

Dépression

Un excès de mouvements dans la tête ?

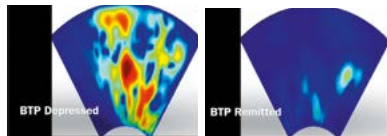
Comme le cœur, le cerveau bat en rythme. En excès, ces pulsations provoquent un stress mécanique qui peut être à l'origine de lésions vasculaires, d'une neuro-inflammation[❖], ou encore d'une diminution du volume cérébral... trois processus délétères associés à la dépression. Afin de mieux comprendre ce phénomène, **Thomas Desmidt** et son équipe tourangelle ont utilisé une technique d'imagerie par ultrasons : elle permet de mesurer les radiofréquences brutes qui dénotent de minuscules déplacements de tissus dans le cerveau, et ceci avec une finesse sans égale. Les chercheurs montrent ainsi un excès d'amplitude de ces radiofréquences chez les jeunes patients de 18 à 40 ans avec dépression, et une très forte chute de la pulsatilité lorsqu'ils passent d'une position allongée à debout. Bonne nouvelle : ces anomalies peuvent être corrigées par la prise d'antidépresseurs, dans le cas où le traitement s'avère efficace pour améliorer les symptômes. Ces médicaments permettraient donc de restaurer les fonctions protectrices normales du cerveau. Si les pulsations cérébrales restent des biomarqueurs d'efficacité des antidépresseurs, les études à venir pourraient montrer qu'ils ont un intérêt prédictif, très utile pour optimiser la prise en charge de la dépression. **M. R.**

❖ **Neuro-inflammation.** Mécanisme de l'immunité cérébrale, parfois délétère, qui consiste en une inflammation du cerveau et des neurones qui composent le système nerveux

Thomas Desmidt : unité 1253 Inserm/Université de Tours, Imagerie et cerveau (iBrain)

📄 T. Desmidt et al. *J Psychiatr Res.*, 3 janvier 2022 ; doi : 10.1016/j.jpsychires.2021.12.056

➔ Les mouvements cérébraux excessifs (en rouge et jaune) d'un patient dépressif (gauche) disparaissent après un traitement efficace (droite).



© Thomas Desmidt

OBÉSITÉ

Protéger contre les maladies chroniques du foie

En France, l'obésité a doublé en 10 ans, et avec elle, de nombreuses maladies associées. C'est le cas de la stéatopathie non alcoolique (*non-alcoholic fatty liver disease* ou NAFLD), qui se caractérise par une accumulation anormale de graisse

dans les cellules hépatiques, en l'absence de consommation excessive d'alcool. Le foie, véritable filtre de l'organisme, se dérégule et surréagit dans certaines conditions. Ainsi, quand les cellules immunitaires de première ligne, les macrophages et les hépatocytes stressés, envoient un excès de signaux de danger... cela favorise son inflammation chronique. Cette dernière entraîne à son tour la progression du foie gras (stéatose) vers des atteintes hépatiques plus sévères, comme la fibrose, la cirrhose ou le cancer hépatocellulaire. Selon **Philippe Gual**

TUBERCULOSE

Victoire par auto-destruction

Chaque année dans le monde, 1,5 million de personnes décèdent de tuberculose, une infection respiratoire provoquée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. **Jérémy Poschmann** au Centre de recherche en transplantation et immunologie translationnelle de Nantes a exploré comment l'infection modifie chez son hôte l'expression des gènes des cellules immunitaires circulantes, c'est-à-dire qui se déplacent dans le sang. Le chercheur et son équipe ont d'abord comparé, dans les globules blancs de patients atteints de tuberculose et dans ceux de personnes en bonne santé, le niveau d'acétylation[❖] d'une partie des histones, les protéines d'emballage de l'ADN. Ils ont observé que les monocytes, un type de globule blanc, changent l'activité de certains de leurs gènes pour répondre à l'infection : plus l'acétylation

est importante, plus l'activation de la transcription[❖] est accrue. Chez les patients tuberculeux, cette acétylation était particulièrement soutenue au niveau des gènes des canaux potassiques, dont le gène *KCNJ15* : celui-ci favorise la destruction de la bactérie après son ingestion par le monocyte. Le mécanisme ? Une entrée massive d'ions potassium dans le globule blanc provoque son autodestruction et par conséquent la mort de *M. tuberculosis*. In vitro, l'inactivation de *KCNJ15* induit une forte croissance bactérienne dans les monocytes. D'autres recherches seront nécessaires pour développer des médicaments capables de cibler ces modulateurs de potassium afin de vaincre la maladie. **J. P.**

❖ **Acétylation.** Modification chimique, courante après la traduction de l'ADN, dans laquelle un groupement acétyle (COCH₃) est ajouté à une molécule

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

Jérémy Poschmann : unité 1064 Inserm/Université de Nantes

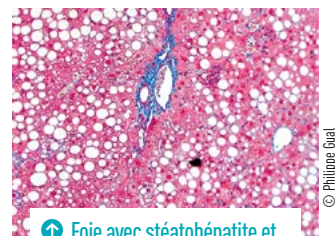
📄 R.C.H del Rosario et al. *Nat. Microbiol.*, 31 janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41564-021-01049-w

et **Carmelo Luci** du Centre méditerranéen de médecine moléculaire à Nice, il est urgent de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués. Or, leurs données précliniques (in vitro et in vivo) les plus récentes, associées à celles de **Marcel Deckert**, mettent en évidence le rôle de l'enzyme SYK dans le développement de la maladie. Son inhibition bloque les facteurs pro-inflammatoires et pro-fibrosants, ce qui a un effet protecteur en diminuant l'inflammation hépatique et le risque d'évolution vers des atteintes plus sévères. Une découverte essentielle dans

la lutte contre cette affection qui concerne une personne sur quatre. **M. R.**

Philippe Gual, Carmelo Luci, Marcel Deckert : unité 1065 Inserm/Université Côte d'Azur

📄 C. Luci et al. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.*, 16 août 2021 ; doi : 10.1016/j.jcmgh.2021.08.004



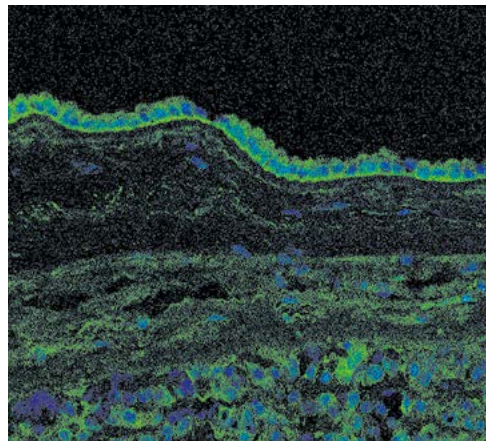
➔ Foie avec stéatohépatite et début de fibrose (en blanc, les gouttelettes lipidiques ; en bleu, la fibre de collagène)

© Philippe Gual

PRÉMATURITÉ

Perte des eaux en préparation

L'intégrité des membranes fœtales, appelées communément « poche des eaux », est indispensable pour un développement harmonieux du bébé durant les 9 mois de la grossesse. Leur rupture prématurée avant terme concerne 3 % des grossesses et 30 % des cas de prématurité. Pour mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre, **Corinne Belville** et son équipe de l'institut Génétique, reproduction et développement de Clermont-Ferrand ont analysé la régulation et la modification de l'expression des gènes au niveau des membranes fœtales, à différents moments de la grossesse. Le croisement de l'ensemble de ces données avec des expériences in vitro leur a permis de décrypter les cascades de réactions biochimiques qui conduisent à la régulation de l'expression d'un récepteur bien particulier : TLR4. Il s'agit là d'un récepteur aux alarmines **∴** exprimé en fin de grossesse et à l'origine d'un processus inflammatoire qui conduit à la rupture de la poche des eaux



📍 Immunolocalisation de TLR4 (en vert) dans les membranes fœtales. Les noyaux des cellules sont en bleu.

© Corinne Belville

et à la naissance du bébé. Prochaine étape pour les chercheurs ? Déterminer comment moduler localement l'activation de TLR4 afin de prévenir les naissances prématurées. **J. P.**

∴ Alarmine. Molécule associée à la réponse inflammatoire

Corinne Belville : unité 1103 Inserm/CNRS/Université Clermont Auvergne

📄 C. Belville et al. *eLife*, 4 février 2022 ; doi : 10.7554/eLife.71521

Diabète

CRAMP avant l'effort immunitaire

Dans le diabète de type 1, certaines cellules du système immunitaire attaquent les cellules bêta du pancréas, productrices d'insuline. Des travaux antérieurs ont déjà mis en évidence, chez l'humain et dans un modèle de souris diabétiques non obèses (NOD), que l'altéra-

tion du microbiote intestinal est impliquée dans la survenue de la maladie. Reste à comprendre comment le déséquilibre précoce de la flore intestinale favorise le développement de ce diabète insulino-dépendant... Dans ce but, l'équipe de **Julien Diana** de l'institut Necker-

Enfants malades à Paris, a comparé le transcriptome **∴** et le microbiote du côlon de souris NOD et de souris normales. Résultats ? Chez les NOD, l'expression du peptide antimicrobien CRAMP (*cathelicidin-related antimicrobial peptide*) est réduite, ce qui entraîne un déséquilibre du microbiote et une mauvaise éducation du système immunitaire intestinal. À l'âge adulte, ce système immunitaire défaille

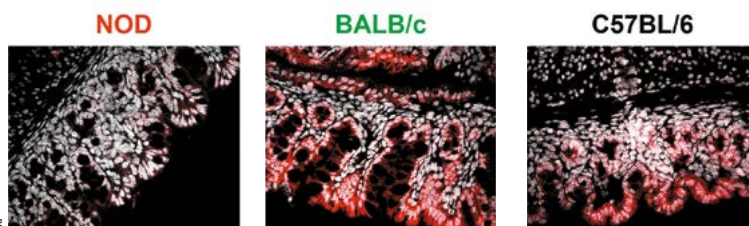
favorise la réponse auto-immune dans le pancréas et le développement du diabète de type 1. Les chercheurs ont montré, chez les souris NOD, qu'un traitement à base de CRAMP ou de probiotiques **∴** permet de restaurer l'équilibre du microbiote intestinal et de prévenir la survenue de la maladie. Reste désormais à confirmer ces résultats très encourageants chez des enfants à risque. **J. P.**

∴ Transcriptome. Ensemble des ARN (messager, de transfert, ribosomique...) issus de la transcription de l'ADN d'un tissu, d'un type cellulaire

∴ Probiotique. Micro-organismes vivants ayant un effet bénéfique pour la santé de l'hôte

Julien Diana : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité

📄 W. Liang et al. *Gastroenterology*, 21 décembre 2021 ; doi : 10.1053/j.gastro.2021.12.272



📍 Défaut d'expression du peptide CRAMP dans le côlon des souris NOD par rapport aux souches contrôles (BALB/c et C57BL/6)

© Julien Diana

Santé gynécologique

Le fardeau des douleurs pelviennes en France

Bien qu'il s'agisse d'un motif connu et fréquent de consultation, encore trop peu de femmes ont recours au système de soins pour prendre en charge les douleurs intenses pendant les règles*, parfois banalisées. **Virginie Ringa** et son équipe du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif ont souhaité dessiner, pour la première fois, le paysage de la douleur pelvienne en France. Au total, ce sont 40 % des femmes, et en particulier les plus jeunes (18-24 ans), qui déclarent ressentir des douleurs modérées ou sévères pendant leurs règles. 7,5 % subissent plusieurs symptômes sévères ou chroniques, pendant les règles mais aussi au cours des rapports sexuels. Or, la prévalence importante de ces douleurs ne doit pas inciter à les considérer comme anodines... À l'inverse, les chercheurs estiment que ces nouvelles données montrent que le problème de la douleur pelvienne chronique en général est largement sous-estimé. Leur objectif est maintenant de mieux comprendre son retentissement sur la vie des femmes, d'imaginer une stratégie de prévention, et à terme d'améliorer la prise en charge. **M. R.**

*Voir *Magazine de l'Inserm* n° 51, Grand angle « Santé gynécologique. La fin des tabous ? », p. 24-35

Virginie Ringa : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

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