcoolisées. En 2015, on estimait que 41 000 décès, soit 11 % des décès chez les hommes et 4 % chez les femmes de 15 ans et plus, étaient attribuables à l'alcool. Le coût social était estimé à 118 milliards d'euros en 2010, soit une perte de 6 % du PIB. La consommation d'alcool est responsable directement ou indirectement d'une soixantaine de maladies : maladies alcooliques du foie mais aussi pathologies cardiovasculaires, pancréatites, certains cancers notamment digestifs et du sein, sans compter les troubles psychiques, la dépression, les suicides et les dommages occasionnés par des accidents.

Certaines populations sont sources de préoccupations particulièrement fortes. Les premières expériences de l'alcool ont lieu à l'adolescence (12-18 ans) : 8 % des jeunes de 17 ans déclarent avoir une consommation régulière et 40 à 50 % ont connu une alcoolisation ponctuelle importante (API, le fameux *binge drinking*). Chez les seniors (50 ans et plus), la consommation d'alcool est également préoccupante avec une augmentation des comportements à risque et des API, dans un contexte de comorbidités et de traitements médicamenteux fréquents dans cette tranche d'âge. La consommation chez les femmes augmente également, rattrapant dangereusement celle des hommes. C'est sans compter la problématique spécifique de la périnatalité : si la consommation d'alcool pendant la grossesse a diminué depuis le milieu du XX^{e} siècle, les troubles causés par l'alcoolisation fœtale concernaient 4,8 naissances sur 10 000 en France en 2014. « *Nos préoccupations portent notamment sur les consommations occasionnelles importantes en tout début de grossesse, pour lesquelles nous avons très peu de données* », précise **Marie-Josèphe Saurel-Cubizolles**, épidémiologiste spécialisée sur la santé périnatale.

Prévention et réduction des risques : un changement de paradigme

À l'image du slogan incisif, et qui a choqué en son temps, « zéro alcool pendant la grossesse », le rapport rappelle qu'il n'existe pas de « risque zéro » en matière de consommation d'alcool, un fait qui reste encore méconnu du grand public. « *C'est le point majeur de l'expertise 2021 : toute consommation a un impact sur la santé ! Cela a pu être démontré grâce à la*

Marie-Josèphe Saurel-Cubizolles : unité 1153 Inserm/Université de Paris/INRAE, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques

randomisation mendélienne, *une méthode d'analyse génétique. Cette dernière permet de prédire la consommation d'alcool d'un individu de manière fiable, à partir des mutations des gènes codant les enzymes de dégradation de l'alcool. On évite ainsi les biais liés à un autre type d'étude, fondé sur des questionnaires demandant aux personnes d'évaluer leur consommation d'alcool elles-mêmes : celle-ci est difficile à apprécier et est souvent sous-estimée ou dissimulée. Or, les effets délétères de l'alcool concernent tout le monde, et pas seulement les personnes qui ont une dépendance ou un trouble lié à cette substance. La consommation faible mais quotidienne présente des risques* », martèle **Mickael Naassila**, directeur du Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances. En conséquence, le nouveau rapport ne parle désormais plus de « seuils de risque » mais de « repères de consommation à moindre risque ». Soit 2 verres par jour et 10 verres par semaine maximum, selon les recommandations revues à la baisse en 2017 par Santé publique France. Au-delà, « *les dommages sont dose-dépendants et exponentiels, et ils augmentent la morbi-mortalité avec un effet synergique quand alcool et tabac, les deux addictions les plus fréquentes, sont associés* », précise **Guillaume Airagnes**, psychiatre et addictologue dans l'équipe Cohortes épidémiologiques en population.

« *Il y a toujours un bénéfice à réduire sa consommation d'alcool, même de façon minime, afin de diminuer les risques et les dommages associés. Il est donc essentiel d'informer la population sur les repères de consommation, et d'identifier les consommateurs à risque pour les aider à limiter leur consommation. Il faut également prendre en charge les personnes dépendantes à l'alcool, longtemps stigmatisées sous le terme d'"alcooliques". Désormais, on les considère et on les traite comme des patients qui souffrent d'une maladie chronique.* »

Pour un véritable plan d'action Alcool, santé & société

Le tabou de l'alcoolisme contraste avec une image plutôt valorisée, voire valorisante, de l'alcool notamment chez les jeunes, et en tout cas une perception banalisée de sa consommation. D'où l'urgence, face aux chiffres indiquant que 24 % des 18-75 ans sont au-dessus des repères, à mettre en place un plan Alcool à l'image du plan Tabac, avec des mesures coût-efficaces autour de quatre grands axes d'actions. Les experts préconisent de mieux encadrer la vente d'alcool en augmentant le prix et les taxes et en limitant son accessibilité, notamment pour les mineurs. « *Il s'agit aussi de réguler les pratiques commerciales des producteurs d'alcool en renforçant la loi Évin et en interdisant la publicité, mais aussi d'exiger la transparence sur leurs actions de lobbying* », explique Karine Gallopel-Morvan, professeure à l'École des hautes études en santé publique, qui étudie l'impact du marketing et du lobbying sur les consommateurs et les politiques publiques.

L'autre levier important est celui de la communication, de la prévention et de l'éducation du public, au travers d'interventions ciblées (en milieu scolaire, au travail, auprès des parents…) ou de campagnes telles que le *Dry January*. Enfin, le point essentiel de la lutte contre les méfaits de l'alcool concerne le repérage, le suivi et la prise en charge des personnes à risque : le dépistage des mésusages de l'alcool peut être réalisé chez un pharmacien, ou tout professionnel de santé au moyen de questionnaires standardisés. Il est aussi l'occasion de faire prendre conscience à tout un chacun de la quantité réelle d'alcool absorbée au quotidien, parfois sans y penser. Quant à la prise en charge, les chercheurs recommandent d'embrasser plusieurs terrains – dont le traitement des maladies pour lesquelles la consommation d'alcool est particulièrement risquée (certaines maladies psychiatriques ou somatiques et des troubles cognitifs sévères), le traitement des co-addictions, ou encore la réinsertion psychosociale : seulement 10 % des personnes alcoolo-dépendantes sont actuellement prises en charge en France, et cette carence est associée à un fort isolement. « *Il faut également faire passer le message que la recherche sur l'alcool doit être vigoureusement soutenue* », conclut Mickael Naassila.

Alexandra Foissac

L'alcoolisation massive est, pour de nombreux jeunes, indissociable de l'idée de fête.

© Adobe Stock

Randomisation mendélienne. Nouvelle méthode en épidémiologie qui mesure les polymorphismes génétiques pour quantifier l'effet de l'exposition à une variable

Morbi-mortalité. Cumul de la morbidité, soit le nombre de personnes atteintes par une maladie dans une population à un moment donné, et de la mortalité

Mickael Naassila : unité 1247 Inserm/Université de Picardie Jules Verne

Guillaume Airagnes : unité 1018 Inserm/Institut Pasteur/Université de Versailles-Saint-Quentin-en Yvelines, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

En savoir plus

Réduction des dommages associés à la consommation d'alcool, juin 2021, EDP Sciences, coll. « Expertise collective »

COVID-19

Quand l'immunité se désadapte

© NIAID

Particules de SARS-CoV-2 (petites sphères) à la surface d'une cellule infectée

Certains patients atteints par une forme sévère de la Covid-19 peuvent connaître une grave insuffisance respiratoire, parfois fatale. Or, pour restaurer les défenses immunitaires défectueuses, il est nécessaire d'identifier les mécanismes en jeu. Deux équipes de chercheurs menées par **Vassili Soumelis**, directeur de l'unité Immunologie humaine, pathophysiologie, immunothérapie, et **Frédéric Pène** de l'institut Cochin à Paris ont caractérisé chez ces patients six groupes de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) – des cellules capables de capturer des intrus (virus et bactéries) et de les présenter aux lymphocytes T comme des trophées, afin de stimuler la réponse immunitaire. Parmi elles, des sous-populations rares de cellules dendritiques∷, les pDCs (pour *plasmacydoïde dendritique cells*). L'analyse de ces six groupes a mis en exergue des défauts dans la défense antivirale des malades, comme l'augmentation des processus qui stimulent la mort cellulaire des pDCs, et l'inhibition de la présentation des antigènes, par exemple. Ces découvertes sont essentielles dans la compréhension de l'immunité antivirale spécifique aux cas sévères, et orientent vers de nouvelles pistes d'action pour les patients atteints de la Covid-19. **E. J.**

∷**Cellule dendritique.** Cellule présentatrice d'antigènes responsable du déclenchement d'une réponse immune adaptative

Vassili Soumelis : unité 976 Inserm/Université de Paris

Frédéric Pène : unité 1016 Inserm/CNRS/Université de Paris

M. Saichi *et al. Nat Cell Biol.*, 10 mai 2021 ; doi : 10.1038/s41556-021-00681-2

Qualité de l'air
Les taxis suffoquent

Voilà des résultats qui font tousser. L'équipe de **Lynda Bensefa Colas**, au Centre de recherche en épidémiologie et statistiques à Paris, a montré que les chauffeurs de taxi parisiens sont exposés, à l'intérieur même de leur véhicule, à de forts taux de particules ultrafines (c'est-à-dire de moins de 100 nm de diamètre) et de carbone suie, issu de la combustion du carburant – notamment diesel. Mais surtout, ces concentrations sont corrélées à des troubles du système respiratoire. Les chercheurs ont étudié 50 chauffeurs de taxi, qui passent en moyenne 9 heures par jour dans leur voiture. Plus la concentration des substances incriminée est élevée à l'intérieur de l'habitacle, plus les conducteurs rapportent des irritations au niveau du nez, et plus leurs capacités pulmonaires s'affaiblissent au cours de la journée. Pour ne rien arranger, l'humidité au sein du véhicule et la qualité de l'air extérieur entraînent des irritations des yeux et de la gorge. Alors qu'il n'existe aucune réglementation relative à la concentration de ces substances, ces résultats confirment les suspicions de leur nocivité. **B. S.**

Lynda Bensefa Colas : unité 1153 Inserm/Université de Paris/INRAE

M. Hachem *et al. Environ Int.*, 31 décembre 2020 ; doi : 10.1016/j.envint.2020.106346

©Adobe Stock

Les chauffeurs de taxi parisiens sont exposés aux particules ultrafines dans leur véhicule.

TOXICOLOGIE

Perturbateurs dès l'enfance

Les perturbateurs endocriniens sont des substances capables d'interférer sur le développement de nos neurones. **Claire Philippat** et son équipe de l'IAB de Grenoble ont étudié l'influence de l'exposition prénatale aux phénols∷ et aux phtalates∷ sur le comportement d'enfants de 2 ans, issus d'une cohorte de 416 paires mère-enfant (Sepages). Observation préoccupante : ces composés étaient souvent présents dans les échantillons d'urine testés, avec un taux de détection allant de 79 à 99 %. Parmi eux, le bisphénol A, que l'on trouve dans les emballages alimentaires, et le triclosan, très commun dans les textiles et produits d'hygiène. Leur présence dans l'organisme des enfants a été associée à des comportements de transgression des règles sociales et à de l'agressivité. Trois types de phtalates (diethyl, benzylbutyl, et di-n-butyl), à l'inverse, ont présenté un lien avec des signes de repli sur soi, que l'on peut associer à la dépression et à l'inhibition. Enfin, ces corrélations entre présence de composés dans l'organisme et troubles de comportement sont plus marquées chez les filles. Les auteurs affirment l'importance d'entreprendre des programmes de recherche de grande ampleur sur les perturbateurs endocriniens, tenant compte d'une co-exposition à des produits chimiques qui peuvent avoir des effets différents sur le développement. **E. J.**

∷**Phénols.** Composés chimiques aromatiques utilisés en parfumerie, dans l'industrie alimentaire ou encore pharmaceutique

∷**Phtalates.** Dérivés de l'acide phtalique, utilisés dans la fabrication de plastiques

Claire Philippat : unité Inserm 1209/Université Grenoble-Alpes/CNRS, Institut pour l'avancée des biosciences (IAB)

A. Guilbert *et al. Environ Int.*, 18 juin 2021 ; doi : 10.1016/j.envint.2021.106697

©Krakenimages.com/Adobe Stock

Certains phtalates du plastique sont associés à un repli sur soi.

Nutrition

Mangez, bougez et ne faites pas de diabète

« Cinq fruits et légumes par jour. » Derrière ce slogan familier, on trouve l'ambitieux Programme national nutrition santé (PNNS). Son objectif : améliorer la santé des Français grâce à l'alimentation. Pour cela, il propose des recommandations nutritionnelles, mises à jour en 2017. Mais les personnes qui les respectent sont-elles vraiment en meilleure santé que les autres ? Ce qui est sûr, c'est qu'elles sont à moindre risque de développer un diabète de type 2. C'est ce que montrent les travaux menés par **Emmanuelle Kesse-Guyot** et l'Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Eren), en analysant les données de la cohorte NutriNet-Santé. Près de 80 000 participants, qui ont détaillé leur alimentation sur des plages de 24 heures, et ce plusieurs fois par an, ont été inclus dans l'étude. Sur une période de plus de 6 ans, seuls 676 nouveaux cas de diabète de type 2 ont été recensés – soit une incidence de la maladie 4 à 8 fois inférieure à celle de la population générale. Enfin, les analyses montrent que les 20 % des personnes respectant le mieux les recommandations avaient deux fois moins de risque de développer cette maladie que les 20 % qui les respectaient le moins. Pour cette maladie, les nouvelles recommandations du PNNS sont donc bien pertinentes. **B. S.**

© J. Aufort/Adobe Stock

Le Programme national nutrition santé recommande à juste titre de manger cinq fruits et légumes par jour.

Incidence. Nombre de cas nouveaux d'une maladie apparus durant une période donnée

Emmanuelle Kesse-Guyot : unité 1153 Inserm/INRAE/Cnam/Sorbonne Paris Nord

E. Kesse-Guyot *et al. Nutrition*, avril 2021 ; doi : 10.1016/j.nut.2020.111107

MALADIES RARES

Glandes en détresse

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie rare auto-immune qui touche une personne sur 10 000 environ. Elle concerne majoritairement les femmes, qui constituent 90 % des malades. Ses symptômes, très invalidants, se manifestent par une sécheresse buccale et oculaire extrême, associée ou non à la formation d'amas de lymphocytes, un type de globule blanc, qui perturbent le fonctionnement des glandes exocrines. Or, ces dernières sont chargées de sécréter des liquides essentiels – comme les larmes, la salive ou la sueur – qui maintiennent l'humidité des tissus. Cette multiplicité de symptômes, à laquelle s'ajoute une évolution inconstante de la maladie, rend difficile la mise au point de traitements adaptés. La priorité est donc de comprendre l'hétérogénéité des signes cliniques ! C'est l'objectif de l'équipe de **Jacques-Olivier Pers** du laboratoire Lymphocytes B et autoimmunité (LBAI) de Brest. Grâce à une analyse moléculaire approfondie, les chercheurs ont pu établir une nouvelle classification de SGS. Parmi les 304 malades étudiés, quatre groupes présentant des dérèglements immunitaires bien distincts se sont dessinés. Ces résultats offrent de précieux espoirs dans le développement de stratégies thérapeutiques ciblées pour chaque groupe de patients. **E. J.**

©UEB IFR 140/Phanie

Migration anormale de lymphocytes B et T (en mauve) dans les glandes salivaires d'une personne atteinte du syndrome de Gougerot-Sjögren

Lymphocyte. Cellule jouant un rôle dans les réponses immunitaires

Jacques-Olivier Pers : unité 1227 Inserm/Université de Bretagne-Occidentale

P. Soret *et al. Nat Commun*, 10 juin 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-23472-7

Insuffisance rénale

Attendre le bon moment pour la dialyse

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une pathologie grave, pour laquelle l'hospitalisation est fréquente et associée à une forte mortalité. Ce syndrome se traduit notamment par l'incapacité du rein à éliminer les déchets. De fait, il est parfois nécessaire d'utiliser une technique d'épuration extra-rénale (EER), appelée couramment « dialyse », pour purifier le sang : celui-ci est filtré à l'extérieur de l'organisme, dans une machine. Or, cette technique est très pénible pour les malades, car elle nécessite une immobilisation prolongée et un régime alimentaire strict. En 2016, l'essai Akiki a montré que retarder l'initiation de l'EER quand le malade présente une IRA sévère permettait de lui épargner du temps passé sous ce traitement lourd, sans conséquences néfastes. L'équipe de **Didier Dreyfuss**, à l'Université de Paris, vient de publier l'essai Akiki 2, qui précise ce délai d'attente : sauf complication, la dialyse peut être différée jusqu'à atteindre trois jours d'anurie, ou une concentration d'urée plasmatique supérieure à 40 mmol/L. Au-delà, le retard peut être préjudiciable. **E. J.**

Anurie. Arrêt de la production d'urine par les reins

Didier Dreyfuss : unité 1155 Inserm/Sorbonne Université, Maladies rénales fréquentes et rares : des mécanismes moléculaires à la médecine personnalisée

S. Gaudry *et al. Lancet*, 3 avril 2021 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (21) 00350-0

RÉALITÉ VIRTUELLE

Le futur de la neurochirurgie ?

Patient et neuropsychologue se retrouvent à la terrasse d'un café virtuel pendant l'intervention chirurgicale

© Philippe Menei

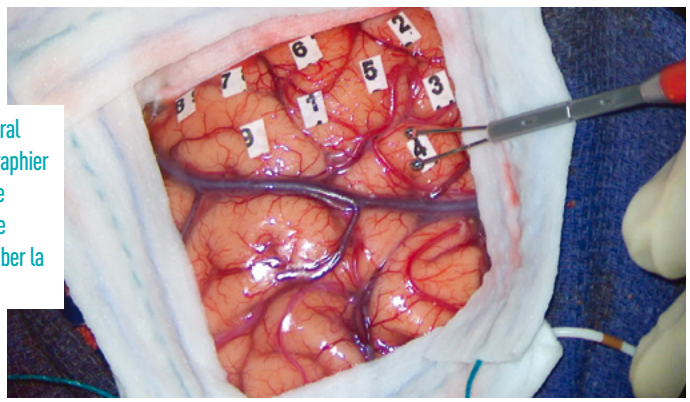
Grâce à un casque de réalité virtuelle, des chercheurs cartographient les zones impliquées dans notre cognition sociale. Une approche utile pour préserver ces zones essentielles à notre communication avec les autres, mais qui peuvent être endommagées lors de chirurgies cérébrales.

Chaque année, plus de 5 000 personnes en France sont touchées par une tumeur au cerveau. Lors de leur prise en charge, le traitement approprié peut s'appuyer sur la radiothérapie, une chimiothérapie ou, lorsque la localisation de l'amas de cellules cancéreuses le permet, sur la chirurgie. Lorsque cette option est choisie, comment s'assurer que les opérations chirurgicales du cerveau n'endommagent pas des régions importantes au sein de celui-ci ? Des cartographies du cerveau sont désormais disponibles ; elles permettent de situer, par exemple, les aires cérébrales liées à la motricité, au langage verbal, à la vue ou à d'autres fonctions essentielles pour l'organisme. L'une de ces fonctions intéresse tout particulièrement les chercheurs du Centre de recherche en cancérologie et immunologie de Nantes – Angers (CRCINA) : la cognition sociale.

Opérations à haut risque

Pour comprendre ce que recouvre cette notion, imaginez que cet article ne soit pas écrit sur papier glacé, mais qu'il vous soit lu à voix haute par son auteure, attablée avec vous à la terrasse d'un café. Vous échangeriez des mots, mais aussi des émotions, générées par le surgissement de nouvelles informations. Votre interlocutrice montrerait très certainement de l'empathie à votre égard, analysant vos réactions émotionnelles, et adaptant ses explications aux attentes qu'elle perçoit chez vous. « *La cognition sociale, c'est tout ce qui nous permet de nous socialiser, c'est la façon que nous avons de communiquer avec nos congénères grâce à plusieurs canaux différents*, explique **Philippe Menei**, professeur des universités-praticien hospitalier au CHU d'Angers et chercheur au CRCINA. *Parmi ces canaux, il y a le plus évident, le langage verbal, mais aussi le langage non verbal, qui passe par les émotions, ainsi que des fonctions comme l'empathie ou la théorie de l'esprit*⁘. »

Jusqu'à récemment, les recherches ont surtout porté sur les circuits cérébraux impliqués dans la communication verbale, localisés dans l'hémisphère gauche chez les droitiers. « *Lorsque des opérations chirurgicales du cerveau sont réalisées au niveau de l'hémisphère gauche, une grande attention est portée au fait de ne pas provoquer de troubles du langage. On se préoccupe moins des zones liées*



Une fois le cortex cérébral exposé, les zones à cartographier sont étiquetées. L'électrode bipolaire, visible sur la zone numérotée 4, permet d'inhiber la zone en contact.

© Philippe Menei

⁘ **Théorie de l'esprit.** Capacité à imaginer l'activité mentale d'un individu, comme ses croyances, intentions et perceptions

Philippe Menei : unité 1232 Inserm/CNRS/Université de Nantes/Université d'Angers, Centre de recherche en cancérologie et immunologie Nantes-Angers

au langage non verbal ou à d'autres fonctions de la cognition sociale, regrette le spécialiste. *Or, une atteinte de celles-ci peut avoir de grandes répercussions pour les patients.* » Difficultés à se socialiser ou à communiquer avec les autres, enfermement sur soi… : autant de symptômes qui ont un retentissement social assez bouleversant pour le patient, et sont souvent mis sur le compte de la maladie. Pourtant, ils peuvent aussi se déclarer à la suite de lésions cérébrales occasionnées par l'opération chirurgicale elle-même.

Simuler la cognition sociale

Pour pallier ce problème, Philippe Menei et son équipe mettent au point une technique de chirurgie éveillée qui permet de cartographier, pendant l'opération, les régions importantes du cerveau à préserver. Si cette cartographie est facilement réalisable pour le langage verbal – il suffit par exemple de faire parler le patient au cours de la chirurgie et de repérer les altérations de la parole pour déterminer les zones impliquées – le défi est de taille pour une fonction aussi complexe et difficile à saisir que la cognition sociale. Leur solution ? Un casque de réalité virtuelle qui permet de projeter des scènes de la vie quotidienne, mimant des interactions sociales. « *Grâce à cet équipement, le patient est immergé dans un monde où des avatars essaient d'entrer en contact visuel avec lui. Ces avatars sont interactifs : si le patient les fixe visuellement, ils produisent des émotions faciales. Si au contraire le patient n'établit pas de contact visuel, les avatars ne réagissent pas : c'est le signe qu'on a touché une zone essentielle à la cognition sociale* », décrit le scientifique. Cette cartographie du cerveau « social » est réalisée tout le long de la chirurgie, avant et pendant que la tumeur est enlevée. Une fois le cerveau mis à nu, à l'aide d'une électrode, on en paralyse différents endroits pendant quelques secondes, afin de tester chacune de ces zones et de repérer lesquelles, lorsqu'elles sont temporairement paralysées, « bloquent » les interactions sociales. « *Ces circuits cérébraux sont globalement les mêmes pour tout le monde. Leur aspect général peut être comparé aux réseaux routiers que l'on voit sur une carte de France,* explique Philippe Menei. *Mais si on veut connaître les détails de ces circuits, qui sont propres à chaque individu, alors il faut passer à l'échelle des cartes d'état-major, sur lesquelles mêmes les plus petits villages et les lieux-dits sont renseignés.* » Lorsque les praticiens réalisent une chirurgie, qui plus est pour retirer une tumeur ayant déjà endommagé les tissus cérébraux, ils ne peuvent pas se contenter des informations données par une carte de France : il leur faut des informations détaillées – celles-là même qui sont fournies par le couplage de la réalité virtuelle et de la chirurgie éveillée. Cette approche pourrait se révéler intéressante pour les patients atteints de lésions cérébrales, à la suite de tumeurs ou de malformations vasculaires, mais aussi pour traiter des zones épileptogènes.

Tester la réalité

Cette technique est aujourd'hui utilisée dans le cadre d'un essai clinique, dont plus d'une quarantaine de patients ont pu bénéficier. « *L'étude est en cours et les résultats ne sont donc pas encore disponibles. Mais ces travaux devraient apporter des réponses sur plusieurs volets* », précise Philippe Menei. Les chercheurs ont pour mission de distinguer quels troubles de la cognition sociale sont causés par la lésion elle-même et sont déjà présents avant même l'opération, et lesquels apparaissent au cours du temps après la chirurgie. L'étude devrait également permettre d'améliorer les casques de réalité virtuelle, ce qui passe par une meilleure « écologie » du dispositif : ils doivent représenter un univers le plus proche possible de la réalité authentique et des interactions entre individus. En parallèle, les chercheurs ont débuté un autre essai clinique qui vise à évaluer l'utilisation de la réalité virtuelle pour faciliter le réveil des personnes en coma chronique[1]. Les stimulations de différents sens, comme le toucher et l'odorat, ont montré d'intéressants résultats en la matière ; à présent, des univers virtuels qui reproduisent le propre environnement des patients, comme leur maison, ses sons, ses odeurs, seront testés.

Alice Bomboy

[1] **Coma chronique.** Coma de longue durée marqué par la persistance des fonctions nécessaires à la vie (fonctions cardiaque, respiratoire…) et la disparition des possibilités relationnelles

M. Delion *et al. World Neurosurg.*, février 2020 ; doi : 10.1016/j.wneu.2019.11.047

F. Bernard *et al. J Med Internet Res.*, 26 juin 2018 ; doi : 10.2196/10332

Pour en savoir plus

Philippe Menei, *Voyage du cerveau gauche au cerveau droit*, mars 2021, EDP Sciences, coll. « Science des matériaux »

Au cours d'une intervention chirurgicale, une neurospychologue équipe un patient éveillé d'un casque de réalité virtuelle 3D.

© Philippe Menei

ROYAUME-UNI

ALZHEIMER

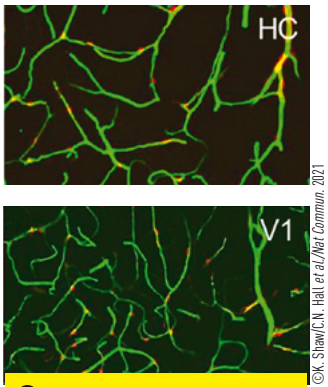
La piste de l'oxygénation de l'hippocampe

Connu pour son rôle clé dans la mémoire, l'hippocampe montre des dysfonctionnements précoces chez les personnes touchées par la maladie d'Alzheimer. Pour comprendre l'origine de cette faiblesse, l'équipe de Catherine Hall, de l'université du Sussex, s'est demandé comment cette structure cérébrale régule ses apports en oxygène. Les chercheurs ont comparé son activité neurovasculaire et celle du cortex visuel chez la souris. Ils ont constaté que le débit et l'oxygénation du sang, ainsi que le couplage neurovasculaire[1] étaient moins importants dans l'hippocampe. Plusieurs raisons expliqueraient ces différences entre ces régions cérébrales observées au repos, mais aussi en période d'activité soutenue. Dans l'hippocampe, la densité du réseau vasculaire est plus faible et les péricytes[2], de taille plus courte et en plus petit nombre le long des capillaires, sont moins performants pour réguler le débit sanguin. Pour les chercheurs, ces caractéristiques, qui freinent l'oxygénation de l'hippocampe, pourraient expliquer sa sensibilité aux lésions neurologiques liées à la maladie d'Alzheimer. Prochaine étape ? Évaluer les effets d'une augmentation du flux sanguin dans l'hippocampe sur son fonctionnement.

[1] **Couplage neurovasculaire.** Mécanisme d'homéostasie cérébrale qui régule le débit sanguin en fonction de l'activité neuronale

[2] **Péricyte.** Cellule contractile située au niveau de la face interne des capillaires

K. Shaw *et al. Nat Commun.*, 27 mai 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-23508-y



©K. Shaw/C.N. Hall *et al./Nat Commun.* 2021

Densité des capillaires sanguins (en vert) dans l'hippocampe (en haut) et le cortex visuel (en bas). Les péricytes sont représentés en rouge.

CHINE/ÉTATS-UNIS

DERMATOLOGIE

Un appareil pour évaluer rapidement la santé de sa peau

Diagnostiquer les maladies de peau nécessite des équipements sophistiqués et des praticiens hautement qualifiés. Pour simplifier ces examens, une équipe, codirigée par Xinge Yu de l'université de la ville de Hong Kong et John Rogers de l'université Northwestern, a élaboré un dispositif électromécanique miniaturisé capable d'évaluer la rigidité de la peau — reflet de son élasticité et de son hydratation — sur une profondeur allant de 1 à 8 mm. Après un essai clinique concluant pour le diagnostic rapide du psoriasis, les chercheurs évalueront prochainement le potentiel de cet appareil pour détecter certains cancers de la peau et suivre la guérison de plaies superficielles. Destiné dans un premier temps aux services de dermatologie et de chirurgie esthétique, ce dispositif pourrait ensuite devenir accessible à tous.

E. Song *et al. Nat Biomed Eng.*, 27 mai 2021 ; doi : 10.1038/s41551-021-00723-y

©Dr Yu Xinge's team/City Univ. HongKong

Système électromécanique miniature capable de mesurer la rigidité de la peau

ÉTATS-UNIS

RADIATIONS

Pas de mutations génétiques pour les générations post-Tchernobyl

Après avoir surveillé la santé des populations qui ont été touchées par l'accident nucléaire du 26 avril 1986 à Tchernobyl, les généticiens s'interrogent désormais sur les répercussions éventuelles des radiations sur leur descendance. Pour ce faire, une équipe menée par Stephen Chanock, de l'Institut national du cancer des États-Unis, a séquencé, entre 2014 et 2018, le génome de 130 enfants nés entre 1987 et 2002. Tous possédaient au moins un parent ayant vécu à proximité de la centrale nucléaire, ou ayant participé à la décontamination du site. Contrairement aux observations réalisées chez l'animal, et comparativement à la population générale, le génome des 130 descendants ne comportait pas d'augmentation de mutations *de novo*, c'est-à-dire des variations minimes de l'ADN non incluses dans le patrimoine génétique des parents, mais transmises à la descendance car présentes de manière aléatoire dans leurs gamètes. Des résultats très rassurants.

M. Yeager *et al. Science*, 14 mai 2021 ; doi : 10.1126/science.abg2365

ÉTATS-UNIS

VIH

Un talon d'Achille nommé IP6

Robert Dick et ses collègues de l'université de Cornell ont étudié la structure du virus du sarcome de Rous, un rétrovirus[1] qui provoque des tumeurs malignes chez le poulet, et appartient à la même famille que le VIH. Ils ont observé que la stabilisation de la capside virale, l'enveloppe qui protège l'ARN du virus, était en majeure partie assurée par l'IP6, ou acide phytique. Également présent dans la capside du VIH, l'IP6 protège le virus et lui permet d'entrer et de sortir en toute impunité dans la cellule hôte pour se répliquer. Désormais, reste à comprendre comment agir sur IP6 pour renforcer ou fragiliser la capside virale, et ainsi empêcher la libération du génome viral dans une cellule hôte.

[1] **Rétrovirus.** Virus dont le génome est constitué d'ARN : copié en ADN, il s'insère dans le génome de la cellule infectée.

M. Obr *et al. Nat Commun.*, 28 mai 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-23506-0

ALLEMAGNE

MÉTABOLISME

Quand les neurones du tube digestif régulent l'appétit

Dans le tube digestif, des millions de neurones sensitifs transmettent en permanence des signaux nerveux vers le cerveau. Pour mieux comprendre la signification de certains de ces messages, une équipe codirigée par Jens Brüning et Henning Fenselau, de l'université de Cologne, a étudié chez la souris deux types de cellules nerveuses présentes dans les fibres afférentes du nerf vague. Ces fibres nerveuses prennent naissance dans le tube digestif, et se projettent vers le système nerveux central, composé du cerveau et de la moelle épinière, pour y transmettre des informations sensitives.

Les chercheurs montrent que, au niveau de l'estomac et de l'intestin, les neurones sensitifs qui expriment le récepteur GLP-1 – et sont connus pour leur sensibilité à l'étirement stomacal qui se produit après l'ingestion de nourriture – relaient, s'ils sont stimulés, un signal de satiété au cerveau. Parallèlement, ils améliorent temporairement la tolérance de l'organisme au pic glycémique consécutif à une prise d'aliment… ce qui se traduit par une baisse de la glycémie. À l'inverse, dans l'intestin, l'activation des neurones sensoriels exprimant la protéine GPR65, sensibles aux variations de pH et à certains lipides, augmente le taux de glucose dans le sang, sans effet sur la sensation de faim. Reste à déterminer comment utiliser ces nouvelles données pour interférer dans la communication système digestif-cerveau, afin d'améliorer la prise en charge de l'obésité et du diabète. **J. P.**

D. Borgmann *et al. Cell Meta.*, 26 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.cmet.2021.05.002

© 2021 D. Borgmann *et al.* Published by Elsevier Inc.

Répartition dans l'estomac des neurones sensitifs exprimant le récepteur au GLP-1 et de ceux exprimant la protéine GPR65

LE POINT AVEC

© Coll. privée

Claude Knauf

spécialiste de l'axe intestin-cerveau, professeur et chercheur à l'université Toulouse III-Paul Sabatier

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Claude Knauf : Cette étude montre, de manière inédite, qu'il existe au sein des populations de neurones afférents vagaux deux types de neurones sensitifs avec des effets différents sur le contrôle de la prise alimentaire et de la glycémie. Jusqu'ici, les approches expérimentales concernant l'influence de l'axe intestin-cerveau sur le sentiment de satiété et la glycémie permettaient de cibler « grossièrement » des populations de neurones afférents, via des méthodes pharmacologiques ou chirurgicales. Après plusieurs années de recherche, les auteurs ont créé différents modèles de souris génétiquement modifiées qui ont permis d'établir une cartographie des populations nerveuses afférentes du nerf vague. C'est une avancée majeure !

Comment agir sur ces neurones sensoriels pour lutter contre le diabète et l'obésité ?

C. K. : Dans le diabète de type 2 et l'obésité, l'axe intestin-cerveau est fortement perturbé. Les informations nerveuses qui proviennent de l'intestin sont « erronées », et le cerveau, à son tour, répond de façon inappropriée aux signaux liés à la consommation de nourriture. On observe alors une augmentation de la prise alimentaire, une diminution de la sensibilité à l'insuline, l'hormone qui permet de réguler la glycémie, voire une hyperglycémie à jeun dans le cas du diabète de type 2. À terme, il faudrait activer les populations neuronales intestinales afférentes qui ont un effet bénéfique, ou inhiber celles qui ont un effet délétère sur la prise alimentaire et/ou le métabolisme des sucres.

Que reste-t-il à découvrir pour mettre en place une stratégie thérapeutique ?

C. K. : Tout d'abord, il est nécessaire de vérifier comment ces neurones sensoriels fonctionnent dans un modèle de souris obèse et/ou diabétique. Pour ce faire, il faut réutiliser ces nouveaux modèles expérimentaux de souris et leur faire suivre un régime riche en graisses pendant trois mois. Aussi, il est important d'identifier précisément tous les « neurones centraux », présents dans le système nerveux central, qui vont intégrer les messages délivrés par les deux types de neurones sensoriels. Ce sont eux qui contrôlent directement la prise alimentaire et la glycémie. Nous devons nous assurer que l'activation de ce chemin neuronal n'engendrera pas, par exemple, des effets secondaires néfastes sur le comportement des personnes traitées.

Enfin, il faudra trouver un moyen de cibler ultra-spécifiquement, par des méthodes pharmacologiques, les deux types de neurones sensoriels et, ainsi, de restaurer partiellement ou totalement l'axe intestin-cerveau des personnes obèses et/ou diabétiques.

Propos recueillis par Julie Paysant

Claude Knauf : unité 1120 Inserm/Inra/Université Toulouse III - Paul-Sabatier/École nationale vétérinaire, Institut de recherche en santé digestive

Le système lymphatique, qui assure l'évacuation des déchets et la surveillance immunitaire de nombreux tissus, est moins célèbre que son homologue le système sanguin. Depuis 15 ans, Barbara Garmy-Susini, de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse, travaille à réparer cette injustice. Comment fonctionne-t-il, comment le soigner quand cela est nécessaire ? Pour répondre à ces questions, elle a reçu le soutien de l'Union européenne.

BARBARA GARMY-SUSINI

Coup de projecteur sur le système vasculaire lymphatique

Barbara Garmy-Susini, directrice de recherche Inserm à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC) à Toulouse, a reçu 8 millions d'euros dans le cadre du programme Horizon 2020 de l'Union européenne. Son projet, Theralymph, vise à développer une thérapie génique du lymphœdème, une maladie du système vasculaire lymphatique. Ce financement constitue une marque de reconnaissance très attendue pour la chercheuse, qui a dû parfois ferrailler pour mener ses travaux à bien. Originaire de Toulouse, elle s'inscrit à l'université Paul-Sabatier en biologie par conviction. « *Des enseignants disaient que la recherche était une voie bouchée*, reconnaît-elle. *Mais les stages en laboratoire que j'ai faits dès la deuxième année m'ont confortée dans mon choix.* » Contre vents et marées, l'étudiante persiste dans cette voie. « *C'est au cours de mon master à Sanofi Toulouse que j'ai découvert l'endothélium* [la couche de cellules qui tapissent les vaisseaux, ndlr.] », complète-t-elle. Séduite par ce tissu, elle décide d'en faire son sujet de thèse. Dans cette optique, en 2000, elle intègre le laboratoire de **Jean-François Arnal**, médecin et chercheur, alors responsable d'une équipe Inserm au CHU Rangueil. Elle y étudie l'effet protecteur des œstrogènes, les hormones sexuelles féminines, sur l'endothélium avant la ménopause. En outre, la physiologie y est abordée d'un point de vue médical : une approche transversale qui marquera la suite de son parcours.

En 2004, sa thèse en poche, elle souhaite faire un post-doctorat dans un pays anglophone « *pour être bilingue* », précise-t-elle, de préférence aux États-Unis. Mais son époux est fixé professionnellement à Toulouse. « *Deux options se sont présentées : soit nous partions ensemble aux États-Unis, soit je choisissais un poste à moins d'une heure d'avion, pour que nous puissions nous retrouver le week-end*, se souvient-elle. *Il fallait trancher.* » Le couple s'installe finalement à San Diego, et Barbara Garmy-Susini rejoint le laboratoire de Judith Varner à l'université de Californie pour étudier le rôle de l'endothélium dans les cancers. À peine un an après son arrivée, elle fait une découverte majeure, publiée dans une revue prestigieuse, *The journal of clinical investigation*. Elle montre que des intégrines, des molécules d'adhésion de l'endothélium, agrippent les cellules tumorales et leur permettent ainsi de s'ancrer dans les tissus. « *N'ayant plus la pression de devoir publier à l'issue de mon post-doctorat, j'ai suivi les conseils de Judith Varner et ai étudié les vaisseaux lymphatiques, sur lesquels personne ne travaillait à l'époque* », complète-t-elle. Ces vaisseaux, présents dans presque tous les tissus, sont chargés de collecter les fluides interstitiels – c'est-à-dire situés entre les cellules et les capillaires sanguins – ainsi que les graisses et les cellules immunitaires, avant de rejoindre la circulation sanguine. Cette étude constituait un défi de taille : « *Très peu d'outils étaient disponibles, notamment pour différencier les vaisseaux lymphatiques du réseau sanguin. Il a fallu tout inventer !* » Durant trois ans, elle défriche le sujet à un rythme effréné. En parallèle, la famille s'est agrandie. « *Élever trois enfants en bas âge sans aide familiale devenait compliqué,* reconnaît-elle. *En 2009, nous avons décidé de rentrer.* »

Anne-Catherine Prats, alors au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT), l'accueille pour un post-doctorat sur la biologie moléculaire des vaisseaux lymphatiques. « *Cette rencontre a été essentielle tant au niveau professionnel que personnel*, souligne Barbara Garmy-Susini. *Mais trois mois après mon arrivée, la labellisation du laboratoire n'a pas été renouvelée. J'étais sans équipe support, mais j'ai réussi le concours de chargée de recherche de l'Inserm.* » Elle rejoint alors une équipe du CRCT spécialisée dans le cancer du pancréas. Elle y montre pour la première fois que les cellules cancéreuses essaiment dans l'organisme en régulant à leur profit la transcription de gènes

liés au réseau lymphatique. Au bout de quatre ans, la chercheuse, qui dispose de financements et de publications majeures, décide de monter sa propre équipe. « *Le directeur de l'I2MC de Toulouse*, **Angelo Parini**, *m'a ouvert la porte de l'institut, où j'ai créé mon équipe et retrouvé Anne-Catherine Prats, sous-directrice.* »
Aujourd'hui, l'équipe compte 22 chercheurs et médecins qui travaillent selon une approche transversale, en étudiant le système lymphatique sous différents angles. Ils ont établi la première cartographie du remodelage lymphatique pathologique après un infarctus du myocarde. « *Nous avons été les premiers à analyser l'effet des œstrogènes sur le système lymphatique*, complète la chercheuse. *Puis nous avons étudié le lymphœdème, ou éléphantiasis, qui se traduit par le gonflement d'un membre tel qu'il nécessite parfois une amputation.* » Cette maladie touche plus de 250 millions de personnes dans le monde. Elle est due à un parasite, le filaire, à des anomalies génétiques, ou à des traitements anticancéreux. De fait, « *15 % des femmes qui ont souffert d'un cancer du sein développent ensuite un lymphœdème du bras du côté traité* », précise-t-elle. L'équipe tente d'une part d'identifier des marqueurs précoces du lymphœdème pour éviter qu'il ne s'installe en le prévenant grâce à la kinésithérapie. D'autre part, elle a lancé Theralymph, un projet majeur financé par l'Europe. Avec 11 partenaires européens, et en collaboration avec le service de médecine vasculaire du CHU Rangueil dirigé par **Alessandra Bura-Rivière**, les chercheurs développent une thérapie génique basée sur deux ARN∷ distincts. L'un codera pour un facteur de croissance des vaisseaux lymphatiques, l'autre permettra de rétablir d'autres fonctions, comme la contraction vasculaire. « *La première phase d'évaluation du traitement chez les malades débutera en 2023* », indique-t-elle. Un espoir pour les patients, les médecins vasculaires et les chirurgiens spécialistes du cancer du sein. « *Reste à convaincre les oncologues, mais à chaque jour suffit sa peine !* » Pour l'heure, Barbara Garmy-Susini se concentre sur les projets en cours et les jeunes chercheurs qui l'entourent. « *Je les place, les coopte, les soutiens, comme j'aurais aimé qu'on le fasse pour moi* », conclut la chercheuse qui, enfin, n'a plus à batailler pour convaincre la sphère académique de l'intérêt du système vasculaire lymphatique.

Françoise Dupuy-Maury

theralymph-europe.eu

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

Barbara Garmy-Susini, Jean-François Arnal, Anne-Catherine Prats, Angelo Parini, Alessandra Bura-Rivière : unité 1048 Inserm/Université Toulouse III-Paul Sabatier, I2MC

B. Garmy-Susini *et al. J Clin Invest.*, 1er juin 2005 ; doi : 10.1172/JCI23445

F. Morfoisse *et al. Cell Rep.*, 2 janvier 2014 ; doi : 10.1016/j.celrep.2013.12.011

F. Morfoisse *et al. Cancer Res.*, 8 juin 2016 ; doi : 10.1158/0008-5472.CAN-15-3140

F. Tatin *et al. JCI Insight*, 15 juin 2017 ; doi : 10.1172/jci.insight.93887

F. Morfoisse *et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 12 avril 2018 ; doi : 10.1161/ATVBAHA.118.310997

DATES CLÉS

2004. Thèse de physiologie, université Paul-Sabatier, Toulouse

2004-2009. Post-doctorat, université de Californie, San Diego (États-Unis)

2010. Chercheuse Inserm

2014. Création de son équipe Inserm, I2MC, Toulouse

2017. Directrice de recherche Inserm

2017. Prix Jean-Paul Binet, Fondation pour la recherche médicale

1er janvier 2020. Lancement du projet Theralymph avec le soutien de l'Union européenne

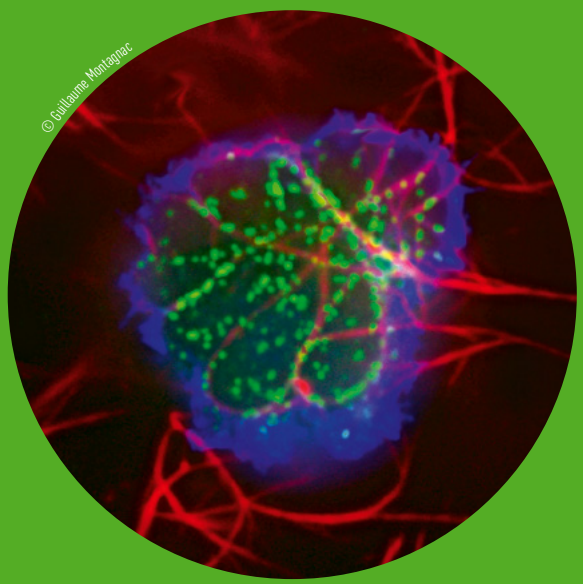
© Inserm/François Guénet

« Nous avons développé le concept de frustration cellulaire »

Pour absorber de nouvelles molécules de leur environnement, les cellules forment des vésicules, constituées notamment de clathrine, au niveau de leur membrane. Dans les cellules tumorales, Guillaume Montagnac de l'institut Gustave Roussy à Villejuif, a observé qu'en tentant d'internaliser leur environnement, les structures de clathrine le pincent sans jamais parvenir à l'absorber. Étonnamment, ce phénomène de « frustration » contribue à la propagation des cellules cancéreuses ; des travaux salués par le prix René Turpin de cancérologie 2020 de l'Académie des sciences.

© Arnaud Chéron

Guillaume Montagnac
unité 1279 Inserm/Institut Gustave Roussy/Université Paris-Saclay, Dynamique des cellules tumorales


© Guillaume Montagnac

↑ Cellule tumorale (contour bleu) dont les structures recouvertes de clathrine (en vert) s'alignent le long des fibres de collagène (en rouge)

Ma première rencontre déterminante avec les sciences date de la classe de terminale. J'ai eu un professeur de biologie extraordinaire, monsieur Saunier. Il enseignait et évaluait uniquement au travers d'expériences dont il fallait déduire les mécanismes biologiques. Pas besoin d'apprendre par cœur ! J'étais alors très mauvais élève, et suis pourtant devenu le meilleur de la classe en biologie. C'est grâce à lui que j'ai choisi cette discipline. À l'université, ma fascination pour le vivant s'est approfondie. Je me souviens distinctement d'un cours sur le trafic intracellulaire où un ami et moi nous sommes dits : « *C'est incroyable ce qu'il se passe dans la cellule !* » En master 2, cet intérêt m'a conduit à faire un stage à l'hôpital Necker à Paris avec **Alexandre Benmerah**, qui travaillait sur la complexité incroyable des mouvements internes à la cellule. Ces phénomènes n'ont jamais cessé de m'intéresser depuis. Aujourd'hui, avec mon équipe, nous étudions les structures recouvertes de clathrine (SRC), une protéine qui permet à la membrane cellulaire de former des vésicules grâce auxquelles les cellules absorbent des molécules de leur environnement. En 2016, nous avons observé que dans les cellules cancéreuses, les SRC tentaient d'internaliser les fibres de collagène [c'est-à-dire le tissu qui entoure la tumeur, ndlr.], mais n'y arrivaient pas. Alors, elles les pinçaient ! En s'agrippant de cette manière au microenvironnement tumoral, elles se déplaçaient vers d'autres tissus, un peu comme un alpiniste manie un piolet pour progresser le long d'une paroi rocheuse. Nous étions stupéfaits. C'est ainsi que nous avons développé le concept de « SRC frustrée ». Nous étudions maintenant en quoi les conditions mécaniques de l'environnement de la tumeur influent sur cette frustration, et examinons les mécanismes moléculaires qui en sont issus. Le prix que je viens de recevoir confirme l'intérêt de ces travaux, pourtant très fondamentaux.

Propos recueillis par Françoise Dupuy-Maury

Alexandre Benmerah : unité 1163 Inserm/Université de Paris, Institut Imagine

N. Elkhatib *et al. Science*, 16 juin 2017 ; doi : 10.1126/science.aal4713

F. Baschieri *et al. Nat Commun.*, 20 septembre 2018 ; doi : 10.1038/s41467-018-06367-y

F. Baschieri *et al. J Cell Sci.*, 1er septembre 2020 ; doi : 10.1242/jcs.239681

DERMATITE ATOPIQUE : UNE HISTOIRE DE COMMUNICATION

À l'occasion de sa thèse, Nadine Serhan de l'institut Infinity à Toulouse vient de montrer que la communication entre les systèmes nerveux et immunitaire contribue à l'inflammation chronique que l'on associe à la dermatite atopique. Ses travaux sur cette maladie de la peau fréquente lui ont valu une bourse L'Oréal-Unesco Pour les femmes et la science en 2020.

Nadine Serhan
unité 1291 Inserm/CNRS/université Toulouse III - Paul-Sabatier, Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity)

Au Liban, Nadine Serhan a étudié dans des établissements français. Dans la continuité, elle a choisi la France pour son stage de master 2 et sa thèse en immunologie. « *Je ne connaissais personne ici. J'ai donc… cherché des laboratoires sur Internet,* reconnaît-elle. *C'est ainsi qu'en 2018, j'ai rejoint l'équipe Immception de* **Nicolas Gaudenzio** *à l'institut Infinity de Toulouse, pour y étudier la dermatite atopique.* » Cette maladie inflammatoire de la peau, qui touche 20 % des enfants et 5 % des adultes, se traduit par des poussées d'eczéma et de fortes démangeaisons. L'objectif de la thèse de la doctorante était de déterminer si les systèmes nerveux et immunitaire communiquaient entre eux dans le contexte de cette affection. « *Nous avons dévoilé un mécanisme régulateur qui intervient entre les cellules immunitaires et nerveuses,* explique l'étudiante. *Plus précisément, les antigènes présents dans l'air, par exemple les acariens de poussière, activent les neurones sensoriels. Ceux-ci libèrent à leur tour une substance chimique, la substance P* [pour "poudre", ndlr.], *qui active le système immunitaire et contribue à l'inflammation chronique observée dans la dermatite atopique.* » Cette découverte, qui laisse entrevoir des pistes de traitement, a été saluée en 2020 par une bourse L'Oréal-Unesco Pour les femmes et la science. « *Recevoir ce prix est un immense honneur. Grâce aux 15 000 euros, je souhaite avant tout suivre de nouvelles formations et participer à des congrès afin de me constituer un réseau,* explique Nadine Serhan qui va soutenir sa thèse en septembre. *Cela va également me permettre de visiter des laboratoires pour éventuellement y effectuer un post-doctorat, même si je ne sais pas comment je vais quitter l'équipe de rêve avec laquelle je travaille actuellement.* » Mais une chose est certaine : « *Je vais rester dans la recherche !* », assure-t-elle.

Françoise Dupuy-Maury

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

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

© Inserm/François Guénet

5G

GRAND ANGLE

LE VENTRE

Une attention méritée ?

Dossier réalisé par
Simon Pierrefixe

Choyer notre ventre serait la clé d'une bonne santé. Considéré comme le centre du corps et de nombre de ses fonctions essentielles, siège du microbiote intestinal, son équilibre est associé à la vitalité de tout l'organisme. Pourtant, dans notre société moderne, ses dysfonctionnements semblent de plus en plus nombreux. Ils occasionnent non seulement des maux de « ventre », mais jouent aussi un rôle dans des troubles qui, à première vue, ne semblent pas liés à nos intestins. Notre façon de nous nourrir est-elle à l'origine de ces maladies ? Serait-elle également le moyen de les soigner ? Au vu de la médicalisation croissante de l'alimentation, le magazine de l'Inserm met les pieds dans le plat afin de séparer le bon grain de l'ivraie.

Notre ventre a plus d'un tour dans son sac. Longtemps cantonné à son rôle de digestion des aliments, il est aujourd'hui au centre de toutes les attentions de la recherche médicale. Il faut dire que l'appareil digestif joue un rôle majeur dans la protection de notre organisme, notamment grâce à la barrière intestinale qui, tout en laissant passer les nutriments, nous protège d'agents pathogènes et toxiques venus de l'extérieur. Le ventre participe aussi à la régulation de nos humeurs et de nos émotions via les nombreuses molécules qu'il libère et laisse diffuser dans notre corps. Les expressions « avoir l'estomac noué », « une boule dans le ventre » ou « prendre aux tripes » ne sont pas que de simples images : elles reflètent bien les liens étroits qui existent entre nos entrailles et notre cerveau. Ainsi, plus de 90 % de la sérotonine, un neurotransmetteur qui participe notamment à insuffler la motivation et à produire la sensation de bien-être, est produite dans l'intestin. Pour réaliser ses fonctions digestives, immunitaires et neurologiques, ce dernier dispose de son propre système nerveux autonome, aujourd'hui considéré comme notre deuxième cerveau. Constitué d'environ 200 millions de neurones qui tapissent l'ensemble du tube digestif, ce système nerveux, dit « entérique », est en dialogue permanent avec le cerveau, notamment via le nerf vague.

© David M. Phillips/SPL/Phani

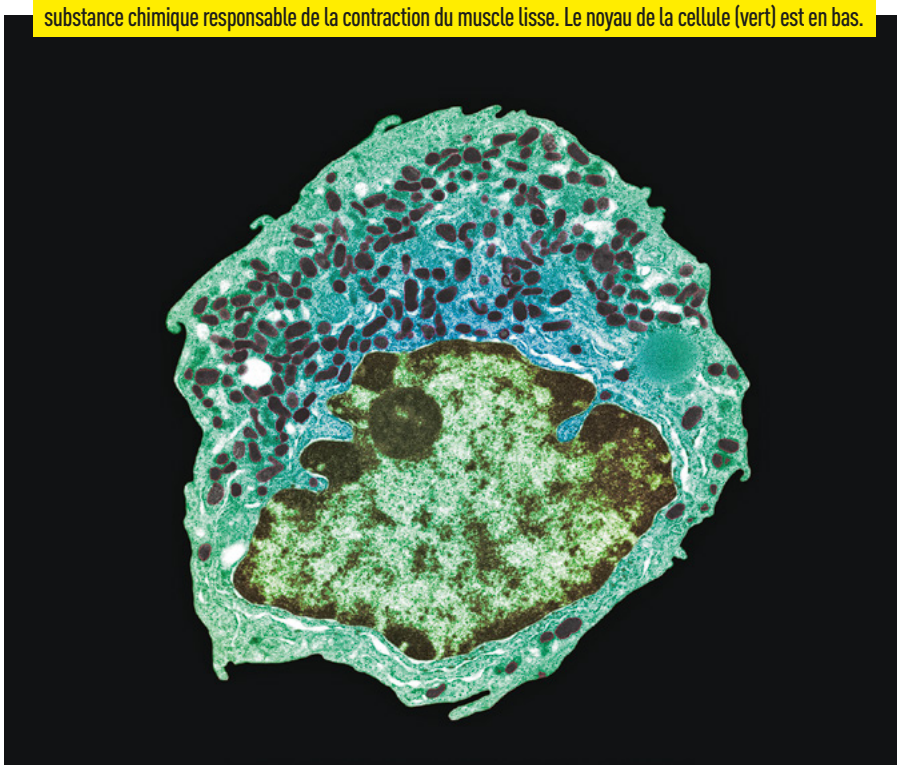
↑ Bactéries dans l'intestin d'une souris à la surface d'une cellule de l'intestin grêle

Des milliards de petits serviteurs

Outre cet axe intestin-cerveau qui influence fortement notre état de santé, un autre acteur a révélé depuis une quinzaine d'années l'importance de son rôle dans le fonctionnement de notre système digestif et de notre organisme : le microbiote intestinal. Composé de 10 000 milliards de micro-organismes, principalement des bactéries mais aussi des virus, des parasites et des levures, cet écosystème microbien – qui représente tout de même une masse de deux kilos environ – assure de nombreuses fonctions essentielles. « *Le microbiote intestinal contribue fortement à la maturation du système immunitaire et aide à lutter contre les pathogènes,* précise **Nathalie Vergnolle**, directrice de l'Institut de recherche en santé digestive (IRSD) de Toulouse et lauréate du prix Recherche Inserm 2018. *Il assure aussi des fonctions digestives en facilitant l'absorption de certains nutriments et en dégradant des sucres complexes grâce à des enzymes dont le corps humain ne dispose pas. Par ailleurs, les bactéries de l'intestin participent à la synthèse de certaines vitamines et produisent des composés, les métabolites bactériens, indispensables au fonctionnement de notre organisme.* » C'est le cas du butyrate, un acide gras à chaîne courte produit par certaines bactéries à partir des fibres alimentaires, qui sert notamment de carburant aux cellules de la paroi intestinale. Les micro-organismes présents dans notre intestin ne sont donc pas nécessairement nocifs pour notre santé. Bien au contraire ! En échange du gîte et du couvert, ces communautés de microbes nous rendent bien des services.

Bien que l'influence bénéfique du microbiote intestinal sur notre santé soit suspectée depuis le début du XX^{e} siècle, son étude a véritablement pris de l'ampleur dans les années 2000 avec l'essor de la métagénomique, une technique de séquençage de l'ADN qui permet d'analyser plusieurs espèces de micro-organismes simultanément. Plusieurs projets internationaux comme MetaHIT, piloté par l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) entre 2008 et 2012, se sont attachés à analyser par séquençage à haut débit⁘ le contenu génétique des selles de milliers d'individus. « *Plusieurs millions de gènes bactériens ont ainsi été identifiés,* rappelle **Karine Clément**, directrice de l'unité Nutriomique de Sorbonne Université à Paris. *Le méta-*

↓ Cellule intestinale de type endocrine. Les grains de sécrétion (noir) contiennent la sérotonine, une substance chimique responsable de la contraction du muscle lisse. Le noyau de la cellule (vert) est en bas.



© S. Gschmeissner/SPL/Phanie

⁘ **Séquençage à haut débit.** Technique qui permet de déterminer de façon rapide l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné

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

Karine Clément : unité 1269 Inserm/Sorbonne Université, Nutrition et obésités : approches systémiques (Nutriomique)

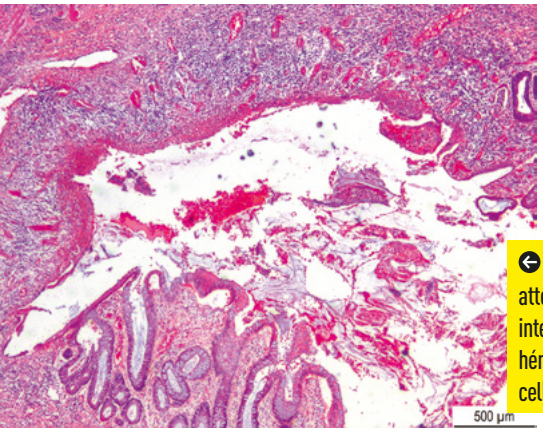
génome bactérien serait au moins 150 fois plus vaste que le génome humain, qui contient "seulement" 23 000 gènes. » Ces travaux sur le microbiote fécal, qui ne reflètent en réalité qu'une partie des micro-organismes vivant dans notre tube digestif, ont aussi mis en évidence un fait fascinant : chaque personne peut héberger plusieurs centaines d'espèces de bactéries différentes. Ainsi, le microbiote représente un écosystème complexe qui est éminemment spécifique de son hôte, un peu comme une empreinte digitale microbienne. À l'image des écosystèmes de notre environnement, celui qui se cache dans nos intestins demeure toutefois fragile : la symbiose entre l'hôte et ses microbes peut être rompue. Des déséquilibres du microbiote intestinal avec une perte de diversité microbienne sont en effet observés dans de nombreuses maladies.

> « On observe un effondrement de la diversité du microbiote chez 75 % des patients dont l'indice de masse corporelle, est supérieur à 35 »

Une flore intestinale déséquilibrée

Les MICI (se prononce [miki]) sont deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. « *Elles sont dues à une inflammation inappropriée du tube digestif* », explique **Harry Sokol**, gastro-entérologue à l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Ces affections chroniques se manifestent par des poussées inflammatoires, associées à des douleurs abdominales et à des diarrhées, qui peuvent nécessiter une hospitalisation. « *Nos travaux ont mis en évidence, chez certains patients, une diminution de* Faecalibacterium prausnitzii, *une espèce de bactérie qui possède des effets anti-inflammatoires dans l'intestin. Il existe d'ailleurs une corrélation négative entre l'abondance de cette souche bactérienne et la gravité de la maladie.* » Les levures sont aussi concernées. L'équipe d'Harry Sokol a en effet montré une présence plus faible de *Saccharomyces cerevisiae*, la levure du boulanger aux propriétés anti-inflammatoires, chez les patients atteints de MICI par rapport à des sujets sains. Quant à *Candida albicans*, qui a des effets pro-inflammatoires, elle y est plus abondante. Ce genre de déséquilibre entre espèces pro- et anti-inflammatoires est caractéristique des altérations du microbiote, appelées « dysbioses », observées dans les MICI, mais aussi dans de nombreuses autres pathologies : les allergies, l'obésité, le diabète on encore, mais dans une moindre mesure, les maladies cardiovasculaires. « *Dans une étude sur l'obésité sévère, nous avons observé un effondrement de la diversité du microbiote chez 75 % des patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 35* », étaye Karine Clément, qui est également médecin à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et professeure de nutrition à Sorbonne Université. Là aussi, cette perte de diversité est associée à une aggravation des symptômes. « *Les patients obèses qui présentent des dysbioses majeures prennent du poids plus rapidement et sont plus sujets au diabète* », poursuit la chercheuse.

Pour déterminer l'impact de ces dysbioses sur la santé, des expériences de transfert de microbiote intestinal ont été conduites chez la souris à partir des années 2000. Les pionniers dans ce domaine sont sans doute les scientifiques de l'équipe de Jeffrey Gordon, de la Washington University de Saint-Louis dans le Missouri, aux États-Unis. « *Leurs travaux ont bouleversé la recherche en nutrition* », se rappelle Karine Clément. Ces chercheurs ont travaillé avec des souris axéniques, c'est-à-dire exemptes de germes, et donc de microbiote, car elles sont élevées dans un environnement stérile. « *Ces souris mangent plus, de l'ordre de 30 %, que leurs congénères pourvues d'un microbiote, mais grossissent moins – et cela malgré une alimentation riche en graisse,* raconte la chercheuse. *Or, lorsqu'un microbiote intestinal de souris obèse ou svelte leur est transféré, les souris grossissent beaucoup plus vite dans le premier cas que dans le second.* » Ce type d'expérience a été reproduit avec des microbiotes humains, pour des résultats similaires. Outre l'idée selon laquelle les symptômes de l'obésité, une maladie considérée comme non transmissible,



©Inserm/Céline Deraison

Coupe histologique du côlon d'un patient atteint de la maladie de Crohn. L'épithélium intestinal est très érodé, une importante hémorragie ainsi qu'une infiltration massive de cellules inflammatoires apparaissent.

©BBVA Foundation

Jeffrey Gordon, de la Washington University School of Medicine aux États-Unis, et son équipe ont mis en avant le rôle capital de la flore intestinale dans l'obésité.

Harry Sokol : unité 938 Inserm/Sorbonne Université/APHP, Centre de recherche Saint-Antoine

H. Sokol *et al. PNAS*, 20 octobre 2008 ; doi : 10.1073/pnas.0804812105

H. Sokol *et al. Gut*, 3 février 2016 ; doi : 10.1136/gutjnl-2015-310746

J. Aron-Wisnewsky *et al. Gut*, 13 juin 2018 ; doi : 10.1136/gutjnl-2018-316103

P. J. Turnbaugh *et al. Nature*, 21 décembre 2006 ; doi : 10.1038/nature05414

V. K. Ridaura *et al. Science*, 6 septembre 2013 ; doi : 10.1126/science.1241214

Métacardis, ou le rôle du microbiote dans les maladies cardio-métaboliques

Obésité, diabète, maladies coronariennes… Ces pathologies ont au moins un point commun : une altération du microbiote. C'est pour mieux comprendre le rôle des déséquilibres de la flore intestinale dans les maladies cardio-métaboliques que le projet Métacardis a été lancé en 2012. Piloté par l'Inserm, il a regroupé 14 équipes européennes dans six pays. « *Pendant six ans, nous avons récolté des données sur le microbiote de 2 000 patients, à différents stades de leur maladie* », explique Karine Clément, coordinatrice du projet. Outre le lien entre le propionate d'imidazole et le diabète, la cohorte a permis d'identifier des dysfonctionnements du système immunitaire causés par l'inflammation chronique observée dans l'obésité. Métacardis a également mis en évidence un effet intéressant des statines, un médicament fréquemment utilisé pour réguler le taux de cholestérol, sur le microbiote. « *Les personnes qui souffrent d'obésité sévère présentent généralement une flore intestinale enrichie en certaines espèces de bactéries, les bactéroïdes. Or, ceux qui prennent des statines affichent un profil bactérien plus proche de celui des individus sains. Ces résultats suggèrent que ce médicament affecte positivement le microbiote de ces patients.* »

M. Monteiro-Sepulveda *et al. Cell Metab.*, 18 juin 2015 ; doi : 10.1016/j.cmet.2015.05.020

S. Vieira-Silva *et al. Nature*, 6 mai 2020 ; doi : 10.1038/s41586-020-2269-x

puisse être transférés, ces travaux révèlent aussi comment une dysbiose peut affecter notre métabolisme de façon globale. Les chercheurs de l'équipe de Jeffrey Gordon ont en effet montré que le microbiote des souris obèses est plus efficace pour extraire l'énergie contenue dans les aliments, les fameuses calories, que celui des souris de poids normal. Cela expliquerait en partie pourquoi les personnes obèses accumulent plus facilement les graisses : les cellules adipeuses servent en effet à stocker le trop plein d'énergie reçu. « *La dysbiose déséquilibre certaines fonctions métaboliques assurées par les bactéries, qui peuvent, à leur tour, affecter tout notre organisme* », ajoute Karine Clément. En effet, les métabolites bactériens n'ont pas seulement des effets sur l'intestin, mais aussi sur d'autres organes et tissus, après être passés dans le sang. C'est le cas par exemple du propionate d'imidazole. « *En collaboration avec l'équipe suédoise de Fredrik Bäckhed, nous avons confirmé que l'altération du microbiote de personnes prédiabétiques et diabétiques de type 2 se traduit par une augmentation du taux de ce métabolite dans le sang.* » Or, le propionate d'imidazole affecte nos cellules, celles du foie notamment, en augmentant leur résistance à l'insuline. Cette hormone du pancréas ne peut alors plus assurer la régulation de la glycémie chez ces patients. Par ailleurs, ces travaux fondés sur des données de la cohorte Métacardis (voir encadré ci-contre) ont montré que la concentration en propionate d'imidazole était plus élevé dans le sang de personnes dont l'alimentation était la plus déséquilibrée.

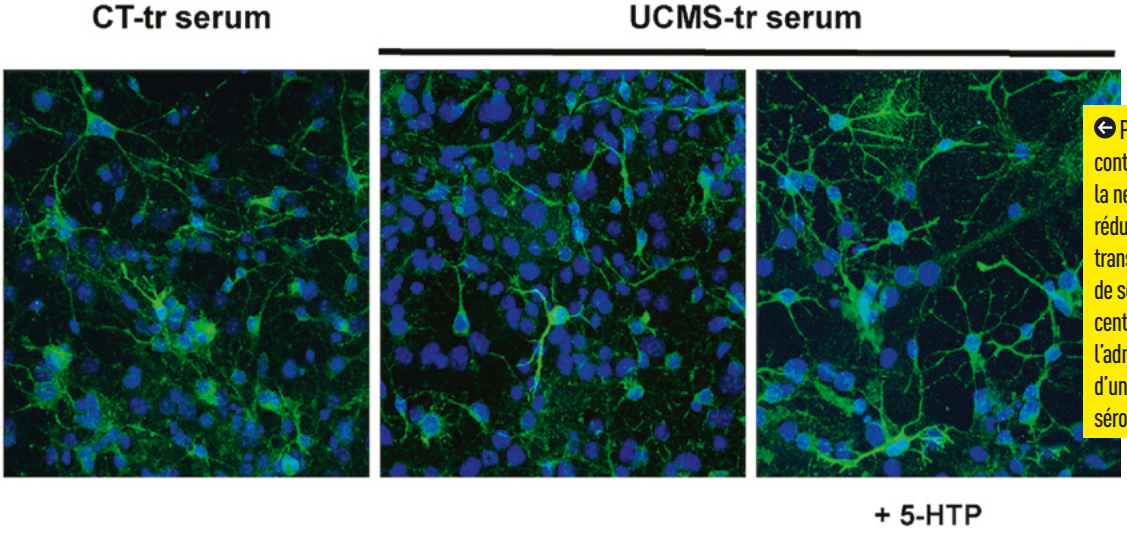
Le cerveau aussi est touché

Les microbes qui vivent au cœur de nos entrailles peuvent avoir un effet bien au-delà de la sphère digestive. Plusieurs travaux ont établi l'influence du microbiote intestinal, et des métabolites qu'il produit, sur notre cerveau, et en particulier sur la régulation de nos humeurs et le développement de troubles de la santé mentale, tels que la dépression. C'est ce qu'ont établi les équipes du neurobiologiste **Pierre-Marie Lledo** et de l'immunologiste **Gérard Eberl** à l'institut Pasteur. Grâce à des modèles expérimentaux du stress, les chercheurs ont montré que le microbiote de souris stressées est altéré, et que le transfert de cette flore intestinal appauvrie induit des

Pierre-Marie Lledo : unité Perception et mémoire, Institut Pasteur

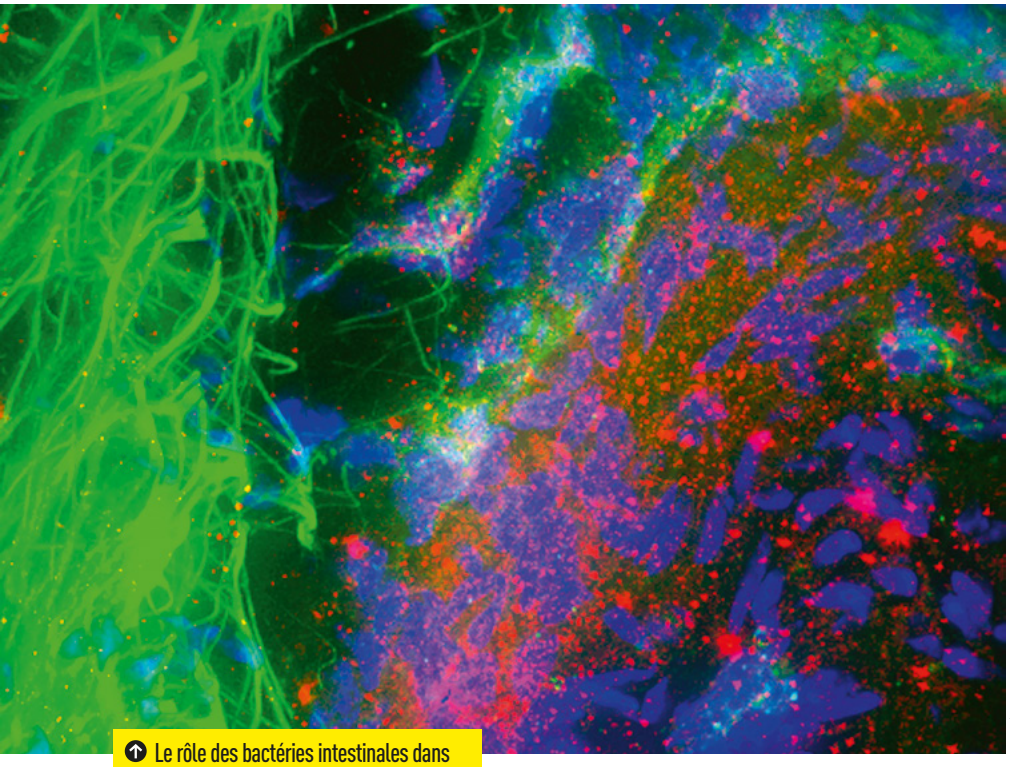
Gérard Eberl : unité 1224 Inserm/Institut Pasteur, Microenvironnement et immunité

A. Molinaro *et al. Nat Commun.*, 18 novembre 2020 ; doi : 10.1038/s41467-020-19589-w



Par rapport au cas contrôle (à gauche), la neurogenèse est réduite à cause du transfert de microbiote de souris stressée (au centre) et rétablie par l'administration orale d'un précurseur de la sérotonine (à droite).

© Inserm/Institut Pasteur



© SPL/Phanie

Le rôle des bactéries intestinales dans la maladie de Parkinson est à l'étude (ici, coupe transversale d'un cerveau affecté par la maladie : les noyaux des neurones sont en bleu, la protéine F-actine en vert et la protéine alpha-synucléine en rouge).

comportements anxieux et dépressifs chez des souris saines. La raison ? « *Le microbiote des souris stressés altère la production de sérotonine, une hormone impliquée dans le contrôle des émotions comme l'anxiété,* explique Gérard Eberl. *Par ailleurs, leur microbiote empêche une absorption efficace de l'acide arachidonique. Or, cet acide gras à chaîne longue de type oméga 6 présent dans les aliments est un précurseur essentiel de nombreux composés actifs biologiquement comme les cannabinoïdes endogènes.* » Ces molécules, qui se fixent sur les mêmes récepteurs cellulaires que le THC, la substance active du cannabis, jouent un rôle important dans la création de nouveaux neurones dans l'hippocampe, une région du cerveau impliquée dans la formation des souvenirs, mais aussi des émotions. La moindre assimilation d'acide arachidonique par le microbiote occasionne un effondrement du niveau d'endocannabinoïdes dans le sang et le cerveau. *In fine*, la neurogénèse dans l'hippocampe est altérée – un phénomène associé au développement de symptômes dépressifs. « *Nous avons toutefois réussi à restaurer la production de neurones et à corriger ces troubles dépressifs chez la souris en leur administrant oralement de l'acide arachidonique* », ajoute le chercheur.

Microbiote et Parkinson, le couple infernal

Le microbiote joue aussi un rôle dans d'autres pathologies qui touchent le cerveau, telles que la schizophrénie, les troubles du spectre autistique ou encore la maladie de Parkinson. D'ailleurs, nombre des patients concernés présentent également des troubles digestifs. « *Une majorité des enfants autistes sont constipés et/ou souffrent de reflux gastro-œsophagien,* confirme **Michel Neunlist**, spécialiste de neuro-gastroentérologie à l'Institut des maladies de l'appareil digestif du CHU de Nantes. *Dans le cas de Parkinson, la constipation survient même avant la détérioration des capacités motrices caractéristiques de la maladie, comme la lenteur des mouvements et les tremblements.* » Certains chercheurs plaident d'ailleurs pour une théorie audacieuse : l'origine digestive de la maladie de Parkinson. « *Selon cette hypothèse, le microbiote favoriserait la conformation pathologique d'une protéine, l'alpha-synucléine, qui s'agrègerait alors dans les neurones des patients et provoquerait leur dégénérescence, en commençant par le système nerveux entérique. La protéine pathologique atteindrait ensuite le système nerveux central, véhiculée par le nerf vague.* » Un large faisceau de preuves va désormais dans le sens de cette hypothèse. « *Chez les patients, on retrouve ce que nous avons baptisé des "atteintes miroirs" : les neurones des systèmes nerveux central et entérique présentent les mêmes lésions, à savoir des agrégats d'alpha-synucléine appelés "corps de Lewy". Par ailleurs, des études observationnelles rapportent une diminution du risque de développer la maladie après une vagotomie tronculaire, une opération qui consiste à sectionner entièrement le nerf vague.* »
C'est précisément ce que montrent les travaux du Karolinska Institut de Stockholm qui, en se fondant sur des données des registres nationaux suédois, estime que le risque de maladie de Parkinson est réduit de 40 % chez les personnes qui ont subi une vagotomie tronculaire. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'y a pas encore de consensus sur le rôle de la dysbiose dans la maladie de Parkinson. Est-elle un élément déclencheur de la dégénérescence neuronale, ou seulement un accélérateur ?

L'œuf ou la poule

En effet, qui était là en premier ? C'est une interrogation récurrente pour toutes les maladies chroniques où des altérations du microbiote ont été mises en évidence. Les déséquilibres entre les micro-organismes et leur hôte sont-ils une cause ou une conséquence de ces maladies ? La question est légitime car l'origine de ces troubles du métabolisme et inflammatoires n'a toujours pas été clairement élucidée. Il existe bien des gènes impliqués mais ceux-ci augmentent seulement le risque de développer une maladie et ne sont pas suffisants pour la déclencher. De manière intéressante, nombre de ces gènes de prédisposition sont associés au système immunitaire et à ses interactions avec les micro-organismes. C'est par exemple le cas du gène *NOD2*

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

E. Siopi *et al. Cell Rep.*, 17 mars 2020 ; doi : 10.1016/j.celrep.2020.02.099

G. Chevalier *et al. Nat Commun.*, 11 décembre 2020 ; doi : 10.1038/s41467-020-19931-2

B. Liu *et al. Neurology*, 26 avril 2017 ; doi : 10.1212/WNL.0000000000003961

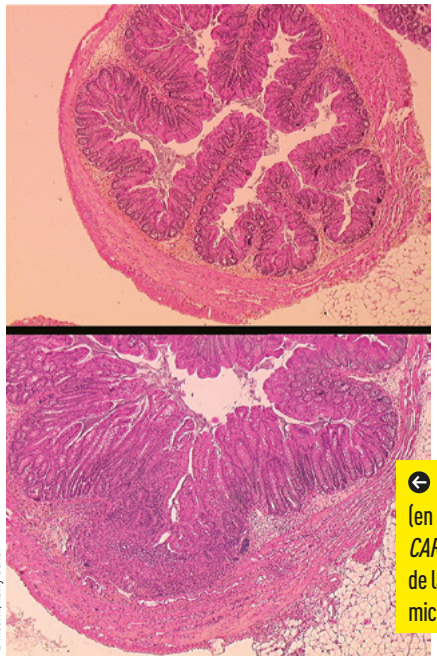
(aussi appelé *CARD15*) qui code pour des récepteurs qui permettent à nos cellules de reconnaître les bactéries et d'initier une réponse immunitaire. Certaines mutations de *NOD2* augmentent ainsi de 40 % le risque de développer la maladie de Crohn. Autre exemple avec *CARD9*, lui aussi un gène de susceptibilité aux MICI. « *Grâce à des modèles expérimentaux, nous avons montré que son absence induit un dysfonctionnement du système immunitaire, qui réduit fortement la capacité du microbiote à métaboliser le tryptophane* », explique Harry Sokol. Or cet acide aminé essentiel, dont les apports sont seulement assurés par l'alimentation, est un précurseur des dérivés indoles, des molécules notamment impliquées dans la réparation de la barrière intestinale. Pour confirmer l'impact de ce gène chez l'humain, son équipe a conduit des analyses de microbiote de patients atteints de MICI et constaté une altération particulièrement sévère de la production des composés indoles chez les malades qui présentent un gène *CARD9* muté. La boucle est bouclée. « *Ces travaux confirment que nos gènes peuvent aussi influencer le fonctionnement du microbiote, qui en retour va avoir des effets sur nos cellules.* »

©Adobe Stock

Les perturbations du microbiote intestinal induites par l'antibiothérapie chez l'enfant sont aujourd'hui bien documentées.

Des maux symptomatiques de notre société moderne

Outre notre patrimoine génétique, notre environnement et notre mode de vie jouent de toute évidence un rôle important dans l'apparition des maladies chroniques, qui sont surreprésentées dans les pays industrialisés. De fait, elles progressent rapidement dans le reste du monde au fur et à mesure que les pays se développent et que leur population adopte un style de vie plus occidentalisé. Selon l'Organisation mondiale de la santé, les cas d'obésité ont ainsi triplé à l'échelle de la planète depuis 1975, et le nombre de personnes atteintes de diabète, en majorité de type 2, a été multiplié par quatre depuis 1980. Les MICI ne sont pas en reste. Des données canadiennes et écossaises indiquent que leur prévalence dans ces pays serait passée de 0,5 % en 2010 à 0,75 % en 2020, et pourrait atteindre 1 % en 2030. En France, le registre Epimad recueille les cas de quatre départements septentrionaux (le Nord, le Pas-de-Calais, la Somme et la Seine-Maritime) depuis la fin des années 1980. « *Epimad est le plus grand registre de MICI au monde avec environ 23 000 cas avérés*, explique **Hélène Sarter**, épidémiologiste du CHU de Lille et co-responsable du registre. *C'est un outil unique pour évaluer l'incidence de ces maladies et leur évolution dans le temps et l'espace.* » Les données issues d'Epimad révèlent qu'en moyenne, le nombre de nouveaux cas de rectocolite hémorragique est resté relativement stable dans ces départements mais que l'incidence de la maladie de Crohn a augmenté de 43 % entre 1988 et 2014. Pour autant, il existe de fortes disparités, notamment en fonction de l'âge. « *Nous avons observé une très forte hausse des nouveaux cas de MICI chez les enfants de 10 à 16 ans, avec une augmentation de l'incidence de 126 % pour la maladie de Crohn et de 156 % pour la rectocolite hémorragique entre 1988 et 2011* », précise **Dominique Turck**, pédiatre au CHU de Lille et co-responsable d'Epimad. Cette nette progression pourrait en partie être causée par la prescription répétée, pendant la petite



©Inserm/Harry Sokol

Coupe de côlon de souris ayant reçu un microbiote normal (en haut), ou un microbiote de souris déficiente pour le gène *CARD9* (en bas), après induction d'une colite. La sévérité de la colite est supérieure chez les rongeurs ayant reçu le microbiote de souris déficientes pour *CARD9*.

Hélène Sarter, Dominique Turck : unité 1286 Inserm/Université de Lille/CHU Lille, Institut de recherche translationnelle sur l'inflammation (Infinite)

B. Lamas *et al. Nature Med.*, juin 2016 ; doi : 10.1038/nm.4102

S. Cowrad *et al. Gastroenterology*, avril 2019 ; doi : 0.1053/j.gastro.2019.01.002

G.-R. Jones *et al. Gut*, novembre 2019 ; doi : 10.1136/gutjnl-2019-318936

S. Ghione *et al. Am. J. Gastroenterol.*, février 2018 ; doi : 10.1038/ajg.2017.228

C. Gower-Rousseau *et al. Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2019 ; 13 : 228-36

enfance, d'antibiothérapies qui affecteraient durablement l'équilibre du microbiote. « *C'est une des hypothèses retenues, le nord de la France étant un gros consommateur d'antibiotiques,* déclare le pédiatre, *mais le changement de mode de vie des adolescents, notamment leur alimentation, pourrait aussi avoir une influence importante.* »

Au cœur de cette jungle d'hypothèses, un consensus se dessine néanmoins pour expliquer la genèse de ces maladies chroniques : c'est probablement l'interaction entre facteurs environnementaux – alimentation, prise de médicaments, hygiène de vie en général ou encore pollution – et facteurs génétiques qui modifie la composition du microbiote dans un premier temps, et provoque une inflammation dans l'intestin. Certaines périodes de la vie, la petite enfance ou la puberté par exemple, sont probablement plus propices à ces dérèglements. Une fois le microbiote altéré, celui-ci n'assure plus complètement certaines de ses fonctions bénéfiques pour l'organisme, et à l'inverse, accentue certains effets délétères sur celui-ci. Le dialogue entre le microbiote et son hôte est alors rompu. Dans le temps, ces effets vont se conjuguer et aggraver l'inflammation, qui à son tour contribuera à la défaillance de la barrière intestinale et du système immunitaire. Il se met alors en place un cercle vicieux, une causalité circulaire, qui aboutit à la chronicisation de l'inflammation et au développement de maladies inflammatoires et/ou métaboliques. Pour espérer les soigner, il faut non seulement agir sur la biologie de l'hôte, mais aussi sur le microbiote – pour qu'il retrouve un équilibre bénéfique à l'organisme.

Un microbiote flambant neuf

Plusieurs moyens existent pour modifier notre flore intestinale. Une approche radicale est la transplantation de microbiote fécal (TMF). Son principe consiste à administrer dans le tube digestif de patients une préparation obtenue à partir de selles d'individus sains. « *Ce traitement n'est officiellement autorisé que dans la colite récidivante à* Clostridioides difficile, explique Harry Sokol, responsable du Centre de transplantation fécale de l'AP-HP à l'hôpital Saint-Antoine. *L'infection causée par cette bactérie est alors maîtrisée dans 80 à 90 % des cas.* » Ce type original de greffe suscite actuellement des espoirs pour le traitement d'autres maladies. Quelques améliorations ont été observées suite à une TMF chez des patients obèses ou autistes, mais ces résultats demandent à être validés par des essais cliniques rigoureux. Dans les MICI, le bilan est encourageant sans être aussi impressionnant que dans l'infection à *C. difficile*. Pour la rectocolite hémorragique par exemple, une rémission n'est observée que dans 20 à 30 % des cas. « *Mais le but de ces essais était de stopper la poussée inflammatoire causée par la maladie. La greffe fécale est probablement plus efficace en phase de rémission, lorsque l'inflammation est déjà maîtrisée* », avance le gastro-entérologue. Dans un essai clinique portant sur 17 patients, l'équipe de l'hôpital Saint-Antoine a obtenu des résultats positifs dans la maladie de Crohn. « *Nous avons d'abord calmé l'inflammation grâce à des anti-inflammatoires avant de réaliser la greffe fécale,* précise Harry Sokol. *Cela a permis de maintenir la rémission plus longtemps chez les patients qui ont bénéficié d'une TMF par rapport au groupe témoin.* » Pour autant, la greffe fécale n'est sans doute pas une solution miracle. « *Ce traitement est complexe, variable et pas totalement dénué de risque. Il doit donc être encadré médicalement car la transmission d'infections bactériennes et/ou de parasites est possible* », poursuit le médecin. Les méthodes de transplantation fécale que l'on peut trouver sur Internet sont donc à proscrire. Aux États-Unis, une personne est par ailleurs morte à la suite de la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques, malgré un encadrement médical.

> « La greffe fécale n'est officiellement autorisée que dans la colite récidivante à *Clostridioides difficile.* L'infection causée par cette bactérie est alors maîtrisée dans 80 à 90 % des cas »

Des bactéries au petit déjeuner

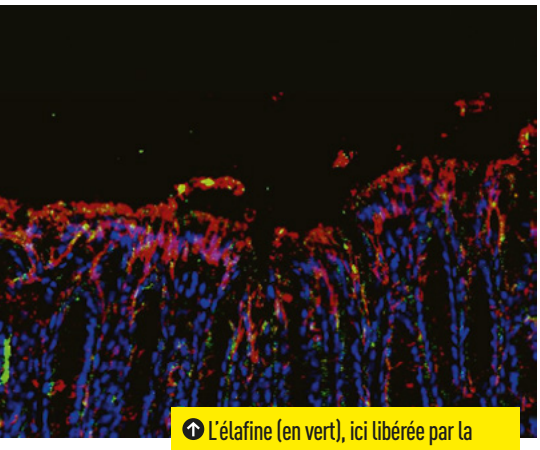
Les probiotiques représentent un moyen plus simple d'améliorer la diversité du microbiote. Selon la dénomination officielle, ce sont des micro-organismes vivants qui présentent des bénéfices avérés sur notre santé lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante. On en trouve de toute sorte, généralement sous forme de gélules, dans la plupart des pharmacies. Mais très peu d'études cliniques sérieuses ont été conduites pour vérifier leur efficacité et leur sécurité. Parmi ceux dont l'effet bénéfique est établi, la levure *Saccharomyces boulardii* et la bactérie *Lactobacillus rhamnosus GG*. Ces probiotiques permettent de diminuer l'intensité et la durée de diarrhées, notamment celles qui sont consécutives à la prise d'antibiotiques. Mais les dernières découvertes sur le microbiote ont mis en évidence de nombreuses bactéries intestinales au potentiel intéressant pour améliorer la santé de patients atteints de maladies diverses et variées comme les MICI, l'obésité ou encore la dépression. Un de ces microbes s'appelle *Lactobacillus plantarum*. Selon les travaux de l'équipe de Gérard Eberl sur des modèles expérimentaux, ce « psychobiotique » améliore l'absorption par le microbiote de l'acide arachidonique provenant de l'alimentation, et pourrait en conséquence atténuer des symptômes dépressifs.

Préparation du microbiote fécal d'un donneur sain destiné à une transplantation dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer sa flore intestinale

©AP-HP St Antoine-Garo/Phanie

H. Sokol *et al. Hepato-Gastro Oncol. Dig.*, avril 2015 ; doi : 10.1684/hpg.2015.1141

H. Sokol *et al. Microbiome*, 3 février 2020 ; doi : 10.1186/s40168-020-0792-5



© Inserm/Jean-Paul Motta/Céline Deraison /Nathalie Vergnolle

L'élafine (en vert), ici libérée par la bactérie recombinante à la surface du côlon d'une souris traitée, semble avoir des effets protecteurs contre les MICI.

Quant à la bactérie *Hafnia alvei 4597*, elle a déjà confirmé sa capacité à renforcer le sentiment de rassasiement de personnes en surpoids lors d'une étude clinique randomisée∷ de trois mois. « *Ce ferment lactique naturellement présent dans le tractus gastro-intestinal produit une protéine, la peptidase B caséinolytique ou CLBP, qui mime l'effet satiétogène d'une hormone, l'α-MSH, impliquée dans la régulation de l'appétit* *, explique **Pierre Déchelotte**, chef du service Nutrition du CHU de Rouen et responsable du laboratoire Nutrition, inflammation et dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau. *Une supplémentation en* Hafnia alvei 4597 *permet alors de réduire en douceur la quantité d'aliments ingérés, sans frustration.* » L'étude clinique s'est intéressée à 229 personnes en surpoids qui ont suivi un régime hypocalorique modéré, associé ou non à la prise de cette bactérie sous forme de gélule. À 12 semaines, la proportion de sujets qui ont perdu au moins 3 % de leur poids corporel était significativement plus importante dans le groupe *Hafnia alvei 4597* que dans le groupe placebo. « *Ces personnes ont aussi vu des effets positifs sur leur taux de cholestérol et leur glycémie* », se réjouit le médecin. Outre ces microbes naturels, certaines bactéries sont génétiquement modifiées pour produire des protéines qui font défaut dans certaines maladies de l'intestin. C'est le cas de l'élafine, une protéine qui inhibe spécifiquement des élastases, des enzymes impliquées dans la digestion, mais également très actives lors d'inflammations. « *Si l'élafine n'est pas produite en quantité suffisante, les élastases augmentent la perméabilité de la barrière intestinale, ce qui active le système immunitaire et provoque une inflammation* », explique Nathalie Vergnolle. C'est exactement ce qui se passe chez les patients atteints de MICI et les intolérants au gluten. « *Pour freiner l'action de ces enzymes, nous avons modifié, en collaboration avec INRAE et l'institut Pasteur, des bactéries lactiques pour qu'elles produisent de l'élafine.* » Des résultats chez la souris

* *Voir S&S* n° 32, Entreprendre « Troubles alimentaires : des bactéries pour réguler notre appétit », p. 40-41

∷ **Étude clinique randomisée.** Les sujets recevant un certain traitement sont choisis au hasard afin d'éviter les biais de sélection.

Pierre Déchelotte : unité 1073 Inserm/Université de Rouen/CHU Rouen

P. Déchelotte *et al. Nutrients*, 1er juin 2021 ; doi : 10.3390/nu13061902

J.-P. Motta *et al. Sci Transl Med.*, 31 octobre 2012 ; doi : 10.1126/scitranslmed.3004212

Des prébiotiques *in utero*

Respiratoires, cutanées ou alimentaires, les allergies sont causées par des dysfonctionnements du microbiote, des barrières épithéliales comme la peau, les poumons, le tube digestif, et du système immunitaire qui réagit à un composé normalement inoffensif, l'allergène. Intervenir sur le microbiote de la mère à l'aide de prébiotiques pourrait prévenir l'apparition de ces maladies chez l'enfant. Le point avec Marie Bodinier, directrice de recherche INRAE et responsable de l'équipe Allergie de l'unité Biopolymères Interactions Assemblages de Nantes.

Les prébiotiques ont-ils des effets positifs sur les allergies ?

Marie Bodinier : Les études disponibles à ce jour ne sont pas concluantes à ce sujet. Les prébiotiques ont probablement été administrés trop tard. Il a notamment été montré que le microbiote des nourrissons allergiques, au lait de vache par exemple, était ainsi altéré dès le premier mois. D'où l'idée d'agir en amont, chez la femme enceinte.

Quelles données scientifiques justifient cette hypothèse ?

M. B. : Plusieurs travaux de recherche ont suggéré que le microbiote intestinal de la mère pourrait jouer un rôle déterminant dans la prévention de l'allergie chez l'enfant. Dans notre laboratoire, nous avons ainsi prouvé qu'une supplémentation en fibres prébiotiques – des ingrédients non digestibles fermentés par les bactéries intestinales – à des souris pendant la gestation, ou associée à la lactation, protège leur descendance des allergies alimentaires.

Comment valider cette hypothèse ?

M. B. : Avec Sébastien Barbarot, professeur en dermatologie au CHU de Nantes, nous avons mis en place une étude randomisée en double aveugle appelée Pregrall. À ce jour, 346 femmes enceintes avec des antécédents d'allergies ont été recrutées. À partir de vingt semaines d'aménorrhée et jusqu'à l'accouchement, celles-ci prendront un complément alimentaire constitué soit de prébiotiques, des galacto-oligosaccharides et de l'inuline, soit un placebo. Les enfants seront alors suivis pendant un an pour déterminer s'ils ont développé des allergies ou non. Rendez-vous en 2023 pour les premiers résultats.

G. Bouchaud *et al. Allergy*, 26 octobre 2015 ; doi : 10.1111/all.12777

C. Cabridain *et al. BMJ Open*, 20 avril 2019 ; doi : 10.1136/bmjopen-2018-024974

© Sylvia Maria/Com. INRAE Angers-Nantes

Marie Bodinier, spécialiste des allergies de l'enfant

© Y Furman/Adobe Stock

Une alimentation riche en fibres stimule la diversité des bactéries présentes dans le microbiote intestinal.

sont prometteurs. Une étude clinique est en cours de préparation pour valider le potentiel thérapeutique de ces bactéries recombinantes dans les MICI.

Quid de l'alimentation ?

Et si le moyen le plus simple d'améliorer son microbiote était de changer d'alimentation ? Plusieurs travaux révèlent que des interventions diététiques peuvent augmenter la diversité de notre flore intestinale. C'est notamment le cas chez les personnes qui peinent à contrôler leur poids, comme le montre une étude clinique mise en place par Karine Clément. « *Nous avons évalué l'impact d'un régime de six semaines de restriction énergétique riche en fibres et en protéines, suivi de six semaines de stabilisation, sur le microbiote de 49 personnes obèses ou en surpoids. Au terme de cette courte étude, nous avons observé une augmentation d'environ 30 % de la richesse bactérienne, en particulier chez les personnes dont la flore intestinale était très appauvrie. Leurs paramètres biologiques, comme le taux de triglycérides circulants ou la résistance à l'insuline, se sont aussi améliorés.* » De manière générale, limiter les apports en graisses animales et en sucres, qui favorisent des populations bactériennes pro-inflammatoires, et augmenter la consommation de fibres alimentaires est bon pour notre microbiote. Les fibres sont en effet des prébiotiques, c'est-à-dire des molécules dont se nourrissent les micro-organismes vivants bénéfiques qui résident dans notre intestin. Ces derniers – bactéries et levures aussi appelés probiotiques – ont des effets bénéfiques sur notre intestin. Les fibres contribuent donc à l'équilibre du microbiote, qui s'en nourrit, et produit en échange des métabolites importants pour notre organisme, tels les acides gras à chaîne courte. Pour autant, les Français ne consomment pas assez de fibres selon l'étude INCA3 menée entre 2014 et 2015 auprès de plus 5 800 personnes par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), qui recommande un apport quotidien de 30 grammes.

Éviter les additifs alimentaires

Selon cette étude, nous nous régalons aussi d'une trop grande part d'aliments transformés. Outre une quantité importante de sels et de sucres, les plats industriels contiennent divers additifs alimentaires pour améliorer leur goût, leur texture ou encore leur aspect. Nombre de ces additifs, comme les sels nitrités, sont sur la sellette pour leurs possibles effets sur la santé. Employés dans les charcuteries pour augmenter leur durée de conservation et leur donner une couleur rosée, ces sels nitrités augmentent le risque de cancer colorectal, selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Quant au dioxyde de titane, le TiO2 ou E171, un colorant blanc brillant, il est tout bonnement interdit en France dans les produits alimentaires depuis le 1er janvier 2020 à cause de son potentiel cancérigène. D'autres additifs sont par ailleurs suspectés de jouer un rôle dans le développement de nombreuses maladies, telles que les MICI. « *Notre travail expérimental sur les émulsifiants nous a permis d'identifier deux composés aux effets délétères,* déclare **Benoît Chassaing**, chargé de recherche Inserm à l'institut Cochin de Paris. *Le polysorbate 80 ou E433 et la carboxyméthylcellulose ou E466 interagissent directement avec certaines bactéries du microbiote et induisent une inflammation qui se traduit par une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale.* » Une de ces bactéries ciblées par les émulsifiants est d'ailleurs une souche d'*Escherichia coli* appelée AEIC, et généralement associée à la maladie de Crohn. Pour confirmer l'impact des émulsifiants sur l'inflammation intestinale chez l'être humain, des essais cliniques sont en cours.

L'équipe de Benoît Chassaing cherche désormais à identifier quelles autres bactéries ont des effets similaires sur l'intestin en présence de ces émulsifiants, et à vérifier l'innocuité d'autres additifs alimentaires. Il existe en effet plus de 300 additifs autorisés en Europe, dont environ 60 émulsifiants. Mais tous ne sont pas foncièrement mauvais pour la santé. « *Des résultats expérimentaux sur la lécithine de soja, par exemple, suggèrent qu'elle a peu d'impact sur le microbiote* », rassure le chercheur. Autre point sur lequel va travailler son équipe : l'effet cocktail. Il est en effet possible que des interactions entre les

Des bactéries (en rouge) au sein de la couche de mucus (en vert) qui recouvre l'intestin

©Benoît Chassaing

Benoît Chassaing : unité 1016 Inserm/CNRS/Université de Paris

A. Cotillard *et al. Nature*, 29 août 2013 ; doi : 10.1038/nature12480

B. Chassaing *et al. Nature*, 25 février 2015 ; doi : 10.1038/nature14232

E. Viennois *et al. Cell Rep*, 6 octobre 2020 ; doi : 10.1016/j.celrep.2020.108229

S. Naimi *et al. Microbiome*, 22 mars 2021 ; doi : 10.1186/s40168-020-00996-6

© DR

L'histoire des traitements des maladies gastro-intestinales s'accompagne d'un effet de mode. C'est le cas de l'hydrothérapie du côlon, popularisée par le Dr Kellogg (frère du fondateur de la compagnie de céréales) jusqu'à devenir une pratique courante. Ici, dans un sanatorium du Michigan en 1915.

différents additifs – édulcorants, colorants, conservateurs, épaississants, gélifiants – contribuent à l'inflammation intestinale.

Régimes alimentaires : la clé d'une meilleure santé ?

Au vu de tous les messages qui lient l'alimentation et la santé, beaucoup de Français décident de prendre leurs assiettes en main pour prévenir, voire soigner, certaines maladies. Quelques régimes alimentaires ont ainsi fait leurs preuves. C'est le cas du « sans gluten » pour la maladie cœliaque. Affectant près de 1 % de la population, cette pathologie auto-immune est due à une anomalie du système immunitaire, qui réagit de façon inappropriée en présence du gluten, une protéine issue de certaines céréales, le blé notamment. Il en résulte une inflammation de la muqueuse intestinale, qui peut avoir de graves conséquences chez 10 % des patients : ostéoporose, troubles de la croissance, de la reproduction ou neurologiques, voire des atteintes au foie. L'éviction du gluten de l'alimentation permet dans la majorité des cas d'endiguer la maladie. Mais « *ce régime très astreignant et assez coûteux n'a pas encore démontré son utilité pour d'autres indications thérapeutiques* », rappelle Pierre Déchelotte.

Il se peut toutefois qu'il ait des effets bénéfiques pour les personnes qui souffrent du symptôme de l'intestin irritable (SII). Également appelé « colopathie fonctionnelle », ce trouble du transit est lui aussi caractérisé par des crises chroniques de diarrhée et/ou de constipation accompagnées de douleurs abdominales et de ballonnements. Cette maladie altère durablement et profondément la qualité de vie des personnes touchées (voir encadré p. 35). Certaines d'entre elles améliorent leurs symptômes avec un régime sans gluten car, en éliminant cette protéine de leur alimentation, elles réduisent de fait leurs apports en FODMAPs. Cet acronyme *(fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols)* englobe des édulcorants, comme le sorbitol, mais surtout des hydrates de carbone contenus notamment dans les céréales (les fructanes), les fruits (le fructose), des légumes (les galactanes) et certains produits laitiers (le lactose). Ces composés sont difficilement digérés par l'intestin grêle et, en fermentant dans le côlon sous l'action du microbiote, contribuent aux symptômes de la maladie. Les éliminer de l'alimentation peut donc soulager certains malades du SII. Cependant « *un régime sans FODMAPs est très restrictif, dur à suivre et doit donc être encadré par un diététicien*, souligne **Pauline Jouët**, hépato-gastroentérologue à l'hôpital Avicenne de Bobigny. *Et son efficacité pour soulager le SII n'est pas garantie.* » Dans le cadre de ce régime, tous les aliments contenant des FODMAPs sont proscrits pendant quatre à six semaines. En cas de diminution des symptômes, ils sont réintroduits petit à petit pour identifier celui ou ceux qui occasionnent des troubles digestifs. Cette méthode peut aussi être conseillée aux patients atteints de MICI qui présentent des symptômes digestifs persistants en phase de rémission. Mais attention, à long terme elle peut occasionner des déséquilibres du microbiote et des carences.

> « Attention à la mode *healthy* et *detox*, qui dissimule une industrie opportuniste et florissante, et des discours nutritionnels souvent inadaptés »

Autre effet de mode, le régime cétogène. Celui-ci vise à remplacer dans l'alimentation les glucides par des lipides. « *Bien que des protocoles de recherche tentent de valider ce régime pour plusieurs maladies, il n'est à ce jour conseillé que pour les enfants épileptiques réfractaires aux traitements* », indique Pierre Déchelotte. Promu par les sportifs pour augmenter la vitalité, et comme régime minceur pour « sécher » efficacement, il occasionne pourtant des effets indésirables non négligeables : il est très déséquilibré et difficile à suivre avec, là encore, de potentielles conséquences sur le long terme, comme des calculs rénaux et un risque plus élevé d'ostéoporose.

Du sans gluten au crudivorisme en passant par le jeûne, nos habitudes alimentaires ont beaucoup évolué, parfois jusqu'à l'obsession. Mais à l'instar du régime cétogène, « *attention à la mode* healthy *et* detox, *qui dissimule une industrie opportuniste et florissante, et des discours nutritionnels souvent inadaptés*, prévient Pierre Déchelotte. *Certains comportements alimentaires n'ont*

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

P. Jouët. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive*, mai 2016 ; doi : 10.1684/hpg.2016.1301

P. Jouët, N. Morel. *Nutrition clinique et métabolisme*, 11 août 2019 ; doi : 10.1016/j.nupar.2019.05.005

Vivre avec un SII

Jeune retraitée, Annie G. vit avec un syndrome de l'intestin irritable (SII) depuis près de 30 ans. Elle nous raconte comment elle a appréhendé sa maladie et ce qui l'a conduit à s'investir dans l'Association des personnes souffrant de SII, l'APSSII.

Mes premières crises de diarrhée ont commencé après la naissance de mon troisième enfant dans les années 1990. Celles-ci étaient très épisodiques et ne m'ont pas inquiétée. Mon médecin de l'époque pensait à une forme de gastro-entérite. C'est à partir de 2008 que les crises sont devenues plus sérieuses. À cette époque, j'effectuais de nombreux allers-retours les week-ends pour passer du temps avec mon compagnon. Lors des retours de région parisienne, je faisais l'expérience de crises avec des crampes abdominales intenses, qui me faisaient me plier de douleur. Une d'entre elles en particulier m'a marquée, en gare de Versailles, car j'ai dû me cacher dans un wagon. Quelle humiliation ! À cette époque, j'ai consulté un gastro-entérologue qui a diagnostiqué un SII, mais sa prise en charge s'est arrêtée là. Il m'a dit qu'il ne pouvait rien faire pour moi, que c'était dans ma tête. J'ai alors appris à gérer les crises par moi-même avec des anti-diarrhéiques. Mais il me fallait toujours prendre des précautions, repérer les toilettes quand j'allais quelque part, avoir du papier toilette sur moi… Quand une crise survient, on a à peine cinq minutes pour réagir. C'est très dur psychologiquement, cela enlève de la légèreté aux sorties alors que j'aime beaucoup aller au théâtre, en concert ou randonner. Et je ne parle pas de la vie amoureuse. Heureusement, mon nouveau compagnon a toujours été compréhensif.

C'est en faisant des recherches sur Internet que j'ai découvert l'APSSII en 2018. J'ai enfin pu trouver des réponses à mes questions concernant l'origine et les symptômes de cette maladie, notamment grâce au livre *Les raisons de la colère*, de Jean-Marc Sabaté, un des fondateurs de l'association. Je m'y suis vite engagée, car j'ai toujours été attirée par le milieu associatif. Je me suis alors rendu compte que certaines personnes étaient bien plus atteintes que moi. Beaucoup sont démunies, avec une grande souffrance et coupées socialement, d'autant plus depuis la crise de la Covid-19. En tant que relais de ma région pour l'APSSII, je suis à leur écoute. S'ils ont besoin de consulter, il existe tout un réseau de praticiens recommandés par le conseil scientifique de l'association. Pour ma part, je me sens beaucoup mieux depuis ma retraite. Je me considère en rémission malgré quelques spasmes intestinaux, et me sers de mon vécu pour m'engager auprès des autres.

©CNRS/SPL/Phanie

Spasme du côlon (zone rétrécie au centre) causé par le syndrome de l'intestin irritable

pas les vertus qu'ils prônent et peuvent se révéler néfastes pour la santé. » C'est notamment le cas du jeûne. « *La privation à répétition de nourriture occasionne un stress important sur notre organisme avec de possibles conséquences physiques, psychologiques et sociales. Or, aucun bénéfice du jeûne sur la santé n'a été démontré à ce jour, que ce soit au niveau préventif ou thérapeutique.* » En collaboration avec Pascale Ezan de l'université Le Havre Normandie, l'équipe de Pierre Déchelotte s'est par ailleurs intéressée au contenu de menus proposés sur les réseaux sociaux par des influenceurs avec le *hashtag* #unejournéedansmonassiette. « *Nous avons analysés 86 vidéos sur YouTube affichant des éléments visuels et textuels qui s'inspirent du marketing*, précise l'enseignante-chercheuse en sciences humaines et sociales. *La plupart véhicule des idéaux de minceur pour les femmes et de performance physique pour les hommes.* » Mais les menus mis en avant ne comblent pas les besoins énergétiques des personnes visées par ces vidéos, des adolescents et de jeunes adultes. « *Les repas proposés sont hypocaloriques, hypoprotéidiques et présentent des carences en nutriments,* confirme Pierre Déchelotte. *Ces influenceurs préconisent des régimes restrictifs sans les nommer.* » Ce type de discours nutritionnel inadapté et diffusé sans contrôle sur Internet peut avoir des effets néfastes, notamment chez les personnes qui souffrent de troubles chroniques pour lesquels elles ne trouvent pas de solution thérapeutique satisfaisante, ou d'oreille médicale attentive. Avec le risque, au-delà des problèmes de nutrition, de développer des troubles du comportement alimentaire comme l'anorexie ou la boulimie.

L'alimentation peut donc être à la fois notre meilleure alliée, mais aussi un danger pour notre santé. Finalement, pour la plupart des individus, un régime varié et équilibré associé à une activité physique régulière et à un sommeil de qualité (tout en s'abstenant de fumer et en limitant l'alcool) suffit à maintenir en forme notre microbiote et notre organisme. Toutefois, l'accès à une alimentation de qualité et à une hygiène de vie saine ne va pas de soi, notamment pour les populations les plus défavorisées. Le microbiote est donc non seulement un reflet de notre patrimoine génétique et de notre alimentation, mais aussi de certaines inégalités socio-économiques. Il faudra les combattre pour espérer enrayer l'augmentation des maladies chroniques liées aux dysfonctionnements de notre ventre.

©Coll. Privée

Tisane proposée aux participants lors d'une cure de jeûne

REPORTAGE

Mia Rozenbaum
Photos : Inserm/François Guénet

TROUBLES DE LA VISION

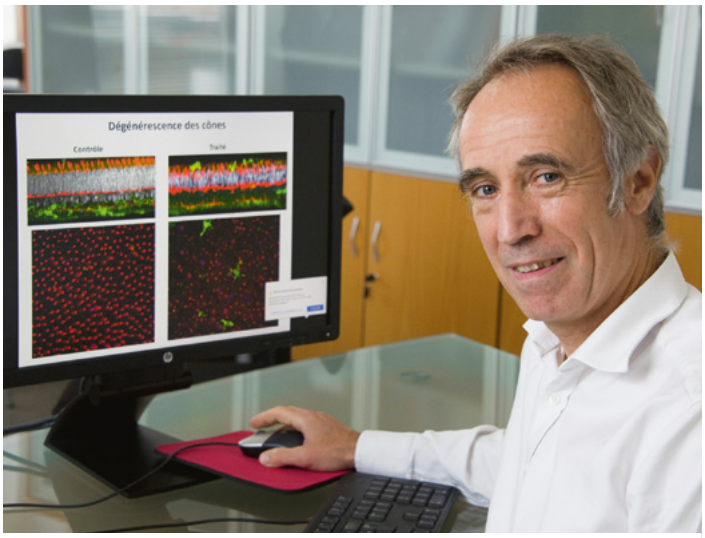
SAUVEZ LA RÉTINE !

En France, 3 personnes sur 4 âgées de plus de 20 ans sont atteintes de troubles de la vision. Ces affections peuvent souvent bénéficier de corrections optiques, mais certaines pathologies de la rétine, plus rares, résistent encore à notre compréhension. Labellisé en 2004, le **centre d'investigation clinique (CIC)** et le **centre de référence des maladies rares (CMR) des Quinze-Vingts** sont devenus une référence dans la prise en charge des maladies génétiques neuro-rétiniennes et de la macula. Un personnel expert incluant médecins, orthoptistes, infirmières et psychologues y offre aux patients en situation d'impasse thérapeutique un suivi détaillé, sur le long terme, de maladies qui s'avèrent souvent très invalidantes au quotidien.

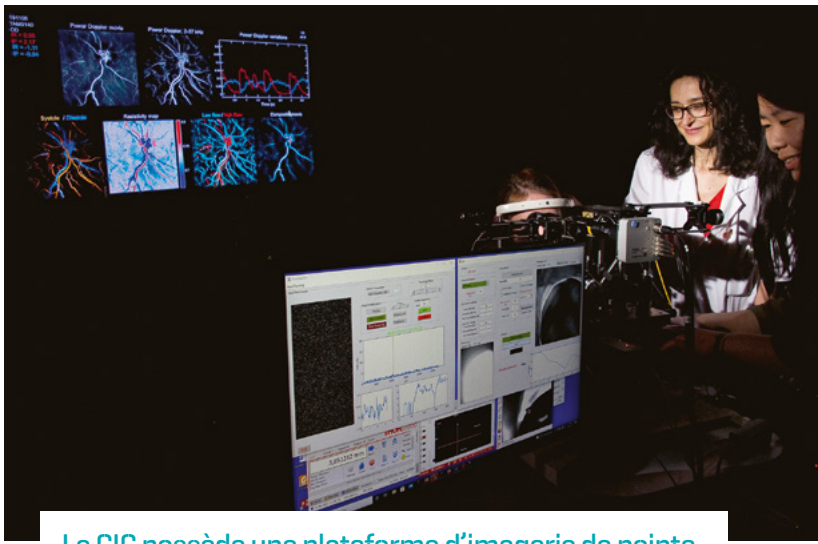
« *Le patient a accès à une palette personnalisée d'examens à très haute résolution qui permettent d'effectuer un diagnostic précis, de définir des biomarqueurs, ou encore d'évaluer l'efficacité d'un traitement* », explique Michel Paques, coordinateur du CIC. Les données obtenues en recherche appliquée nourrissent des questions plus fondamentales, et vice versa. Ici, l'imagerie permet notamment de mettre en évidence des phénomènes biologiques sur le long terme, difficilement observables chez l'animal. Pour l'occasion, on fait intervenir le trinôme médecin-biologiste-physicien, indispensable pour améliorer la connaissance des maladies, la prise en charge des patients et l'innovation thérapeutique : le CIC a tissé un impressionnant réseau de collaboration avec les chercheurs de l'**Institut de la vision**, et nous en met plein la vue.

CIC/CMR Quinze-Vingts : CIC 1423 Inserm/Sorbonne Université

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

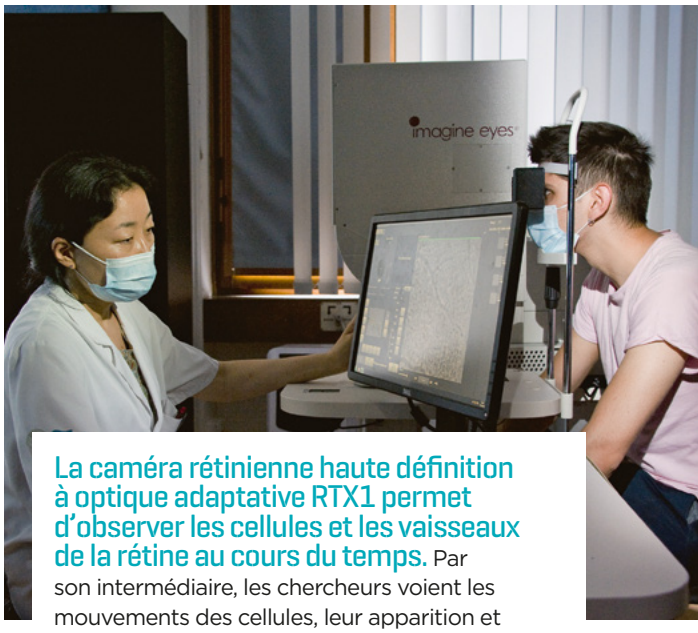


Serge Picaud dirige l'Institut de la vision, avec pour objectifs de mieux comprendre la biologie de la vue et d'amener l'innovation au lit des patients. Ici, « *les cliniciens sont au fait des défis médicaux à surmonter, et les chercheurs traduisent les problématiques cliniques en questions scientifiques qu'ils tentent de résoudre* », explique-t-il.



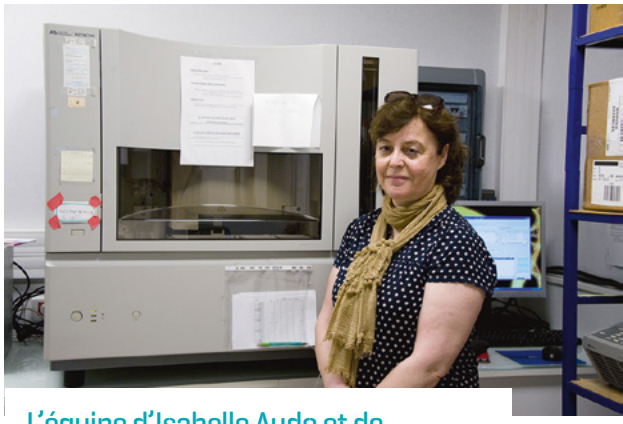
Le CIC possède une plateforme d'imagerie de pointe, Paris Eye Imaging, co-dirigée par Michel Paques et Kate Grieve, où des prototypes uniques au monde permettent d'explorer différentes facettes d'une maladie et de faire bénéficier chaque patient d'un parcours personnalisé. Ici, l'imagerie fonctionnelle à très haute résolution permet de visualiser les cellules de l'œil et de capter les signaux très faibles qui témoignent de l'activité d'un neurone.

Ces machines d'optique adaptative, utilisées à l'origine pour regarder les étoiles, ont été modifiées pour corriger les aberrations de l'œil et prendre des images haute définition. Kate Grieve, physicienne au CIC, a développé un système de tomographie en cohérence optique (OCT) plein champ, simple, peu onéreux et à haute résolution, qui permet de voir des cellules en 3D. Le centre possède les deux premiers prototypes au monde de ce modèle.



La caméra rétinienne haute définition à optique adaptative RTX1 permet d'observer les cellules et les vaisseaux de la rétine au cours du temps. Par son intermédiaire, les chercheurs voient les mouvements des cellules, leur apparition et disparition : ils peuvent ainsi suivre l'évolution d'une maladie et contrôler l'effet d'un traitement sur la durée. Cette caméra a déjà permis d'identifier de nouveaux processus pathologiques inaccessibles aux systèmes d'imagerie conventionnels, comme certains facteurs qui modulent le flux sanguin au cours des occlusions veineuses rétiniennes.

L'histologie, l'étude des structures microscopiques des tissus, met en lumière des parties de l'œil habituellement invisibles sous microscope. Pour compléter les mesures optiques et visualiser l'œil dans sa globalité, il est possible de rendre des tissus complètement transparents, grâce au *clearing*. L'équipe HistoParis est parmi les trois au monde capable d'appliquer cette technique complémentaire afin d'obtenir des angles de vue inaccessibles lors d'examens cliniques.



L'équipe d'Isabelle Audo et de Christina Zeitz est l'une des premières à avoir appliqué le séquençage haut débit pour la caractérisation génétique des patients atteints de maladies rares de la rétine. C'est maintenant une pratique de soins très courante dans ce domaine. La caractérisation de défauts génétiques est la base des thérapies géniques qui permettent de remplacer un gène défaillant. Ces traitements novateurs améliorent la vision des patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber ou de rétinopathie pigmentaire, par exemple.

À partir de cellules de patients dont le génotype et le phénotype ont été caractérisés, les chercheurs de l'équipe d'Olivier Goureau sont capables de reprogrammer des cellules souches pluripotentes et de fabriquer des mini-rétines 3D en culture. Ces organoïdes constituent de bons modèles d'étude fondamentale pour comprendre les mécanismes qui provoquent la cécité de certains patients, et peuvent également contribuer à trouver des cibles thérapeutiques ou à valider différentes thérapies innovantes.

Le protocole de reprogrammation des cellules souches permet également de créer des greffons d'épithélium pigmenté rétinien destinés à remplacer ces cellules dysfonctionnelles ou mourantes chez des patients déficients visuels. Depuis 2019, quatre patients atteints de rétinite pigmentaire ont bénéficié de ces petits patchs, greffés par Stéphane Bertin, chirurgien au CIC/CMR, et développés par Olivier Goureau chez le rongeur et le primate.

L'Institut de la vision possède également une plateforme de poissons-zèbres, avec plus de 1 000 aquariums. L'équipe de Filippo Del Bene applique la technologie CRISPR-Cas9 à ces poissons transparents. En modifiant génétiquement les animaux pour leur enlever ou modifier des gènes clés de la vision, elle produit des modèles de pathologies visuelles héréditaires.

L'Institut de la vision possède quatre plateformes de tests de mise en situation réelle pour les patients : le Streetlab, le Homelab, un simulateur de conduite, et une salle de réalité virtuelle. Elles permettent d'évaluer l'impact des maladies oculaires et des traitements sur les performances motrices et la vie quotidienne des patients.

Dans une première mondiale pilotée par José-Alain Sahel, chercheurs et cliniciens ont partiellement restauré la vue d'un patient aveugle grâce à une nouvelle thérapie par optogénétique, évaluée sur la plateforme Streetlab. Ce traitement pourrait changer la vie de nombreux patients atteints de rétinopathie pigmentaire, maladie qui touche une personne sur 3 500.

GOLIVER THERAPEUTICS

Un accélérateur de la régénération du foie

© Inserm/François Guénet

GoLiver Therapeutics a pour ambition de devenir un leader mondial dans la médecine régénérative en s'attaquant à la régénérescence hépatique pour traiter les maladies du foie sans greffe grâce à des cellules souches pluripotentes différenciées.

Spin-off de l'Inserm et de l'université de Nantes, GoLiver Therapeutics développe un traitement qui stimule la régénération du foie. Une technologie qui présente des intérêts majeurs sur le plan thérapeutique, mais aussi économique.

Le foie est un organe qui dispose d'une étonnante capacité de régénération. Cette faculté trouve pourtant ses limites lorsqu'il est affecté par une maladie qui engendre une destruction des cellules hépatiques si rapide et si massive qu'il se trouve incapable de les remplacer à temps. C'est ce que l'on observe dans le cas de l'insuffisance hépatique aigüe (IHA), une affection rare qui frappe 50 000 personnes par an environ dans le monde. Causée par une intoxication – d'origine médicamenteuse notamment – ou une infection, elle ne pouvait jusqu'alors être combattue que par un seul traitement : la greffe de foie. Malheureusement, le nombre de donneurs est largement insuffisant pour répondre à la demande, puisqu'on en compte environ un pour trois patients. Pour remédier à cette situation critique, GoLiver Therapeutics, une *spin-off* de l'Inserm et de l'université de Nantes créée en avril 2017, propose un traitement innovant. À base de cellules souches, il permettrait au foie de se régénérer totalement en un temps record, et de passer le stade critique de la maladie. À terme, de nombreux malades pourraient ainsi éviter le circuit de la greffe de foie, associé à de lourdes contraintes que sont la pénurie de greffons, le risque de rejet et les interventions invasives. Enfin, au-delà du traitement de l'IHA, cette innovation constitue une petite révolution sur le plan industriel, sous l'impulsion des travaux de **Tuan Huy Nguyen**, créateur et dirigeant de la *spin-off* basée dans les locaux de l'université de Nantes au sein du CHU.

Un environnement favorable

Le chercheur – actuellement en disponibilité pour diriger la société – travaille depuis toujours sur les maladies hépatiques. « *Pourtant je suis tombé dans le foie par hasard*, plaisante-t-il. *Avant de faire sa rencontre, je m'intéressais à la thérapie génique.* » En 2000, Tuan Huy Nguyen décroche son doctorat Thérapeutiques biotechnologiques à Paris, dans l'unité Inserm 380 qui travaille sur des approches de thérapie génique ex vivo appliquées au traitement des maladies du foie sous la direction d'Anne Weber, ancienne directrice de recherche CNRS. Il réalise son post-doctorat sur les vecteurs lentiviraux[1] à l'université de Genève, dans le département Microbiologie et médecine moléculaire dirigé par Didier Trono. En 2006, il signe son retour en France où il intègre une équipe de biothérapie hépatique de l'unité Inserm 948 à Nantes. « *Je souhaitais travailler dans un environnement proche des cliniciens, avec des unités de production pharmacologique prêtes à fabriquer un nouveau médicament à tout moment. J'aimais suivre toute la chaîne de la recherche, jusqu'aux études cliniques. À Nantes, on trouvait tout cela dans un rayon de moins de 10 km.* » Le scientifique se forme alors sur un large éventail de technologies innovantes de thérapie génique et cellulaire liées au foie.

En 2012, il s'intéresse aux cellules souches pluripotentes (CSP), obtenues à partir de cellules adultes qu'il est possible de multiplier à l'infini et de transformer en différents types cellulaires, dont les hépatocytes. Ces cellules, majoritaires dans le foie, sont en charge de la plupart des processus métaboliques. Son unité devient l'unité 1064 et s'attelle alors à un projet européen dédié aux CSP, fondé sur l'utilisation des « ciseaux génétiques » CRISPR-Cas9[2]. Autour du chercheur, un nouveau vent de valorisation scientifique et d'entrepreneuriat commence à souffler. « *Nous avons détecté le potentiel médicamenteux des CSP pour réparer le foie, et pour la production de cellules thérapeutiques en masse, à qualité constante. À la même époque, nous avons été sensibilisés au dépôt de brevet par Inserm Transfert*[3]

[1] **Vecteur lentiviral.** Virus, tel le VIH, qui pénètre les cellules où il insère son patrimoine génétique. Rendu inoffensif, il peut jouer un rôle de vecteur en thérapie génique.

[2] **CRISPR-Cas9.** Outil de génie génétique composé de la protéine Cas9, qui couple l'ADN double brin à un ARN guide complémentaire d'un ADN cible dans le génome

[3] **Inserm Transfert.** Filiale privée de l'Inserm dont la mission principale est de coordonner la valorisation des innovations biomédicales issues des laboratoires de recherche de l'Inserm

Tuan Huy Nguyen : unité 1064 Inserm/Université de Nantes, Centre de recherche en transplantation et immunologie

et la SATT Ouest Valorisation », raconte Tuan Huy Nguyen. Au bout de trois années de travail, il dépose le premier brevet Inserm et université de Nantes pour cultiver des hépatocytes à partir de CSP de manière biopharmaceutique, avec pour substrat une protéine extracellulaire naturelle, la laminine. Ce brevet déclenche chez le chercheur l'envie de créer une entreprise. En 2015, il est accompagné par l'incubateur Atlanpole, qui lui permet de ficeler son *business plan* et de candidater aux concours tels i-Lab. Lauréat dans la catégorie Émergence, il se voit attribuer 50 000 euros. La session 2016 confirme l'intérêt de la future thérapie, qui consiste à injecter des hépatocytes dans la partie saine du foie pour stimuler la régénération naturelle. Le chercheur décroche le Grand prix national i-Lab avec 274 000 euros à la clé. En avril 2017, GoLiver Therapeutics est créée par Tuan Huy Nguyen et cinq autres associés dont Anne Weber, pionnière en matière de recherche sur les CSP pour le foie en France, et Dominique Franco, ancien chef de service de la chirurgie viscérale de l'AP-HP et un des pionniers de la greffe hépatique.

Exit la greffe !

Le premier objectif que s'est fixé l'entreprise est d'apporter une solution médicale fiable à l'IHA. « *Les patients affectés par l'IHA ont des profils similaires, ce qui permet de valider ou de rejeter un traitement de manière claire à l'issue des essais cliniques. Par ailleurs, leur capacité de régénération du foie est de 100 %, contrairement à celle des malades souffrant de cirrhose, où la structure de l'organe se trouve modifiée. Cela donne tout son sens au traitement sur cette cible.* » Les patients qui arrivent en service de greffe ont une espérance de vie de sept jours seulement. La démonstration d'efficacité du traitement est donc rapide : il suffit que l'injection des hépatocytes permette d'atteindre un seuil suffisant, celui qui assurera la survie du patient. Ce seuil devrait être atteint en quelques heures seulement, le traitement accélérant par cinq la régénération naturelle. Le patient n'aura alors plus besoin d'autres traitements, en particulier d'une greffe de foie.

© Inserm/François Guénet

L'équipe de GoLiver Therapeutics (de gauche à droite) : le directeur scientifique et CEO Tuan Huy Nguyen ; les biologistes Camille Collet, Angélique Fourrier, Stéphanie Kilens et Frédéric Delbas

Tuan Huy Nguyen se consacre intégralement à sa société et au développement de médicaments de thérapie innovante.

© Inserm/François Guénet

Ancrer la technologie en France

Grâce aux efforts d'optimisation des processus de fabrication et de préparation simples à l'hôpital, Tuan Huy Nguyen vise à contenir le prix du traitement : « *Je veux qu'il reste un bien commun. Pour cela, il faut maintenir un coût de revient de quelques milliers d'euros au maximum, contre quelques centaines de milliers d'euros pour la greffe de foie.* » Le chercheur convient toutefois qu'il lui faut trouver encore cinq millions d'euros pour lancer un essai clinique I/II⁘ début 2023 avec neuf patients, en partenariat avec l'hôpital Paul-Brousse. Il souhaiterait bénéficier d'argent public, afin que la bioproduction reste en France. « *La chaîne de production industrielle de CSP n'existe pas encore. Il faut la construire et la localiser sur notre territoire. Ce sont des emplois à venir !* », clame Tuan Huy Nguyen. Ceci est d'autant plus stratégique que la technologie régénératrice des CSP pourrait permettre de développer des solutions thérapeutiques pour soigner d'autres maladies du foie, et stimuler l'innovation transdisciplinaire avec des technologies comme la bio-impression d'organes, l'intelligence artificielle et la cobotique⁘.

Pascal Nguyên

⁘**Essai clinique I/II.** Étude faite chez des malades visant à évaluer l'absence de toxicité et le bénéfice éventuel d'un traitement. Réalisée sur un nombre restreint de volontaires, elle a pour objectif d'observer l'évolution du médicament dans l'organisme.

⁘**Cobotique.** Robotique, souvent télécommandée

RETOUR SUR...

Pixyl place ses ambitions à l'international

C'est en 2015* que nous avions rencontré Michel Dojat, Florence Forbes et Senan Doyle, fondateurs de la *spin-off* grenobloise Pixyl. L'entreprise développe et commercialise la suite logicielle Pixyl.Neuro permettant la localisation, l'identification et la quantification rapides et précises des lésions cérébrales dans les IRM. Preuve de son succès, Pixyl a levé fin avril dernier 2,2 millions d'euros auprès de Bpifrance, de radiologues, de cliniciens et de fonds d'investissement tels Elaia et Holnest. Elle financera ainsi la commercialisation accélérée de la solution logicielle en Europe et la demande d'autorisation de la FDA pour faire son entrée aux États-Unis.

*Voir *S&S* n° 28, Entreprendre « Pixyl. Mieux faire parler les IRM », p. 40-43

Vaccination

Faut-il suspendre les brevets ?

La crise liée à la Covid-19 n'est pas encore derrière nous, loin s'en faut. Actuellement, l'arrivée du variant indien Delta a douché les espoirs de levée des restrictions sanitaires auprès de nombreux gouvernements. Dans ce contexte, et en l'absence de traitement, la vaccination de masse s'impose de plus en plus comme la stratégie la plus efficiente pour restreindre la circulation virale et réduire la fréquence des formes graves de la maladie. Malheureusement, certains pays n'ont pas accès aux vaccins et des voix s'élèvent en faveur de la levée des brevets sur ces produits afin de remédier en partie à cette situation. L'Inde et l'Afrique du Sud, par exemple, ont officiellement formulé cette demande auprès de l'Organisation mondiale du commerce (OMC). La suspension des brevets pourrait également favoriser les transferts de technologie de production vers les pays en développement et consolider leur autonomie, en vue d'une prochaine pandémie. Ne serait-ce pas aller contre la logique d'innovation industrielle ? L'enjeu central se situe-t-il vraiment au niveau des brevets ? Nous avons demandé à trois experts si, en matière d'accès aux vaccins, la logique sanitaire s'opposait nécessairement à la logique économique.

Propos recueillis par Bruno Scala

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

Matthieu Collin
directeur de la propriété intellectuelle chez Inserm Transfert

©Inserm Transfert

NON

En préambule, il convient de rappeler que le brevet est un droit d'interdire l'exploitation d'une invention sans le consentement de son titulaire. En droit français, la levée des brevets n'a donc pas de fondement légal. Cependant, il est possible pour l'État d'imposer une licence d'office dans le domaine de la santé à des tiers qui pourraient en faire la demande si la situation sanitaire l'exigeait. Ce mécanisme n'a cependant jamais été mis en œuvre.

À mon sens, le brevet n'est pas le seul obstacle sur la route d'une exploitation massive des technologies vaccinales. D'autres questions se posent, comme l'accès à la matière première, la production et le contrôle de la qualité du produit. Les brevets permettent de protéger, d'encourager l'innovation et de sécuriser un retour sur l'investissement consenti, et donc de minimiser les risques pris par les déposants. Grâce à ce système, les industriels ont pu investir par exemple dans le développement des vaccins à ARN messager∴. Il est à noter que la société Moderna a rapidement indiqué qu'elle n'opposerait pas ses brevets à un contrefacteur dans le contexte de la crise sanitaire. C'est-à-dire qu'elle ne ferait pas valoir son droit d'interdire l'exploitation de son invention à un fabricant qui la reproduirait fidèlement sans son autorisation. La position du déposant du brevet joue ainsi un rôle prépondérant dans l'opposabilité ou non des brevets ! Et la position des sociétés pharmaceutiques ne correspond pas toujours à la vision stéréotypée que l'on peut en avoir. Le système des brevets permet de valoriser la recherche. Il bénéficie d'ailleurs aux laboratoires académiques, comme ceux de l'Inserm, qui dépose de nombreux brevets grâce à l'action d'Inserm Transfert. Dans le cas des vaccins anti-Covid, l'université de Pennsylvanie aux États-Unis qui détient certains brevets clés sur la technologie des vaccins à ARN messager va pouvoir réinvestir dans sa recherche. La situation a montré qu'il est nécessaire de trouver un certain équilibre entre l'intérêt public et l'intérêt privé.

Maurice Cassier
sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale et société (unité 988 Inserm/CNRS/EHESS/Université de Paris) à Villejuif

©Coll. privée

OUI

La levée des brevets permettrait non seulement de faire baisser les prix des vaccins, mais également de renforcer les technologies vaccinales à l'échelle mondiale. Des précédents en attestent : en 2007, le Brésil a procédé à la levée des brevets de l'éfavirenz, un antirétroviral contre le VIH. Des industriels brésiliens ont pu fabriquer le médicament et les prix ont alors baissé de 54 %. Nous disposons des outils juridiques et techniques pour organiser la distribution et les transferts technologiques. En effet, la levée des brevets est une disposition prévue dans le droit international de la propriété intellectuelle et déclinée dans les droits nationaux des pays de l'OMC. Pour la déclencher à l'échelle internationale, il faut que l'OMC émette un avis en ce sens, et que le G7 ou le G20 déclarent leur volonté de lancer cette procédure. S'ils le souhaitent, en théorie, les États peuvent reprendre la main sur l'exploitation des brevets, et donc sur la production et la distribution des vaccins. Côté logistique, la répartition de la production pourrait être facilitée par le travail de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui réalise depuis une quinzaine d'années une cartographie des capacités industrielles dans les pays émergents. Elle nous permet de savoir lesquels peuvent aujourd'hui accueillir la technologie des vaccins à ARN messager en vue de leur production. En avril, enfin, l'OMS a lancé une initiative pour que les États créent des plateformes de transfert de technologie entre les détenteurs des brevets et des industriels dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires. Les industriels craignent que cela freine les investisseurs privés. Ils ont pourtant bénéficié de contributions publiques d'une ampleur inédite pour développer ces vaccins : un partage des droits d'exploitation serait donc légitime. Je pense que financièrement la levée des brevets affecterait peu les propriétaires des vaccins, notamment Pfizer et Moderna, qui ont acquis une avance technologique considérable. L'émergence des variants pèsera dans la balance : les pays voudront reprendre le contrôle de l'épidémie en vaccinant massivement à l'échelle mondiale.

Manuel Rosa-Calatrava
directeur de recherche Inserm au Centre international de recherche en infectiologie (unité 1111 Inserm/Université Claude Bernard-Lyon 1/ENS de Lyon/CNRS) à Lyon

©Coll. privée

NON

Pour la recherche, le système des brevets correspond à un cercle vertueux : le laboratoire, privé ou public, qui a investi lourdement pour mettre au point une innovation – et le cas échéant pour l'amener jusqu'au marché – obtient un monopole de 20 ans pour son exploitation en échange d'une divulgation intégrale de l'innovation. Après tout, la mise sur le marché d'une nouvelle molécule thérapeutique nécessite un développement d'une dizaine d'années, pour un coût de l'ordre du milliard d'euros. Sa vente de licence et/ou son exploitation commerciale permet ainsi l'amortissement des investissements, et finance l'innovation future. En outre, la valorisation de la recherche fait partie intégrante des missions des chercheurs dans les laboratoires publics. Dans le contexte actuel de pandémie, la levée des brevets sur les vaccins est une réponse trop simpliste face à un problème complexe. Puisque l'intérêt de santé publique l'exige, il conviendrait plutôt de travailler sur un système international de licences d'office, impliquant de négocier des redevances à la baisse, dans le but d'accorder des licences à tous les fabricants qui peuvent produire les vaccins. Il faut noter que 275 accords ponctuels de production et de transfert de technologie ont été passés entre les industriels du secteur pharmaceutique pour parvenir à produire 10 milliards de doses de vaccin en 2021. D'autres problèmes restent également à résoudre : les barrières douanières, les limites des chaînes logistiques et de distribution, la disponibilité du matériel de production… Heureusement, de nombreuses initiatives de solidarité internationale existent déjà : achat de doses de vaccins à destination des pays en développement, financement de programmes de R&D par des fondations… Elles doivent être amplifiées à l'initiative de l'OMS et de nos gouvernements, afin de contribuer à limiter la circulation du SARS-CoV-2 et d'autres virus émergents dans le futur.

COMMUNICATION

La science pour la santé… et contre la désinformation

© Inserm/François Guénet

Priscille Rivière
directrice adjointe de l'Information scientifique et de la communication de l'Inserm

Si l'Inserm a été pionnier en matière de lutte contre la désinformation, la crise sanitaire a renforcé ce besoin, du côté des citoyens mais aussi des chercheurs et des médias. Plongée au cœur d'un écosystème en plein essor avec Priscille Rivière, directrice adjointe de l'Information scientifique et de la communication de l'Institut.

Comment un institut de recherche publique comme l'Inserm est-il amené à se positionner face à la manipulation de l'information ?

Priscille Rivière : En 2018, l'Inserm a créé Canal Détox, des vidéos au format court et des textes visant à décoder l'actualité et à vérifier les informations qui circulent autour de sujets traditionnellement propices à la désinformation : alimentation, bien-être, vaccins… Le succès grandissant de ce label – qui fera bientôt l'objet d'un livre aux éditions du Cherche midi – nous conforte dans l'idée qu'il existe un réel besoin des citoyens de disposer d'éléments de réponse fiables face aux nombreuses *fake news* en santé. Par ailleurs, depuis plusieurs années déjà, le service Presse et réputation de l'Inserm accompagne au quotidien les chercheurs de l'Institut dans leurs interactions avec les médias, notamment via des sessions de *media training*, pour leur apprendre, par exemple, à se positionner en tant qu'expert et à assurer la meilleure communication possible de leurs résultats scientifiques. C'est dans cette continuité que s'inscrit la toute nouvelle cellule riposte de l'Inserm.

Comment fonctionne-t-elle et quelle est sa vocation ?

P. R. : Nous avons souhaité mettre en place un réseau de chercheurs Inserm mobilisables pour répondre aux médias et, plus largement, être force de proposition pour monter des actions de lutte contre la désinformation. Nous avons donc lancé un appel à volontaires en janvier dernier et ce sont près de 100 chercheurs, toutes disciplines confondues, qui ont répondu présent. Cet engouement révèle une réelle préoccupation des scientifiques qui ne peuvent se contenter de botter en touche face à certaines fausses informations, même si elles peuvent a priori paraître extravagantes… Ainsi, un premier webinaire a eu lieu autour notamment du sociologue Antoine Bristielle, qui a analysé le documentaire complotiste *Hold up* ; de Rudy Reichstadt, fondateur de Conspiracy Watch qui a travaillé sur les thèses complotistes liées à la pandémie de Covid, et enfin de Samira El Gadir, journaliste à TF1 qui est intervenue sur l'importance du dialogue entre médias et chercheurs en temps de pandémie. À terme, la cellule riposte aura pour vocation de proposer un véritable outil collaboratif destiné aux chercheurs qui pourront y partager leur veille scientifique et les articles de référence pour combattre les *fake news*.

Quelles actions l'Inserm met-il en place pour sensibiliser le grand public à l'importance de la vérification de l'information ?

P. R. : La crise sanitaire a renforcé la circulation des fausses informations et le rythme imposé par la pandémie a bouleversé le quotidien des médias. C'est en partie pour cette raison que nous avons mis en place un partenariat avec les Vérificateurs, une équipe de *fact-checking* commune aux rédactions de TF1, LCI et lci.fr. La cellule des Vérificateurs a ainsi renforcé son expertise en s'appuyant sur celle des chercheurs Inserm qui sont en prise avec les sujets les plus pointus concernant la pandémie et ses conséquences. L'Inserm a mis à la disposition des journalistes les contacts de ses chercheurs dans différents domaines tels que la vaccination ou encore l'immunité. Afin d'être encore plus à l'écoute des interrogations du public, les vérificateurs et l'Inserm sont en étroite collaboration pour proposer des articles co-labellisés sur le site lci.fr. Les sujets abordés répondent directement aux questions des téléspectateurs et des internautes. En touchant un public très large, l'Inserm espère continuer à jouer pleinement son rôle et apporter à chacun, au quotidien, ses éclairages factuels, experts et fiables.

Propos recueillis par Marie-Charlotte Ferran

© Pathdoc - stock.adobe.com

La celulle rispote de l'Inserm regroupe des chercheurs et des chercheuses mobilisés contre les *fake news*.

Valorisation

BMK TOOLS®, au service du développement des biomarqueurs

L'outil BMK TOOLS® a été conçu pour faciliter la maîtrise et la compréhension des étapes de développement d'un biomarqueur, permettant aux différentes communautés de s'appuyer sur un langage commun. Il concerne ainsi la valorisation et l'aide au développement des biomarqueurs dans tous les domaines thérapeutiques et diagnostiques. BMK TOOLS® s'adresse à tous les acteurs du diagnostic in vitro. L'outil leur offre un module pédagogique « S'informer » qui explique chaque étape de la chaîne de valeur des biomarqueurs, ainsi qu'un module « Positionner un projet » dans lequel un questionnaire est mis à disposition afin de positionner les projets et de solliciter un accompagnement. Créé à l'époque du Consortium de valorisation thématique d'Aviesan, BMK TOOLS® a reçu dans ce cadre un financement du programme d'Investissements d'avenir.

Découvrir BMK TOOLS® : biomarqueurs.aviesan.fr

FINANCEMENT

France relance : bâtir la France de 2030

Pour faire face à l'épidémie de Covid-19, le Gouvernement a mis en place, dès le début de la crise, des mesures de soutien dont bénéficie l'Inserm. Préservation de l'emploi de recherche et développement et rénovation énergétique sont les deux piliers de ce vaste programme. Sous la bannière du plan France relance, ces mesures ciblent la production de connaissances et d'innovations mais s'expriment aussi au travers de programmes qui ont trait aux ressources humaines et au patrimoine immobilier de l'Institut. Ainsi, des travaux dans ses délégations régionales bénéficient de fonds assurés par des actions de France relance. Il en va de même pour le financement de PariSanté Campus, un campus de recherche et d'innovation en santé numérique qui s'installera sur le site du Val-de-Grâce à Paris afin de développer les synergies amorcées par des acteurs publics comme l'Inserm – qui y déménagera son siège –, l'université Paris Sciences & Lettres, l'Inria, l'Agence du numérique en santé et le Health Data Hub.

En savoir plus sur l'Inserm et le plan France relance : inserm.fr

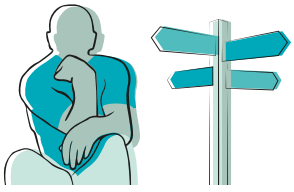
VIENT DE PARAÎTRE

Rapport d'activité 2020

Si l'année 2020 s'est révélée hors norme, la pandémie de Covid-19 a rappelé à quel point une recherche biomédicale de pointe, réactive et bien coordonnée est indispensable pour répondre aux défis scientifiques de notre société. Le rapport d'activité de l'Inserm 2020, qui vient de paraître, présente ainsi les choix stratégiques de l'Institut, les pistes de recherche suivies pour combattre la Covid-19 et la manière dont la science biomédicale se fait au sein de ses laboratoires, au service des citoyens.

Déontologie

Création d'un collège dédié



© Inserm/Frédérique Koulikoff

L'Inserm porte, depuis de nombreuses années, une attention soutenue au développement de l'exigence déontologique dans ses activités, renforcée par la création, en mai dernier, d'un Collège de déontologie. Cette nouvelle instance offrira un service de proximité, d'écoute et de conseil, pour l'Institut et ses collaborateurs, sur toutes les questions intéressant leurs obligations déontologiques et leurs devoirs professionnels. Le Collège œuvrera au respect des principes de la laïcité et aura une mission de lanceur d'alerte.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

EN BREF

Recherche éthique et responsable

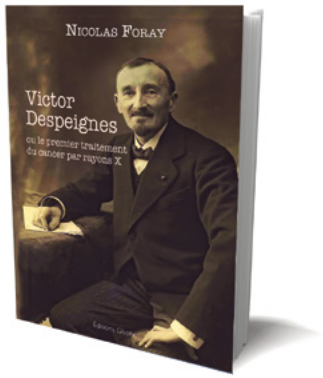
Un nouveau programme d'action

Renforcer la confiance dans la science en renouvelant l'exigence d'intégrité, de transparence et d'éthique qui la porte est une priorité du plan stratégique de l'Inserm. Dans ce cadre, l'Institut s'est doté, en mai 2021, d'un programme d'action d'organisation éthique et responsable de la recherche. Il vise à réaffirmer les valeurs des chercheurs du service public, à renforcer la culture de recherche éthique et responsable au sein de l'Institut, et à insister sur le rôle central des directeurs d'unité dans cette démarche. Enfin, il ambitionne de redonner du sens, en particulier pour les jeunes chercheurs.

En savoir plus : inserm.fr, Une recherche responsable

LIVRE

VICTOR DESPEIGNES OU LE PREMIER TRAITEMENT DU CANCER PAR RAYONS X



2021, Glyphe, 260 p., 22 €

La radiothérapie est une technique qui, de nos jours, sauve de nombreuses vies. Pourtant, derrière ce procédé dont les effets nous semblent aller de soi, il y a une longue histoire intellectuelle, faite d'essais, d'erreurs et d'expérimentations interlopes. Rencontre avec Nicolas Foray, radiobiologiste et directeur de l'unité 1296, Radiations, défense, santé, environnement à Lyon, qui a examiné le cas du docteur Victor Despeignes.

© Inserm/François Guénet

Nicolas Foray

radiobiologiste, directeur de l'unité 1296 Inserm/Ministère des Armées/ Service de santé des Armées, Radiations, défense, santé, environnement

Pourquoi avoir choisi la figure de Victor Despeignes pour raconter un épisode de l'histoire de la radiographie ?

Nicolas Foray : J'ai entrepris de travailler sur cinq pionniers des radiations de la région lyonnaise qui, à la fin du XIXe siècle, ont fait des avancées fascinantes dans ce domaine. Leur histoire n'a jamais été racontée en détail – au point que leurs descendants ignorent parfois tout de la contribution de leur ancêtre à la science. Victor Despeignes est l'une de ces figures injustement occultées. Pourquoi une telle concentration de découvertes à Lyon ? Elle est due en partie aux frères Lumière, qui à la fin du XIXe siècle, soutiennent la faculté de médecine de Lyon et les savants qui souhaitent développer des recherches sur les applications médicales des rayons X, en leur fournissant du matériel à la pointe, issu de l'industrie du cinématographe. Auguste Lumière en particulier était féru de biologie, et son mécénat a fortement orienté l'histoire des sciences et des techniques. Dans cet environnement propice, Victor Despeignes, médecin animé d'une grande intuition doublée d'une certaine audace, fut le premier à utiliser l'irradiation pour traiter une tumeur cancéreuse et ce, quelques mois seulement après la découverte des rayons X par l'Allemand Wilhelm Röntgen, en 1895.

Dans la mesure où sa conception des rayons X et sa vision étiologique du cancer étaient bien différentes des nôtres aujourd'hui, comment avez-vous abordé l'histoire de ces événements ?

N. F. : Il faut en effet préciser que Victor Despeignes était très imprégné par les idées de Pasteur. Hygiéniste travaillant sur les microbes, il souscrivait à l'idée selon laquelle le cancer était probablement causé par une infection due à un micro-organisme. En soignant son voisin et ami, Eugène-Constant Colliat, pour ce qu'il croyait être un cancer de l'estomac, il avait la ferme intention d'éliminer l'agent infectieux… en s'inspirant d'expériences similaires sur des animaux, auxquels on avait volontairement inoculé la tuberculose, puis traités avec succès aux rayons X. Or, à la lumière de nos connaissances actuelles, on devine à partir du tableau clinique décrit dans les sources que Despeignes s'était trompé : son patient était de toute évidence victime d'un lymphome gastrique. Par chance, c'est une maladie radiosensible ! D'où les observations incroyables du médecin : une régression du volume de la masse tumorale, qui a confirmé son intuition sur les effets des rayons. En relatant les faits, je suis resté très proche de la vision expérimentale de Despeignes, afin d'éviter les anachronismes. Comme de nombreuses figures de l'histoire des sciences, il avait raison… et il avait également tort.

En quoi cette histoire met-elle en perspective l'évolution des relations de soin à l'époque actuelle ?

N. F. : Le patient de Despeignes est curieusement, lui aussi, un avant-gardiste. Ancien confiseur dans la région de la Chartreuse, inventeur de procédés pour le développement du chocolat puis directeur d'une usine de soie synthétique, la viscose, on peut supposer qu'il a développé un cancer suite à la manipulation de produits chimiques nécessaires à cette industrie. Il s'est porté volontaire pour être le sujet de Despeignes, qui a adapté pour l'occasion le protocole d'irradiation des animaux tuberculeux, pour le moins radical : deux fois une demi-heure d'irradiation quotidienne. C'était un saut dans l'inconnu, fondé sur la complicité et l'esprit du risque, qui n'a rien en commun avec notre notion actuelle du consentement. Si on peut se réjouir des progrès effectués en la matière, le sel de cette histoire réside aussi dans la spontanéité de ses protagonistes.

Propos recueillis par Marie Simon

WEBCONFÉRENCE

MICI, CHRONIQUE D'UNE MALADIE INTESTINALE

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont les principales maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui attaquent le tube digestif. Mais que sont les MICI ? Quels liens entretiennent-elles avec le microbiote ? Comment les traitements actuels améliorent-ils la qualité de vie des patients ? Où en est la recherche ? Existera-t-il un jour un vaccin ? Revivez la conférence en ligne qui s'est déroulée le 29 juin dernier dans le cadre d'InScience, le festival de culture scientifique de l'Inserm, en présence d'Anne Buisson, de l'association François-Aupetit, d'Harry Sokol, hépato-gastro-entérologue, et de Nathalie Vergnolle, directrice de l'Institut de recherche en santé digestive à Toulouse.

Revoir la conférence et les évènements InScience sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

SÉRIES

TU CHERCHES. TROUVES-TU ?

Tu cherches quoi ? Où ? Avec qui ? Comment ? Voici les questions simples et directes posées à des chercheurs Inserm dans la mini-série vidéo *Tu cherches. Trouves-tu ?* L'occasion de découvrir en moins de 3 minutes le métier de chercheur et de susciter les vocations des jeunes que la recherche médicale pourrait intéresser. Deux épisodes sont déjà disponibles : Antoine Claessens, chercheur montpelliérain (laboratoires Lphi et Mivegec) dont les travaux portent sur le paludisme, et Caroline Goujon, virologiste à l'Institut de recherche en infectiologie de Montpellier.

© Inserm 2021

Voir les vidéos :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

TUBES À ESSAIS

© Inserm 2021

La série vidéo *Tubes à essais, confidences de chercheurs* repose toujours sur le même principe : un laboratoire de recherche, un(e) jeune chercheur(e), trois questions, le tout en 2 minutes. Découvrez, dans le dernier épisode, le parcours d'Arthur Devemy, doctorant au laboratoire Cognition, action et plasticité sensorimotrice (unité 1093 Inserm/Université de Bourgogne) à Dijon, qui nous raconte ses passions, ses activités au labo et comment il a eu le déclic pour la recherche.

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

EXPOSITION

AMAZING SCIENCE

En 1926 paraît le premier magazine américain dédié à la science-fiction : *Amazing Stories*. Le titre enchante ses lecteurs avec des « romances scientifiques » accompagnées d'un graphisme choc, aux couleurs vives, aux typographies frappantes et aux perspectives mystérieuses. Avec Amazing Science, l'Inserm et le CEA poursuivent l'aventure par une exposition qui reprend les codes de la science-fiction et de la culture *pulp* du début du XXe siècle. Entre science et imaginaire, le public est invité à plonger dans les mystères du vivant, de la matière et de l'univers.

© Inserm

15 juin - 9 octobre
Médiathèque, Montbrison (42)
Entrée libre

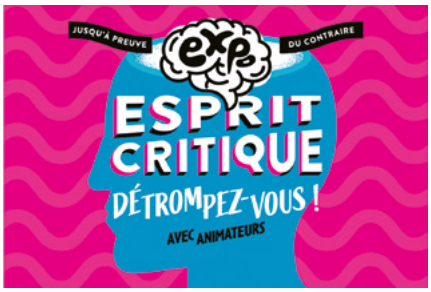
PODCASTS

POURQUOI NOTRE CERVEAU NOUS FAIT FAIRE CE QUE NOUS FAISONS ?

Comment justifier nos comportements inappropriés ou déplacés, nos prises de décision parfois irrationnelles et nos jugements moraux ou immoraux ? Notre cerveau aurait-il ses raisons que la raison ignore ? Avec Stéphane Debove, biologiste et docteur en sciences cognitives, et Mathias Pessiglione, directeur de recherche

© Adobe Stock

EXPO
ESPRIT CRITIQUE. DÉTROMPEZ-VOUS !



Fake news, idées reçues, stéréotypes, fausses impressions… L'exposition _Esprit critique. Détrompez-vous !_ programmée à Bordeaux jusqu'au 14 novembre 2021 nous plonge dans un débat d'actualité : face au déferlement d'informations, comment ne pas croire n'importe quoi ? Dans un univers urbain et décalé, le public va aiguiser son sens critique et découvrir les mécanismes psychologiques qui influencent ses choix. Alors, saurez-vous démêler le vrai du faux ?

L'expression « esprit critique » désigne la capacité à évaluer la qualité d'une information et sa propre confiance dans ce jugement. Une démarche dont se sont emparés trois acteurs de la médiation scientifique pour coproduire cette exposition itinérante. Inaugurée au Cap sciences de Bordeaux, *Esprit critique. Détrompez-vous !* s'installera ensuite au Quai des savoirs de Toulouse, avant de continuer son périple au Palais de la découverte à Paris, puis vers d'autres lieux.

Équipé d'un bracelet connecté, le visiteur déambule dans sept zones, où abondent écrans lumineux et messages détournés. Confronté à des situations inspirées du quotidien, il va ainsi tester, grâce à une vingtaine de dispositifs interactifs, ses réflexes face à l'information et récolter divers badges. Les explications simples délivrées en fin d'épreuve permettent de comprendre les processus à l'œuvre.

Le public est aussi régulièrement amené à s'interroger sur la confiance qu'il a dans ses propres réponses, un élément réflexif indispensable à l'esprit critique.

Devant le *food truck*, le visiteur constate que son attention, focalisée sur la préparation d'un plat, l'empêche de voir ce qui se passe autour et que sa mémoire, faillible, retient mieux certains éléments d'une longue liste que d'autres. Dans l'atelier de la mairie, chacun peut tenter de repérer les discours politiques fallacieux. Les curieux de magie et autres mystères apprécieront quant à eux les « secrets de fabrication » dévoilés par les voyants et les mentalistes, qui savent tromper notre vigilance. Un passage au supermarché révèle en outre comment les stratégies marketing influencent nos actes d'achat. Guidé par un animateur, qui l'invite à évaluer le poids d'un caddy, le public prend cependant conscience que les compétences du collectif sont supérieures à celles de l'individu. De quoi rassurer face aux pièges tendus !

Lieu par excellence de l'information, le kiosque propose de classer des Unes de magazine de la plus crédible à la moins fiable. Trouverez-vous les indices pour y parvenir ? Le sort des images est quant à lui longuement décortiqué : recadrées, retouchées, réutilisées hors contexte… on leur fait parfois dire tout et son contraire. Heureusement, des outils permettent de démasquer les plus mensongères ! Dans l'espace santé, enfin, le visiteur s'embarque dans une enquête sur une mystérieuse épidémie de cheveux violets. Il apprend ainsi à ne pas se laisser berner par une courbe aux allures alarmistes ou une étrange corrélation sur la progression des foyers infectieux. De fil en aiguille, la rigueur de la méthode scientifique le conduit à un traitement efficace. En fin de parcours, chacun peut faire le bilan de ses réponses et comparer sa collection de badges à celles des autres.

Pour compléter ce dispositif ludique, accessible à partir de 10 ans, Cap sciences propose un Défi curieux ! inspiré d'émissions télévisées telles que *Burger Quizz !* Happé par l'ambiance (présentateur, écrans, buzzers, caméras, lumières…), le visiteur se laisse facilement prendre au jeu et tente de faire gagner son équipe en testant ses connaissances scientifiques. Comble de la situation, la nécessaire rapidité pour répondre aux questions met généralement en veille l'esprit critique des participants…

Si l'exposition vise à encourager les comportements prudents face à l'information, elle se veut rassurante et accessible. Le propos pédagogique, construit par des experts de multiples disciplines, ne détaille volontairement pas les théories de la psychologie comportementale sur lesquelles il s'appuie, car l'objectif est avant tout de s'amuser !

Annie Metais

À partir de 10 ans
Jusqu'au 14 novembre 2021 à Cap sciences, Bordeaux
En 2021-2022 au Quai des savoirs, Toulouse
En 2024 au Palais de la découverte, Paris

www.cap-sciences.net/au-programme/exposition/esprit-critique.html

© ANAKA

Deux équipes s'affrontent dans le Défi curieux ! ludique et immersif imaginé par Cap sciences pour compléter l'exposition.

Inserm, co-directeur de l'équipe Motivation, cerveau et comportement à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris.
Un podcast de l'émission *Autour de la question* à réécouter sur :
> rfi.fr

MÉMOIRE, DIS-MOI QUI JE SUIS ?

© Obs. B2V Mémoires

Marie se lance un défi : participer au jeu N'oubliez pas les paroles et apprendre 800 chansons. Comment s'y prendre pour retenir autant de texte ? Est-ce que notre mémoire a une capacité d'apprentissage illimitée ? Francis Eustache, neuropsychologue, directeur de recherche Inserm et président du conseil scientifique de l'Observatoire B2V des mémoires, nous explique le fonctionnement de notre mémoire tout en répondant à l'expérience de Marie.
> Podcast disponible sur les plateformes d'écoute

COMPTE INSTAGRAM

LA BOÎTE À GANTS !

Découvrez le compte Instagram La boîte à gants ! : des publications colorées et ludiques pour se tenir au courant de toutes les avancées des laboratoires de l'Inserm.
> instagram.com/laboiteagants

ANNIVERSAIRE

FÊTE DE LA SCIENCE

La Fête de la science fêtera ses 30 ans du 1er au 11 octobre 2021 sur le thème « Eurêka ! » L'Inserm sera, une fois encore, fidèle à ce rendez-vous national pour donner à tous l'occasion de découvrir la science pour la santé.

1er - 11 octobre | Métropole, Nouvelle-Calédonie
5 - 22 novembre | Corse, outre-mer et international
> fetedelascience.fr

VIDÉOS ÉCHOSCIENTIFIQUES

VOUS NE DANSEZ PAS PAR CHOIX, MAIS PAR INSTINCT

Les vidéos échoscientifiques, en partenariat avec Echosciences et l'Inserm, sont issues de la rencontre entre vidéastes vulgarisateurs et chercheurs de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Dans les deux derniers épisodes, Benjamin Morillon, chargé de recherche Inserm à l'Institut de neurosciences des systèmes à Marseille et spécialiste en neurosciences de l'audition, échange avec Viviane Lalande de Scilabus, chaîne YouTube dédiée à la vulgarisation scientifique. Pourquoi certaines musiques nous font-elles danser ? Comment fonctionnent nos hémisphères ? Comment notre cerveau sépare-t-il les paroles de la mélodie d'une musique ?
Réponses sur :
> echosciences-paca.fr

ESCAPE GAME

OPÉRATION CORTEX

L'Inserm est partenaire de Science & You, un événement international de culture scientifique ouvert à tous. Au programme des rendez-vous estivaux, avant le festival de novembre, l'*escape game* 100 % Inserm Opération Cortex sera accessible gratuitement sur réservation. Laissez-vous transporter en 2064, dans un futur où les scientifiques de l'Institut ont réussi à mettre au point un cerveau artificiel, dédié à l'étude des perceptions sensorielles, du sommeil, des maladies... un outil qui offre des perspectives exceptionnelles pour faire avancer les connaissances et améliorer la santé de tous. Alors que vous venez visiter le labo à l'origine de cette prouesse de la science, tout ne va pas se passer comme prévu... Ce sera dès lors à votre tour de faire carburer vos méninges pour réussir à ressortir du bâtiment. Serez-vous à la hauteur ?

15 juillet - 22 août
Musée de la bière, Stenay (55)

De jeudi à dimanche, 3 créneaux/jour sur réservation : 10 h-11 h, 14 h-15 h et 16 h-17 h
> Réservation : 03 29 80 68 78

SALON

LES SCIENCES SUR LA PLACE

Comme chaque année, en parallèle du Livre sur la place, ce salon fera le plein de rencontres avec des experts de l'Inserm. Moustafa Bensafi, chercheur au Centre de recherche en neurosciences de Lyon et auteur du livre *Cerveau et odorat*, partagera une causerie scientifique avec Jean-Pol Tassin, neurobiologiste, directeur de recherche émérite à l'Inserm, autour de son livre *Les coulisses du cerveau.*

10 - 12 septembre
Place de la Carrière, Nancy
Programme complet :
> sciencesurlaplace.fr

© Émilie Denat-Turpin

BLOC-NOTES

VIENT DE PARAÎTRE

Pesticides et effets sur la santé. Nouvelles données

juin 2021, EDP Sciences, coll. « Expertise collective »

Afin de mieux apprécier les effets sanitaires des pesticides, un groupe multidisciplinaire d'experts a mené une analyse de la littérature internationale récente sur les liens entre l'exposition aux pesticides et la santé humaine. L'ouvrage aborde une vingtaine de pathologies ainsi que des pesticides ou familles de pesticides particuliers : le chlordécone, le glyphosate et les fongicides inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI).

Retrouvez la synthèse de l'expertise sur inserm.fr, rubrique Expertises collectives.

Prenez votre cœur à cœur

Jacques Fricker, Patrick Assyag

mars 2021, Odile Jacob, 448 p., 22,90 €

Ce livre associe les compétences et l'expérience de deux médecins : Jacques Fricker, nutritionniste ancien chercheur en nutrition humaine à l'Inserm, et le cardiologue Patrick Assyag. Il propose des conseils pour la vie quotidienne afin d'apprendre à prévenir les maladies cardiovasculaires et leurs complications, et de prendre en charge leurs facteurs de risque.

Ces microbes qui nous veulent du bien

Geneviève Héry-Arnaud

avril 2021, humenSciences, coll. « Dites 33 », 232 p., 17 €

Dans un langage clair et non dénué d'humour, l'autrice raconte la vie de cette « faune » microbienne que nous abritons et délivre de précieux conseils pour en tirer profit. Geneviève Héry-Arnaud est pharmacienne bactériologue au CHRU de Brest et dirige le groupe de recherche Microbiota de l'unité Inserm Génétique, génomique fonctionnelle et biotechnologies.

Controverses sur l'autisme

Décrypter pour dépasser les antagonismes

Brigitte Chamak

avril 2021, Érès, coll. « La vie devant eux », 136 p., 16 €

Les conflits idéologiques, épistémologiques, éthiques, économiques et pratiques autour de l'autisme sont nombreux. Cet ouvrage les analyse à partir d'une méthodologie scientifique et montre le rôle des associations de parents et des pouvoirs publics. Brigitte Chamak est chercheuse en sociologie et en histoire des sciences au Cermes3 à Villejuif.

Le cannabis, quelle histoire !

Joël Bockaert

avril 2021, UGA Éditions, 130 p., 12 €

Le cannabis est de loin la drogue la plus consommée en France. Joël Bockaert, chercheur émérite à l'Institut de génomique fonctionnelle à Montpellier, propose une réflexion sur la législation du cannabis thérapeutique et récréatif.

L'immunité, la vie

Pour une autre immunologie

Marc Daëron

mai 2021, Odile Jacob, 384 p., 25,90 €

En pleine crise sanitaire due à l'épidémie de Covid-19, Marc Daëron, immunologiste et directeur de recherche émérite au Centre d'immunologie de Marseille Lumigny, rappelle l'origine et les transformations de l'immunologie afin d'en repenser les fondements.

Une histoire de la naissance

René Frydman

juin 2021, Grasset/France Culture, 288 p., 20 €

C'est en 1982 qu'Amandine, premier bébé-éprouvette français, a vu le jour grâce à la collaboration du directeur de recherche honoraire Inserm Jacques Testart et du gynécologue-obstétricien René Frydman. S'appuyant sur les souvenirs de ce dernier, ce livre offre une fresque aussi savante qu'accessible qui inscrit la question de la naissance, avec ses progrès et les questions que peuvent poser certaines découvertes, dans une perspective de long terme.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

#50
Juillet 2021

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

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

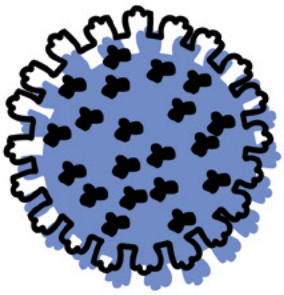
PEFC 10-31-1601 Certifié PEFC pefc-france.org

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

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

Inserm

La science pour la santé
From science to health



Quelles sont les meilleures pistes pour lutter contre la **Covid-19** ?

Les **CAR-T**, une immunothérapie prometteuse ?

Quels médicaments soulagent les symptômes des **MICI** ?

Sait-on d'où viennent les **acouphènes** ?

À quel âge apparaissent les 1ers signes d'un **TSA** ?

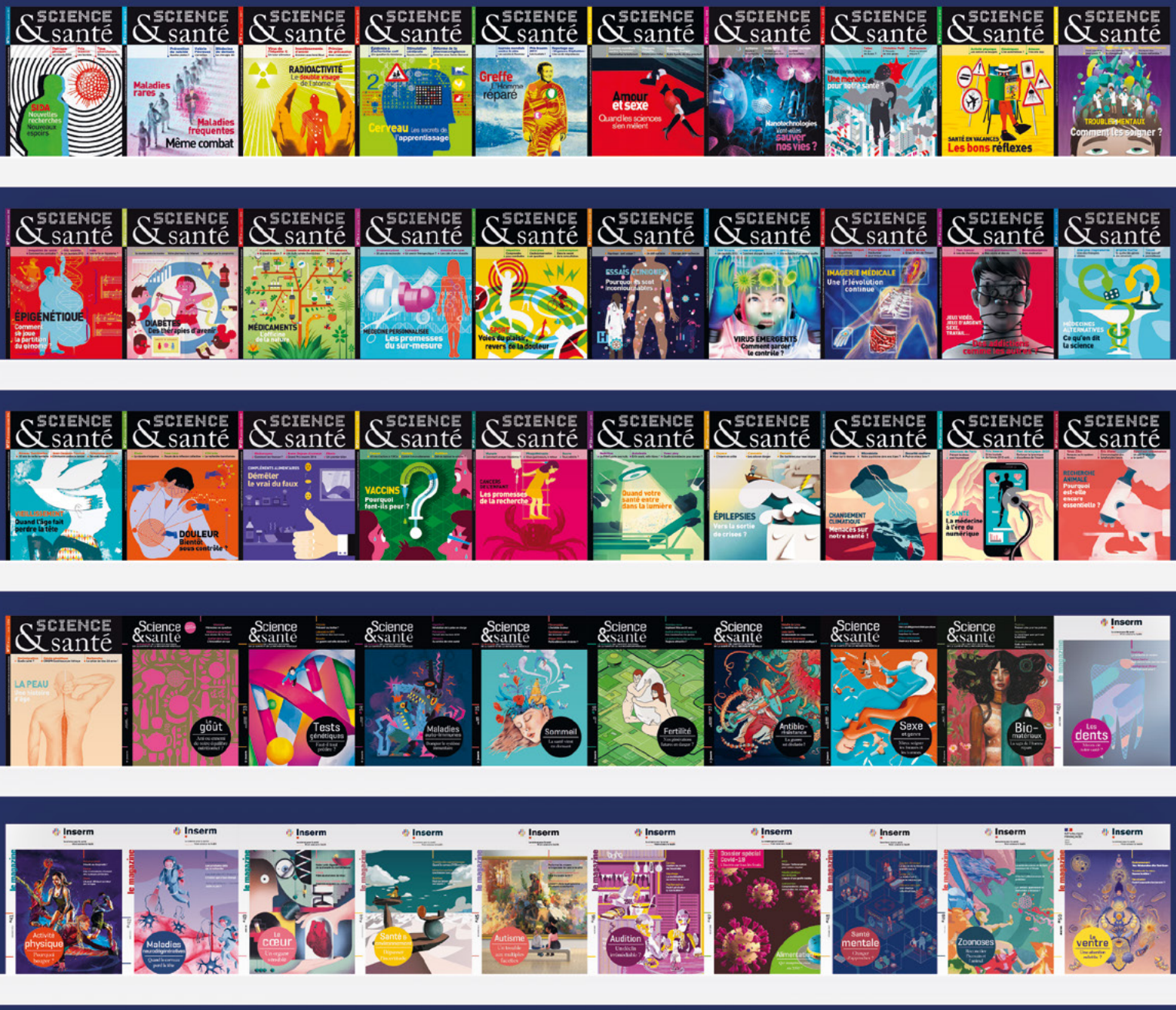
Où en est la recherche sur le **SOPK** ?

Comment prévenir l'**HTA** ?

La lumière bleue est-elle un facteur de risque de **DMLA** ?

Comment freiner l'évolution de la **BPCO** ?

On vous explique tout sur **inserm.fr**



Le magazine de l'Inserm célèbre son 50e numéro et remercie ses lecteurs pour leur fidélité.

Inserm

MAGAZINE GRATUIT
NE PEUT ÊTRE VENDU