



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#58

OCTOBRE 2023

Pollution atmosphérique
Respirer est-il mauvais
pour la santé ?
Cancer du sein
La difficile reprise du travail
Éducation
Faut-il reculer sur le numérique
à l'école ?

Vieillessement
Et si on pouvait
l'inverser ?

La science, CQFD.



> Disponible sur
le site et l'appli
Radio France.

16H - 17H
DU LUNDI
AU JEUDI

Natacha
Triou

En partenariat avec

Inserm

La science pour la santé
From science to health



L'esprit
d'ouver-
ture

ÉDITO



© cult. privé
Éric Gilson
 directeur de l'Institut de
 recherche sur le cancer et
 le vieillissement à Nice



© cult. privé
**Jean-Marc
 Lemaître**
 codirecteur de l'Institut de médecine
 régénérative et biothérapies
 à Montpellier

La « médecine de la longévité » en construction

Au siècle dernier, les progrès de la médecine ont permis d'allonger considérablement notre espérance de vie, faisant du vieillissement une caractéristique commune des sociétés à l'échelle planétaire. Ce processus biologique pose toutefois des problèmes médicaux majeurs, car il est le principal facteur de risque de développer un large éventail de maladies chroniques (diabète, maladies cardiaques, cancers...). Mais, si le vieillissement reste inéluctable, les biologistes ont acquis une connaissance plus précise de ses mécanismes cellulaires et moléculaires et des façons de le mesurer. Ces avancées dessinent les contours de thérapies du futur pour ralentir et prévenir l'apparition de maladies liées au vieillissement. Les recherches innovantes et multiples soutenues par l'Inserm, notamment dans le cadre des programmes InterAging et AgeMed, sont

fondatrices d'une nouvelle médecine, celle de la longévité. En étendant au vieillissement ce que l'on applique aux maladies, c'est-à-dire un diagnostic, de la prévention et des traitements, diminuer, voire supprimer les maladies associées au vieillissement pourrait être à notre portée. Toutefois, il nous faut aussi comprendre comment la biologie du vieillissement est en connexion avec l'environnement, les histoires de vie, le comportement et le contexte socioéconomique des individus. Nous avons donc besoin d'élargir le spectre disciplinaire des recherches par des approches holistiques, à grande échelle et intégratives. Les retombées espérées contribueront de manière significative à augmenter l'espérance de vie en bonne santé au cours des prochaines décennies. Avec un impact médical, sociétal et économique sans précédent.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Pollution atmosphérique Respirer est-il mauvais pour la santé ?

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Santé mentale Le nerf vague lie microbiote et dépression

VIH Vers un vaccin à ADN

Image légendée La contre-attaque fluorescente

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Cancer du sein La difficile reprise du travail

16 C'EST POUR DEMAIN

Biopiles L'énergie illimitée du corps

19 C'EST AILLEURS

États-Unis/Covid long Un risque diminué de 40 % grâce à un antidiabétique

20 TÊTES CHERCHEUSES

À L'HONNEUR

Marc Poirot La fascination pour l'exploration de nouvelles pistes thérapeutiques

22 L'INSTANT OÙ

Vincent Prévot « J'ai compris le potentiel des garde-barrières de notre cerveau »

23 PREMIER SUCCÈS

Hélène Amazouz Du métier d'infirmière à la recherche en épidémiologie

36 REPORTAGE

Biomatériau Reconstruire la peau

40 ENTREPRENDRE

Antibiorésistance De nouvelles molécules à l'assaut des bactéries multirésistantes

42 OPINIONS

Éducation Faut-il reculer sur le numérique à l'école ?

44 VIE DE L'INSERM

Communication publique Une charte pour guider tous les personnels

46 BLOC-NOTES

Livre Santé mentale, un défi pour le XXI^e siècle

Bande dessinée Elles sont l'Inserm

GRAND ANGLE



VIEILLISSEMENT

Et si on pouvait
 l'inverser ?

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Respirer est-il mauvais pour la santé ?

99 % de la population mondiale respire un air qui ne respecte pas les limites relatives à la qualité de l'air recommandées par l'Organisation mondiale de la santé. Les conséquences sur notre santé sont multiples, non seulement pour les voies respiratoires mais aussi pour l'ensemble de notre organisme.

Plus de quatre millions ! C'est, selon l'OMS, le nombre de décès prématurés provoqués par la pollution de l'air extérieur chaque année dans le monde. Obstructions et infections des voies respiratoires, accidents cardiovasculaires et cancers sont les principales causes de cette mortalité prématurée due à la présence dans l'air que nous respirons de polluants : gaz, métaux lourds, particules et poussières en suspension. Ceux qui ont le plus d'impact sur notre santé sont indéniablement les fameux PM (pour *particulate matter* en anglais), en particulier les PM_{2,5}, les particules fines dont le diamètre est inférieur à 2,5 microns. Santé publique France estime ainsi qu'environ 40 000 décès prématurés sont attribuables aux PM_{2,5} en France.

Des effets immédiats...

Qu'ils soient d'origine naturelle ou émis par les activités humaines, les polluants atmosphériques ont de prime abord des impacts à court terme sur notre santé. Ceux-ci sont particulièrement flagrants lors

des pics de pollution et dans les jours qui suivent. « Ces pics s'accompagnent notamment d'une hausse des consultations et des hospitalisations pour allergies et infections des voies respiratoires », indique **Isabella Annesi-Maesano**, épidémiologiste et directrice de recherche Inserm à Montpellier. Les polluants sont en effet des irritants très réactifs qui abîment les muqueuses et facilitent les réactions allergiques et inflammatoires mais aussi les infections par des micro-organismes. Les cas de bronchites, bronchiolites, pneumonies, otites explosent alors. Ces infections peuvent entraîner des complications, voire des décès pour les personnes les plus vulnérables comme les enfants en bas âge, les personnes malades et/ou âgées. Des travaux fondés sur des données de six pays d'Europe occidentale, auxquels a participé Isabella Annesi-Maesano, ont d'ailleurs montré que la mortalité associée à la Covid-19 augmente lors des

Isabella Annesi-Maesano : unité d'accueil UA11 Inserm/Université de Montpellier, Institut Desbrest d'épidémiologie et de santé publique

↳ Santé publique France. *Impact de la pollution de l'air ambiant sur la mortalité en France métropolitaine. Réduction en lien avec le confinement du printemps 2020 et nouvelles données sur le poids total pour la période 2016-2019, avril 2021*

↳ J.-B. Renard et al. *Sci Total Environ.*, 20 novembre 2022 ; doi : 10.1016/j.scitotenv.2022.157579

→ Particules fines provenant de gaz d'échappement automobiles

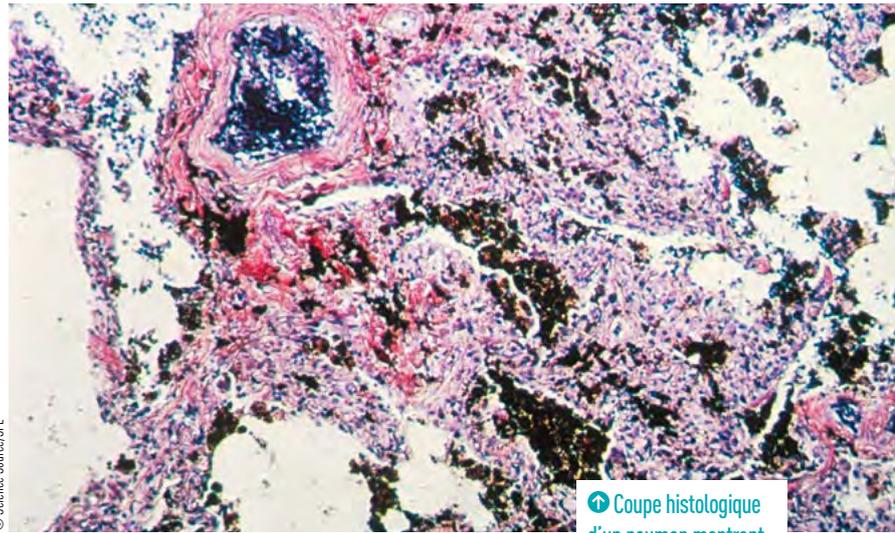


pics de pollution aux PM_{2,5}. Par ailleurs, « *les pics de pollution peuvent occasionner une diminution transitoire de notre capacité pulmonaire et exacerber les symptômes de maladies respiratoires* », ajoute **Valérie Siroux**, spécialiste de la santé respiratoire et directrice de recherche Inserm à Grenoble. C'est par exemple le cas de l'asthme ou encore de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) – une pathologie caractérisée par une obstruction progressive des voies aériennes et des poumons. De plus, « *les particules les plus fines peuvent également pénétrer en profondeur dans les bronches, atteindre la circulation sanguine et déclencher entre autres des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou des infarctus du myocarde* », poursuit Isabella Annesi-Maesano.

... comme à long terme

Mais le fardeau sanitaire le plus élevé découle de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique. « *Nous y sommes tous exposés dès notre conception, rappelle Valérie Siroux. Toutefois il est plus difficile d'étudier ces effets à long terme sur la santé qui apparaissent même à des expositions considérées comme acceptables.* » Pour les identifier, les épidémiologistes mettent en place des études de cohortes qui suivent la santé de milliers de personnes sur de longues périodes, parfois des décennies. À l'heure actuelle, plusieurs consensus ont toutefois été établis sur la contribution de la pollution de l'air extérieur au développement et/ou à l'aggravation de maladies chroniques. C'est le cas par exemple du cancer du poumon, dont l'incidence est accrue en cas d'exposition continue à des concentrations même relativement faibles de PM. La pollution atmosphérique a d'ailleurs été classée comme cancérigène par le Centre international de recherche sur le cancer dès 2013. L'impact sur les maladies cardiovasculaires et respiratoires est aussi largement documenté. Par ailleurs, « *les femmes exposées à la pollution atmosphérique pendant leur grossesse ont plus de risques d'accoucher prématurément et/ou de mettre au monde un enfant avec un faible poids de naissance* », précise Valérie Siroux. Des issues de grossesse qui peuvent contribuer à la mortalité néonatale. En outre, un faisceau d'éléments de plus en plus probant suggère depuis une vingtaine d'années des associations plus ou moins fortes entre pollution de l'air et de nombreux troubles de la santé et des pathologies chroniques : diabète, obésité, maladies auto-immunes, allergies, troubles du développement et du spectre autistique, altération de la cognition et maladies neurodégénératives, troubles de l'humeur... Ainsi, « *à l'aide des données récoltées dans le cadre de l'étude Constances, une cohorte épidémiologique généraliste en population générale constituée d'un échantillon de 200 000 adultes, nous avons pu montrer que les*

« Nous sommes tous exposés à la pollution atmosphérique dès notre conception »



© Science Source/SPH

➔ Coupe histologique d'un poumon montrant des dépôts de carbone probablement dus à la pollution

participants les plus exposés présentent de moins bonnes performances cognitives dans le domaine de la mémoire, du langage et des fonctions exécutives, et cela dès 45 ans, indique **Bénédictte Jacquemin**, chargée de recherche Inserm à Rennes. *De façon similaire, nous avons mis en évidence une association entre l'exposition à des polluants atmosphériques et une augmentation des symptômes dépressifs.* »

Continuer d'explorer les effets sur la santé

Au bout du compte, « *tous les organes de notre corps sont affectés par l'exposition aux polluants atmosphériques, même à de faibles doses* », remarque Isabella Annesi-Maesano. Pour autant, les mécanismes toxicologiques responsables de ces impacts sanitaires ne sont pas toujours clairement caractérisés. Et certains composés très nocifs, comme les particules ultrafines, les PM_{0,1}, dont le diamètre est inférieur à 0,1 micron, sont encore trop peu étudiés. Pourtant « *elles pénètrent très profondément dans l'organisme* », ajoute l'épidémiologiste, qui regrette que le suivi de ces polluants ne soit pas encore réglementé. Par ailleurs, « *nous manquons de données sur les interactions entre ces polluants et l'effet cocktail* : qui en résulte, mais aussi sur *l'influence d'autres sources de pollution et de notre hygiène de vie* », remarque Isabella Annesi-Maesano. Des informations qui pourraient être obtenues en étudiant notre exposome, c'est-à-dire l'ensemble des expositions environnementales auxquelles nous sommes soumis quotidiennement, et qui permettraient alors d'orienter les politiques de santé publique pour réduire l'énorme impact sanitaire de la pollution atmosphérique. La recherche n'est pas près de souffler. **Simon Pierrefixe**

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

Valérie Siroux : unité Inserm 1209/Université Grenoble Alpes/CNRS, Institut pour l'avancée des biosciences

Bénédictte Jacquemin : unité 1085 Inserm/Université de Rennes 1/ École des hautes études en santé publique, Institut de recherche en santé, environnement et travail

📄 J. Duchesne et al. *Environ Int.*, 3 février 2022 ; doi : 10.1016/j.envint.2022.107118

📄 M. J. Zare Sakhvidi et al. *Environ Int.*, 8 novembre 2022 ; doi : 10.1016/j.envint.2022.107622

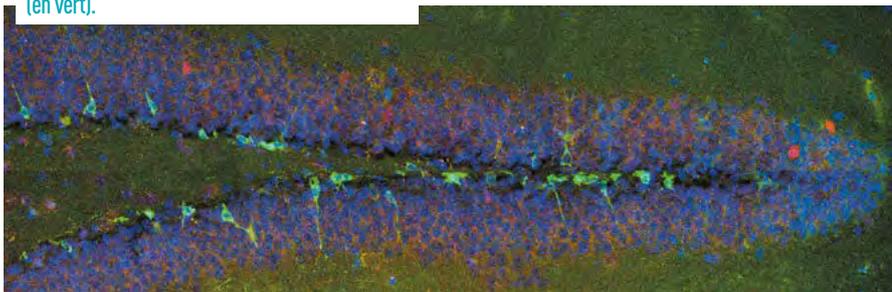
SANTÉ MENTALE

Le nerf vague lie microbiote et dépression

Une étude impliquant l'Inserm montre que le nerf vague qui relie intestin et cerveau conditionne la survenue d'une dépression induite par des anomalies du microbiote intestinal.

L'association entre dépression et dysbiose intestinale n'est plus à démontrer. Différents travaux ont en effet prouvé que les personnes atteintes de dépression présentent des anomalies dans la composition de leur microbiote intestinal, c'est-à-dire des déséquilibres entre les populations bactériennes qui colonisent naturellement leur système digestif. Certaines sont déficitaires et d'autres au contraire sont en excès. En outre, transférer la flore tronquée d'un individu qui souffre de dépression à un autre sain suffit à déclencher une dépression chez ce dernier, confirmant un lien de causalité. Jusque-là, le mécanisme biologique qui sous-tendait cette association restait énigmatique.

⬇ Dans l'hippocampe, suite à l'inoculation de microbiote perturbé (neurones actifs en rouge), on constate l'apparition de nouveaux neurones (en vert).



⬆ Illustration montrant le nerf vague partant de la base du cerveau

Une étude conjointe de l'Inserm, de l'institut Pasteur et du CNRS montre l'implication du nerf vague. Ce dernier est le plus étendu de l'organisme. « Il relie le cerveau à différents organes dont le système digestif et constitue ainsi un lien anatomique direct entre les deux. En outre, des bactéries intestinales sont retrouvées en proximité de ce nerf et impactent son activité, explique **Eleni Siopi**, première auteure de ces travaux. Et ce nerf est relié à des régions cérébrales impliquées dans la gestion des émotions. »

Ce faisceau d'indices a ainsi conduit les chercheurs à tester ce nerf dans la communication intestin-cerveau dans la dépression. Pour cela, ils ont effectué des transferts de microbiote de souris souffrant de cette maladie à d'autres, saines, présentant un nerf vague indemne ou au contraire sectionné au niveau de l'abdomen (vagotomie). « Cette procédure de transfert est courante en laboratoire pour induire une dépression chez les animaux

receveurs. Cela se traduit par une perte d'intérêt, de curiosité, de motivation, ou encore une apathie lors d'exercices simples », précise Eleni Siopi. C'est d'ailleurs ce que l'équipe a constaté chez les souris contrôles. En revanche, chez celles qui ont subi une vagotomie, le transfert de microbiote n'a pas induit de dépression. « L'effet est très significatif puisque la totalité des animaux concernés a été protégée de la maladie. La vagotomie a provoqué un découplage de l'intestin et du cerveau qui a suffi à préserver les sujets de l'état dépressif provoqué par la dysbiose intestinale », clarifie la chercheuse.

Si ces découvertes permettent de mieux comprendre ce mécanisme dans la dépression, elles ouvrent aussi la voie à des perspectives thérapeutiques. « Stimuler le nerf vague grâce à la méditation ou encore des massages pourrait renforcer l'effet des traitements grâce à un meilleur contrôle du stress. En outre, moduler l'activité de protéines ou molécules spécifiques du nerf vague pourrait aider à lutter contre la sévérité ou la récurrence de la dépression chez les patients, espère Eleni Siopi. À l'heure actuelle, seulement un tiers des patients sont efficacement soulagés par les médicaments, c'est dire comme des solutions complémentaires sont attendues », conclut-elle.

Aude Rambaud

Eleni Siopi : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, Institut Necker-Enfants malades

E. Siopi et al. *Mol Psychiatry*, 2 mai 2023 ; doi : 10.1038/s41380-023-02071-6

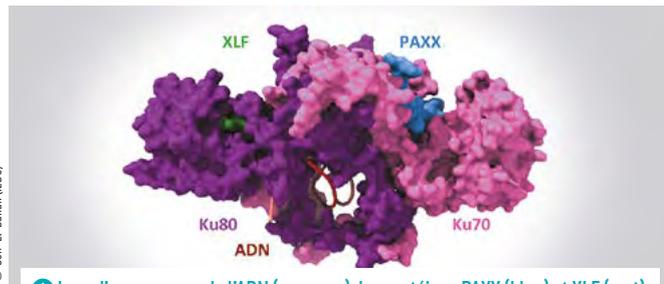
RÉPARATION DE L'ADN

Des protéines sauveteuses

L'ADN, molécule essentielle de notre organisme, est fragile. En cas de cassure due à des éléments extérieurs – les rayons X par exemple – l'organisme procède immédiatement à sa réparation. Une batterie de protéines s'en charge, parmi lesquelles PAXX, découverte en 2015. Plusieurs équipes anglaises et françaises, dont celle de **Patrick Calsou**, directeur de recherche Inserm à l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale de Toulouse, ont précisé son rôle, jusque-là flou. Quand l'ADN est cassé, une première protéine, Ku, en forme de bouée, encercle les extrémités de la cassure, et sert d'amorce pour les protéines suivantes. Grâce à des techniques sophistiquées de visualisation des protéines, les chercheurs ont capturé le moment où PAXX s'arrime à Ku et ont identifié précisément leurs zones de contact. Ils ont aussi montré que PAXX travaille en binôme avec une troisième protéine, XLF, fixée sur Ku du côté opposé. Lorsque ces sites de contact sont non fonctionnels, toute la machinerie se bloque et la réparation de la cassure n'a pas lieu. Cette découverte pourrait aider à augmenter l'efficacité des thérapies anticancéreuses dont la cible est l'intégrité de l'ADN de la tumeur. **B. S.**

Patrick Calsou : UMR 5089 CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier

M. Seif El-Dahan *et al.* *Science Advances*, 31 mai 2023 ; doi : 10.1126/sciadv.adg2834



© Seif-El-Dahan (ZDC)

↳ Lors d'une cassure de l'ADN (en rouge), les protéines PAXX (bleu) et XLF (vert) s'arriment respectivement aux protéines Ku 80 et Ku 70, deux sous-unités de Ku.

MÉMOIRE

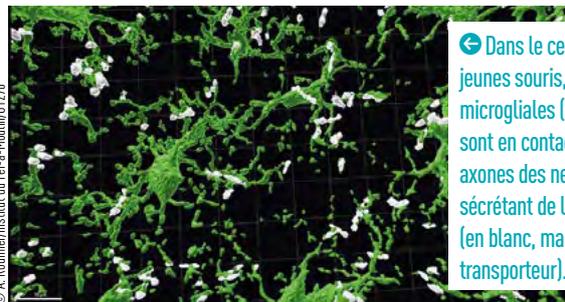
Pourquoi le stress nous fait oublier

Suite à un stress, la mémoire retient la situation angoissante mais peut aussi « oublier » d'autres informations qui n'y sont pas associées. Cette amnésie sélective – due chez l'humain au cortisol, l'hormone du stress – est connue, mais son mécanisme vient juste d'être précisé chez la souris par l'équipe de

Giovanni Marsicano, directeur de recherche Inserm au Neurocentre Magendie à Bordeaux. Les chercheurs ont perturbé la mémoire des rongeurs en leur injectant de la cortisone, leur hormone du stress. Ils ont alors observé une altération des neurones responsables du stockage de l'information et de ceux

Autisme

Une connexion clé dans le cerveau



↳ Dans le cerveau de jeunes souris, les cellules microgliales (en vert) sont en contact avec les axones des neurones sécrétant de la sérotonine (en blanc, marquage du transporteur).

Certains comportements autistiques trouveraient-ils leur origine dans les défenses immunitaires du cerveau ? À première vue, cela paraît peu intuitif. C'est pourtant ce que suggèrent les résultats d'une équipe de l'Institut du Fer-à-Moulin, à Paris. En fait, ces défenses, qu'on appelle la « microglie » (une population de macrophages), sont aussi connues pour jouer un rôle dans le développement du cerveau. L'équipe d'**Anne Roumier** a montré que, chez les souris, lorsqu'on empêche ces macrophages d'interagir avec un neurotransmetteur du cerveau, la sérotonine,

et ce dès les premières semaines de vie, les circuits neuronaux ne se forment pas correctement et les animaux sont moins sociables, moins flexibles, plus sensibles à des environnements nouveaux... Autant de comportements qui rappellent les troubles du spectre autistique. On savait que la sérotonine était liée à certaines maladies psychiatriques, mais c'est la première fois qu'un mécanisme est percé à jour. **B. S.**

Anne Roumier : unité 1270 Inserm/Sorbonne Université

G. Albertini *et al.* *Mol Psychiatry*, mai 2023 ; doi : 10.1038/s41380-023-02048-5

chargés de la récupérer, des cellules pourtant différentes et situées à deux endroits distincts du cerveau. En outre, dans les deux cas, ce dysfonctionnement implique les récepteurs aux cannabinoïdes des mitochondries, les usines à énergie des cellules. Ces dernières ne régulent alors plus correctement le calcium, un mécanisme indispensable au bon fonctionnement des neurones. Ces résultats, qui restent à confirmer chez l'humain, ouvrent la voie à de meilleurs traitements de l'amnésie liée au stress. **F. D. M.**

Giovanni Marsicano : unité 1215 Inserm/Université de Bordeaux

U. Skupio *et al.* *Neuron*, 21 juin 2023 ; doi : 10.1016/j.neuron.2023.04.001



© Charlie Padgett

VIH

Vers un vaccin
à ADN

Aujourd'hui, on ne guérit pas du VIH (sauf exceptions). Quant au carcinome hépatocellulaire qui touche le foie, c'est l'un des cancers les plus mortels. Des vaccins à ADN perfectionnés ont été testés sur ces deux maladies. Et les résultats sont très prometteurs.

Les vaccins à ARN et à ADN ont été placés sur le devant de la scène lors de la pandémie de Covid-19. Si le commun des mortels a découvert ces outils à cette occasion, les scientifiques, eux, y travaillent depuis une trentaine d'années. Dans le laboratoire Immunologie et nouveaux concepts en immunothérapie à Nantes, **Bruno Pitard** et son équipe viennent d'obtenir des résultats très prometteurs sur des vaccins à ADN qui ciblent le VIH et le carcinome hépatocellulaire, cinquième cancer le plus important au monde.

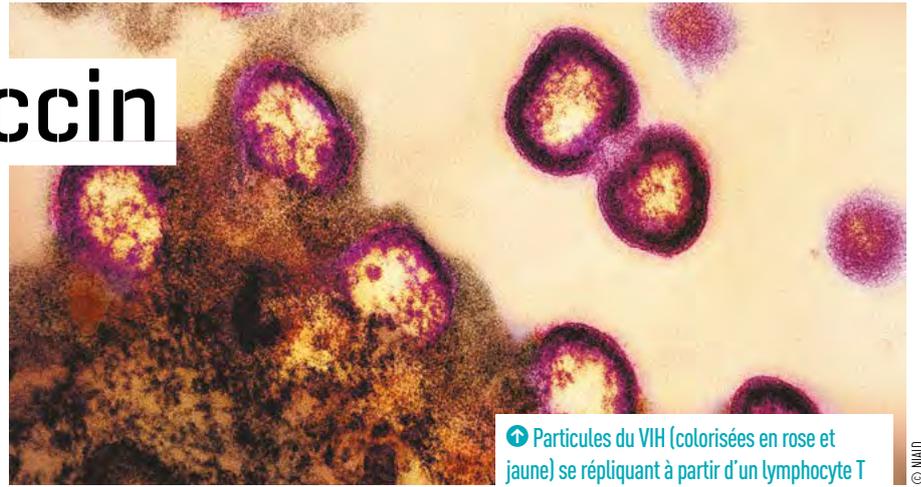
« *Les vaccins à acides nucléiques consistent à faire fabriquer un antigène par le corps que l'on veut protéger* », rappelle le chercheur. La synthèse de cet antigène entraînera la fabrication d'anticorps correspondants, dans le cadre de la réaction immunitaire adaptative. « *Mais, pour que le vaccin soit un succès, il faut aussi, lors de l'injection de l'ADN ou de l'ARN, stimuler la réaction immunitaire innée* », poursuit Bruno Pitard. C'est-à-dire la mise en action de signaux d'alerte qui vont stimuler la réponse immunitaire adaptative, à savoir la synthèse des anticorps. C'est précisément ce que son équipe et lui sont parvenus à faire.

Pour réussir cela, encore fallait-il introduire l'ADN au bon endroit. « *De nombreux vaccins à ADN étaient conçus comme ceux à ARN*, explique Bruno Pitard : *l'entrée dans la cellule se faisait par endocytose, c'est-à-dire le repli sur elle-même de la*

membrane cellulaire, et c'est dans l'endosome (la bulle ainsi créée) que se trouvent les protéines qui reconnaissent l'intrusion d'ARN et déclenchent la réaction immunitaire. Mais nous avons découvert que celles qui détectent un ADN étranger se trouvent dans le cytoplasme, soit à l'intérieur de la cellule. » D'où l'inefficacité des vaccins à ADN jusqu'à présent.

Il a donc fallu concevoir un moyen de transport – un vecteur – constitué de molécules portant des charges positives, et de taille assez petite pour se faufiler à travers la membrane et ainsi entrer dans la cellule sans déclencher d'endocytose. C'est le cas du vecteur 704, un polymère qui ressemble à une étoile, au milieu duquel quatre branches servent de support au brin d'ADN à transporter. L'équipe nantaise a testé son vecteur dans le cadre de deux maladies : une infection au VIH chez la souris et un carcinome hépatocellulaire chez le macaque.

Chez les souris, l'introduction de ce vecteur et de la séquence d'ADN adéquat a déclenché une réaction immunitaire et produit des anticorps qui empêchent l'interaction entre le VIH et la protéine CD4 des cellules immunitaires lymphocytes, avec la même efficacité que chez des humains qui synthétisent des anticorps neutralisant à spectre large et qui parviennent à guérir seuls de la maladie. La prochaine étape consistera à vérifier l'innocuité du vaccin contre le VIH chez les primates, ce qui ne devrait pas poser de problème étant donnés les résultats plus avancés sur le carcinome. Le vecteur s'est en effet révélé tout aussi efficace chez les macaques ayant le même



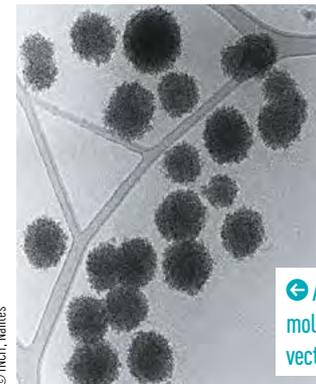
↑ Particules du VIH (colorisées en rose et jaune) se répliquant à partir d'un lymphocyte T infecté (marron)

© INRAE

profil immunologique que des patients atteints de ce cancer. Tout l'enjeu était ici de faire reconnaître l'AFP, une protéine synthétisée par les tumeurs, comme un élément étranger, afin que le corps développe des anticorps. « *Grâce au vecteur 704, nous parvenons à déclencher une réponse immunitaire innée très forte. Ainsi, l'AFP est synthétisée (grâce à l'ADN apporté par le vaccin) dans un contexte inflammatoire, ce qui suffit à induire la production d'anticorps et de lymphocytes spécifiques de l'AFP.* » Forts de ces résultats, les chercheurs pourraient tenter une injection chez l'humain dès l'an prochain. Mais surtout, cette solution, très adaptable et facile à produire, pourra être utilisée dans le cadre de n'importe quelle maladie infectieuse ou autre pathologie en mobilisant le système immunitaire. **Bruno Scala**

Bruno Pitard : unité 1302 Inserm/EMR 6001 CNRS/Nantes Université/Université d'Angers

📄 T. Colombani et al. *Mol Ther Nucleic Acids.*, 4 mai 2023 ; doi : 10.1016/j.omtn.2023.04.029



↶ Assemblage de molécules dans le vecteur 704

© INCI, Nantes

Cancer du sein

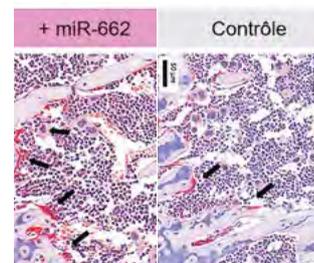
De l'ARN anti-métastase

Environ un quart des cancers du sein métastasent, notamment dans la moelle osseuse. Les microARN, ces petites séquences d'ARN produites par les cellules et qui peuvent bloquer l'expression de certains gènes, jouent un rôle fondamental dans ce développement métastatique. Des travaux menés par **Margherita Puppo**, dans l'équipe de

Philippe Clézardin, directeur de recherche Inserm à l'université de Lyon, ont montré que miR-662 est le microARN le plus exprimé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont développé des métastases. De plus, chez les souris, il augmente le potentiel agressif des cellules souches cancéreuses mammaires,

les rendant encore plus plastiques et capables de s'adapter à d'autres environnements tissulaires, comme l'os. Ainsi, miR-662 pourrait non seulement servir de biomarqueur afin d'anticiper les rechutes, mais aussi devenir une cible thérapeutique dans l'avenir. **B. S.**

Margherita Puppo, Philippe Clézardin : unité 1033 Inserm/Université Claude-Bernard - Lyon 1, Physiopathologie, diagnostic et traitement des affections du système musculosquelettique
 M. Puppo *et al.* *Br J Cancer.*, 13 juillet 2023 ; doi : 10.1038/s41416-023-02340-9



↑ Expression de miR-662 dans les cellules métastatiques osseuses de tumeur mammaire chez des souris. La destruction du tissu osseux est indiquée par les flèches noires.

© M. Puppo

Toxoplasmose

Le talon d'Achille de la forme chronique identifié ?

La toxoplasmose est une maladie infectieuse fréquente, causée par un parasite nommé *Toxoplasma gondii*. Dans plus de 80 % des cas, l'infection passe totalement inaperçue ou provoque tout au plus de la fièvre et une longue fatigue. Chez un tiers de la population mondiale et sous l'influence du stress imposé par le système immunitaire, le parasite se développe sous une forme enkystée quiescente, le bradyzoïte, présente majoritairement dans les muscles et le cerveau. Pour contrer le risque de réactivation du parasite enkysté et limiter sa transmission, une équipe menée par **Sébastien Besteiro** de l'université de Montpellier, en collaboration avec **Nicolas Blanchard** de l'université de Toulouse, a mis en évidence le rôle clé de l'apicoplaste, un organe endosymbiotique dans le bradyzoïte. Cette petite structure cellulaire d'origine bactérienne est essentielle à

son fonctionnement, car elle héberge des voies métaboliques absentes chez le parasite. Pour ce faire, les scientifiques ont généré, in vitro et in vivo, chez la souris, des bradyzoïtes mutants avec des apicoplastes non fonctionnels. Résultats : les parasites enkystés n'étaient plus viables. Prochain défi pour les chercheurs ? Mettre au point un médicament qui cible l'une des voies métaboliques de l'apicoplaste. **J. P.**

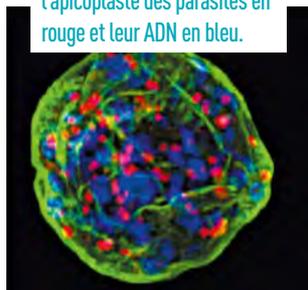
Sébastien Besteiro : UMR 5235 CNRS/Université de Montpellier, Dynamique des interactions membranaires normales et pathologiques

Nicolas Blanchard : unité 1291 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires

S. G. Sanchez *et al.* *PNAS*, 17 août 2023 ; doi : 10.1073/pnas.2309043120

↓ Kyste de cerveau de souris contenant des bradyzoïtes de *Toxoplasma gondii*. La paroi du kyste est en vert, l'apicoplaste des parasites en rouge et leur ADN en bleu.

© A. Cerutti



VAISSEAUX SANGUINS

La fibrilline-1 booste leur « pousse »

La fibrilline-1 est une protéine de structure de divers tissus. Or, en étudiant des souris modèles du syndrome de Marfan, une maladie rare due à des mutations de cette protéine, **Florian Alonso** dans l'équipe d'**Élisabeth Génot**, directrice de recherche Inserm du laboratoire Biotis à Bordeaux, a établi que la fibrilline-1 est aussi une actrice clé de la formation des capillaires sanguins. Elle influence la migration des cellules endothéliales indispensables à ce processus d'angiogenèse. Suite à ce constat, les chercheurs ont injecté un dérivé de fibrilline-1 aux souris mutantes et réussi à restaurer l'angiogenèse. Son mode d'action reste à préciser, mais d'ores et déjà un brevet a été déposé en vue de développer cette molécule à des fins thérapeutiques pour des maladies dans lesquelles l'angiogenèse est médiocre, par exemple l'insuffisance coronarienne, ou en médecine régénérative. **F. D. M.**

Florian Alonso, Élisabeth Génot : unité 1026 Inserm/Université de Bordeaux, Bioingénierie tissulaire (Biotis)

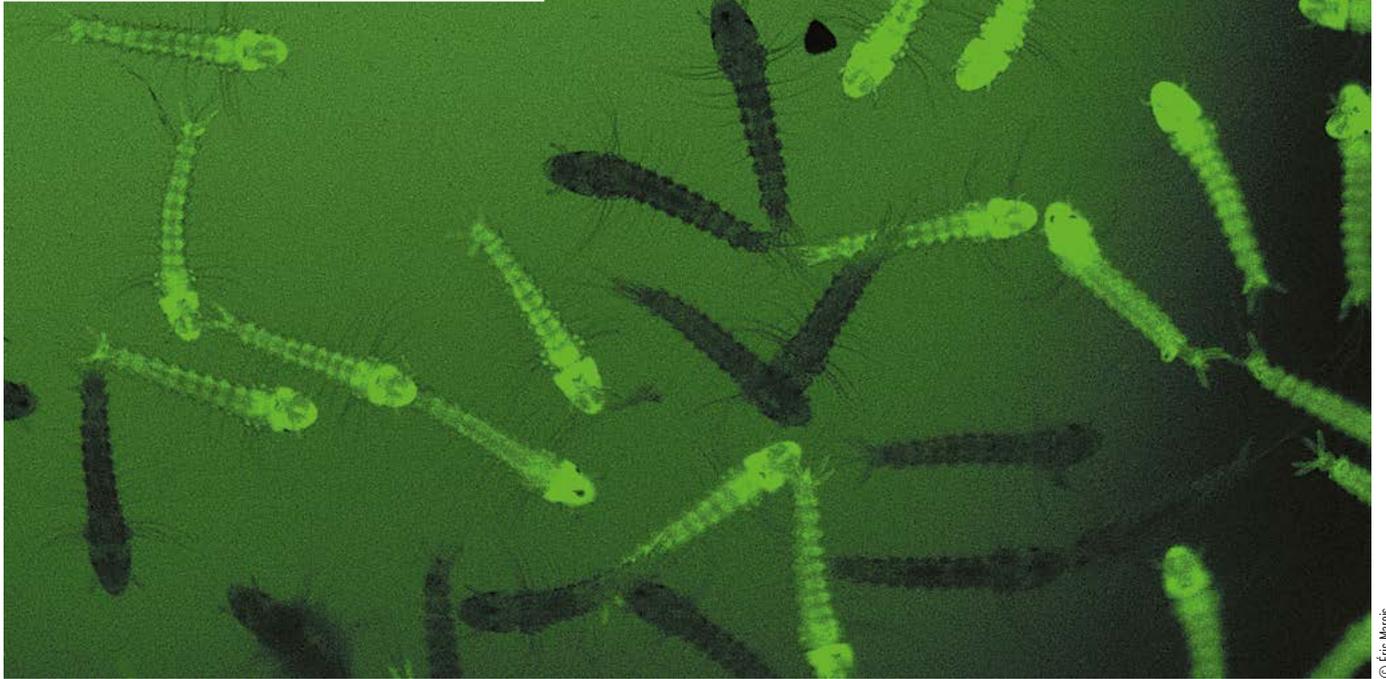
F. Alonso *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA.*, 6 juin 2023 ; doi : 10.1073/pnas.2221742120

↓ Cellules rétinienne de souris néonatale : noyaux en bleu, fibrilline-1 en rouge, cellules endothéliales vasculaires en vert



© Florian Alonso

IMAGE LÉGENDEE

La contre-attaque
fluorescente

© Eric Marois

Ces êtres vert fluo sont-ils des microbes mutants échappés d'un laboratoire ? Des extraterrestres venus envahir le monde ? Au risque de décevoir les amateurs de science-fiction, l'explication est plus cartésienne. Ce sont en fait des larves de moustiques tiges

génétiquement modifiés. L'insecte est présent dans les deux tiers de la France, élevant le risque d'infection par la dengue, le chikungunya ou Zika. Comment le combattre sans insecticides, dangereux pour la santé humaine et l'environnement ? Actuellement testée pour contrôler les populations de moustiques, la « technique de l'insecte stérile » consiste à stériliser les mâles par irradiation. Toute femelle sauvage s'accouplant avec un mâle stérilisé et relâché dans la nature verra sa progéniture anéantie, réduisant ainsi l'effectif de l'espèce. Inconvénient de cette méthode : le tri des larves d'élevage selon leur sexe est difficile et élever inutilement des larves femelles a un coût. L'équipe strasbourgeoise du chercheur Inserm **Éric Marois** a mis au point

une technique innovante pour différencier facilement les mâles des femelles, en collaboration avec Jérémy Bouyer du Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad). Ils ont inséré dans le génome du moustique un gène de méduse codant une fluorescence, à proximité des gènes qui déterminent leur sexe, de sorte que les mâles deviennent fluorescents de façon héréditaire. Les larves issues de ces pères génétiquement modifiés sont donc soit fluo (mâles), soit non fluo (femelles). Il devient ainsi facile de trier les larves mâles, de les stériliser, puis de les relâcher. « *Ce processus de stérilisation est très précis car il cible une seule espèce, sans dommages collatéraux sur l'environnement et les autres insectes, contrairement aux insecticides* », précise Éric Marois.

Lucile André

Éric Marois : unité 964 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

↳ C. Lutrat *et al. Commun Biol.*, 16 juin 2023 ; doi : 10.1038/s42003-023-05030-7



← Moustique femelle (à gauche), et moustique mâle génétiquement modifié (à droite)

© Eric Marois

Virus

Quels lieux d'échange entre primates et humains ?



© Victor Narat

Identifier dans quel contexte humains et animaux échangent des virus est un des enjeux de la prévention des maladies émergentes (Ebola, Covid-19, Zika...). C'est dans cet esprit que, lors d'un projet de l'institut Pasteur à Paris, **Maud Salmona**, virologue, et **Victor Narat**, primatologue, ont comparé les viromes – tous les virus – intestinaux de chimpanzés, de gorilles et d'humains en contact avec eux. Contre toute attente, il a été observé plus de similitudes entre ceux des gorilles – et non des chimpanzés – et des agriculteurs au Cameroun, qu'entre ceux des primates et de leurs soigneurs au zoo malgré des contacts quoti-

diens. Ces résultats auraient une origine comportementale. Au Cameroun, les gorilles sont plus nombreux que les chimpanzés et dévastent davantage les jardins forestiers. Bilan : les agriculteurs les chassent plus, manipulent leur viande et sont plus exposés à leurs selles présentes dans les champs. Les échanges de virus sont ainsi renforcés, tandis qu'au zoo, le lavage des mains et l'absence de contact physique avec les singes les limitent. **F. D. M.**

Maud Salmona : unité 976 Inserm/Université Paris Cité, Immunologie humaine, physiopathologie et immunothérapie

Victor Narat : UMR 7206 CNRS/MNH/Université Paris Cité, Éco-anthropologie

↳ V. Narat *et al. Nat Commun.*, 21 juin 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-39455-9

RÉGÉNÉRATION NEURONALE

Le rôle insoupçonné du ribosome

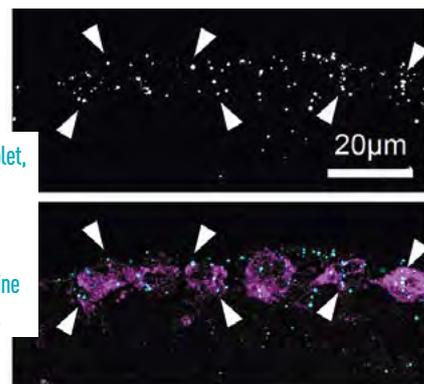
Dans les cellules, même les structures les plus connues recèlent encore des secrets. Ainsi, on sait depuis les années 1950 que le ribosome est la machine qui fabrique les protéines. Mais les équipes d'**Homaira Nawabi** et de **Stéphane Belin**, chercheurs Inserm à l'institut des neurosciences de Grenoble, ont découvert qu'il peut jouer un rôle clé dans le processus de régénération des neurones. Dans le nerf optique des souris, lorsque le ribosome interagit avec certaines protéines, comme la huntingtine, il se met à traduire de façon spécifique les ARN messagers[∴] qui permettent de fabriquer des protéines pro-régénératives. Cette découverte est cruciale car les neurones du nerf optique sont incapables de se régénérer. Les patients qui souffrent de neuropathies ou de glaucomes perdent donc irrémédiablement la vue. La découverte de ce mécanisme va ainsi permettre d'explorer une nouvelle voie, afin de mettre au point des techniques de thérapie régénérative non seulement pour restaurer la vision mais également pour réparer les lésions du cerveau et de la moelle épinière. **B. S.**

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

Homaira Nawabi, Stéphane Belin : unité 1216 Inserm/Université Grenoble-Alpes, Grenoble Institut des neurosciences

↳ J. Schaeffer *et al. Neuron.*, 7 juillet 2023 ; doi : 10.1016/j.neuron.2023.06.005

↳ Coupe de rétine : en violet, les neurones qui forment le nerf optique. Les points blancs et bleus montrent que le gène de la huntingtine interagit avec le ribosome.



© Julia Schaeffer



QUESACO

Postbiotique

Après les prébiotiques, qui nourrissent le microbiote intestinal, et les probiotiques, les micro-organismes vivants (bactéries, levures...) qui le constituent, la mode est aux postbiotiques. Ces composés stables (glucose, acides aminés, lipides...) sont issus de la transformation d'une molécule habituellement sécrétée par un micro-organisme. Leur intérêt ? Ils rééquilibrent la flore intestinale, tout comme leurs parents probiotiques utilisés en quantités adéquates, mais sans leurs potentiels effets indésirables (troubles digestifs,

risques d'infection). Plus que de simples compléments alimentaires, les postbiotiques sont aussi bénéfiques pour les systèmes immunitaire et neurologique. Administrés par voie orale ou autre, ils pourraient conduire à une nutrition préventive personnalisée et à des traitements innovants contre les maladies chroniques, tels le diabète de type 2 ou les douleurs viscérales chroniques. À l'Institut de recherche en santé digestive à Toulouse, **Claude Knauf** et **Nicolas Cenac** dans l'équipe de **Gilles Dietrich** se sont intéressés aux peptides[∴] et aux molécules lipidiques que produit le microbiote

intestinal. Résultat ? Leur administration régule le taux de glucose dans le sang, mais aussi l'homéostasie, le processus qui, par un jeu d'équilibre, garantit le fonctionnement normal de l'intestin. **A. M.**

∴ **Peptide**. Enchaînement d'acides aminés. L'assemblage de plusieurs peptides forme une protéine.

Claude Knauf, Nicolas Cenac, Gilles Dietrich : unité 1220 Inserm/INRAE/ENVT/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

↳ A. Abot *et al. Gut*, 5 octobre 2020 ; doi : 10.1136/gutjnl-2019-320230

↳ J. Pujó *et al. Gut*, 25 septembre 2020 ; doi : 10.1136/gutjnl-2020-321173

↳ C. Petitfils *et al. Gut*, mai 2023 ; doi : 10.1136/gutjnl-2022-328084

CANCER DU SEIN

La difficile reprise
du travail

Plus de 20 % des femmes qui ont eu un cancer du sein ne travaillent pas deux ans après le diagnostic. Est-ce par volonté ou contrainte ? Une question à laquelle l'étude Canto-Work répond : l'état de santé et les traitements ont certes leur part de responsabilité, mais la situation familiale et socio-économique joue aussi un rôle important.

En France, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. Le taux de survie à 5 ans est de 87 % et la mortalité diminue d'année en année. Malgré cette évolution positive et alors que, dans les pays occidentaux, plus de 70 % des femmes travaillent, « 21 % de celles qui ont eu un cancer du sein n'ont pas repris leur activité professionnelle deux ans après le diagnostic », indique **Gwenn Menvielle**, directrice de recherche Inserm, épidémiologiste à l'institut Gustave-Roussy à Villejuif. Identifier l'ensemble des freins à cette reprise afin de proposer des moyens de les lever est donc un des enjeux actuels de la prise en charge de ce cancer. Pour

mener à bien cette démarche, Gwenn Menvielle, **Ines Vaz-Luis**, oncologue dans la même équipe, et **Agnès Dumas**, sociologue et chercheuse Inserm dans l'unité Épidémiologie clinique et évaluation économique appliquées aux populations vulnérables à Paris, ont conçu l'étude Canto-Work. Celle-ci s'appuie sur la cohorte Canto (pour *Cancer Toxicities*), initiée en 2012, qui suit plus de 12 000 femmes soignées pour un cancer du sein localisé. Son objectif est d'identifier les séquelles des traitements sur la qualité de vie à long terme. « L'avantage de cette cohorte est qu'elle recueille des informa-

tions cliniques sur le type de tumeur, les traitements, l'état de santé, mais aussi des données sur la situation sociale, familiale et professionnelle des femmes et leur qualité de vie, dès le diagnostic et durant six ans », précise Gwenn Menvielle.

« 21 % des femmes qui ont eu un cancer du sein n'ont pas repris leur activité deux ans après le diagnostic »

Des freins cliniques... mais pas seulement

Canto-Work a ainsi montré que deux ans après le diagnostic, « les traitements les plus invasifs – l'ablation du sein et des ganglions lymphatiques de l'aisselle – et la prise de trastuzumab, un anticorps monoclonal^{❖❖} utilisé comme anticancéreux, s'accompagnent d'une moindre reprise du travail », explique l'épidémiologiste. À cela s'ajoutent des effets indésirables des traitements – par exemple un handicap important au niveau



↳ L'application Résilience, co-construite avec Gustave-Roussy, permet de suivre à distance et d'accompagner les patients en oncologie.

❖❖ **Anticorps monoclonal.** Anticorps fabriqué en laboratoire et capable de reconnaître une seule molécule

Gwenn Menvielle, Ines Vaz-Luis : unité 981 Inserm/Gustave-Roussy/Université Paris-Saclay, Biomarqueurs et nouvelles cibles thérapeutiques en oncologie

Agnès Dumas : unité 1123 Inserm/Université Paris Cité

ameli.fr/paris/etablissement/sante-prevention/cancer-sein

e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein

A. Dumas et al. *J Clin Oncol.*, 1^{er} mars 2020 ; doi : 10.1200/JCO.19.01726.

I. Vaz-Luis et al. *J Clin Oncol.*, 1^{er} juillet 2022 ; doi : 10.1200/JCO.21.01958

➔ Le type de traitement influe sur la décision de retourner au travail. Les femmes soignées par chimiothérapie associée à du trastuzumab reprennent moins souvent une activité professionnelle un an après la fin des traitements.



© AthushiFoto/Adobe Stock

du bras suite à la chirurgie, des douleurs neuropathiques ou des atteintes intestinales – ainsi que des séquelles psychologiques : dépression et anxiété. De même, « la fatigue sévère – en particulier émotionnelle – qui est un symptôme très fréquent, présent jusqu'à quatre ans après le diagnostic, et décrit comme le plus gênant par les femmes, joue un rôle », complète Ines Vaz-Luis.

« Mais la reprise du travail dépend aussi de la situation familiale et socio-économique, indépendamment de l'état de santé et des traitements », souligne Gwenn Menvielle. À revenu égal des ménages au moment du diagnostic, les femmes qui vivent en couple reprennent moins rapidement et davantage à temps partiel. « Par ailleurs, avoir la charge de trois enfants ou plus est un facteur aggravant, mais uniquement pour les plus défavorisées. C'est comme si ces femmes étaient victimes d'une double peine », précise l'épidémiologiste. Enfin, presque la moitié des femmes rééquilibre vie privée et vie professionnelle en faveur

« L'histoire ne s'arrête pas à la reprise. Nous nous intéressons aussi au maintien de l'activité professionnelle à long terme et à ses conditions »

de la première. Ce phénomène est accentué par le manque d'intérêt du travail – les employées sont moins enclines à la reprise que les cadres –, la sensation d'une absence de soutien du manager, les interférences négatives du cancer dans le quotidien, par exemple la peur de la rechute qui entrave les projets ou la culpabilité d'avoir été moins disponible pour sa famille. Mais ce changement de priorité de vie est aussi lié au fait que l'ex-

périence de la maladie peut être perçue comme ayant un impact « positif » sur le sens de sa vie, l'attention portée à sa santé, une meilleure estime de soi.

Des aides multiples et personnalisées

« La réinsertion professionnelle se heurte à des difficultés diverses et certaines patientes sont plus à risque d'être pénalisées par le cancer, résume Gwenn Menvielle. Il faut donc les identifier afin de proposer une approche individualisée au plus tôt après le diagnostic et ce d'autant plus qu'il existe des outils pour les aider ». Par exemple, « l'activité physique adaptée ou la thérapie cognitive et comportementale^{1,2} permettent de diminuer la fatigue, complète Ines Vaz-Luis. C'est pourquoi, nous avons développé un algorithme qui permet de déterminer, dès le diagnostic, le niveau de risque de fatigue sévère qui pourrait survenir à l'issue des traitements ». Par ailleurs, les chercheuses ont montré que les patientes étaient favorables à un soutien avec des outils digitaux, tout en gardant des contacts humains. Elles vont donc évaluer un suivi personnalisé durant deux ans avec deux applications et des contacts téléphoniques réguliers. Les aspects cliniques reposeront sur Résilience, une « appli » développée à Gustave-Roussy, axée sur la gestion des symptômes cliniques. La plateforme Alex, conçue par la start-up Wecare@work, permet quant à elle d'accompagner les patientes dans leur parcours professionnel, dès l'annonce du diagnostic. Attention, il ne s'agit pas de remettre les femmes au travail *manu militari*, mais que « chacune choisisse sa trajectoire professionnelle de manière éclairée », avertit Gwenn Menvielle, qui précise également : « L'histoire ne s'arrête pas à la reprise. Nous nous intéressons aussi au maintien de l'activité professionnelle à long terme et à ses conditions. Notre objectif est d'identifier les moyens d'une reprise stable et surtout de qualité. » **Françoise Dupuy Maury**

1,2 Thérapie cognitive et comportementale. Traitement des difficultés du patient dans « l'ici et maintenant » par des exercices pratiques centrés sur les symptômes observables au travers du comportement

1 E. Caumette et al. *Curr Oncol*, 1^{er} octobre 2021 ; doi : 10.3390/curroncol28050330

2 E. Caumette et al. *J Cancer Surviv*, juin 2023 ; doi : 10.1007/s11764-022-01197-w

A. Di Meglio et al. *Clin Oncol*, 1^{er} avril 2022 ; doi : 10.1200/JCO.21.01252

E. Martin et al. *Support Care Cancer*, octobre 2022 ; doi : 10.1007/s00520-022-07262-5

➔ Le soutien de la hiérarchie est crucial lorsque les malades retrouvent leur poste.



© Seventyfour/Adobe Stock

Hépatite C

Moins de greffes du foie grâce aux antiviraux d'action directe

Au cours d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C, le foie est exposé à un risque important de complications graves : fibrose, cirrhose, voire cancer du foie. Lorsque l'atteinte est sévère, la transplantation hépatique devient alors indispensable. En 2013, de nouveaux médicaments appelés antiviraux d'action directe (AAD) ont été autorisés en France. Très efficaces, ils permettent l'éradication totale du virus chez presque la totalité des patients. Une étude menée à partir des données nationales d'activité de transplantation hépatique de l'Agence de la biomédecine sous la houlette de **Sébastien Dharancy**, chercheur lillois à l'Institut de recherche translationnelle sur l'inflammation, montre qu'ils ont permis la diminution d'un tiers du nombre d'inscriptions sur liste d'attente de greffe des personnes atteintes d'hépatite C entre 2013 et 2018, passées ainsi à 295 en 2018. La proportion des cas d'infection d'hépatite C dans l'activité de transplantation hépatique en France est ainsi tombée de 23 % en 2014 à 16 % en 2018. **A. R.**

Sébastien Dharancy : unité 1286 Inserm/Université de Lille/CHU Lille

A. Coilly et al. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.*, 24 juin 2023 ; doi : 10.1016/j.clinre.2023.102168

↓ Virion de l'hépatite C



©Naird et Rockefeller University

Maladie rénale rare de l'enfant

Mieux prévoir les rechutes

Le syndrome néphrotique corticosensible est une maladie rénale rare mais sévère qui touche principalement les enfants. Elle se caractérise par une fuite d'albumine (une protéine fabriquée par le foie) dans les urines, compliquée

d'œdèmes, d'infections et d'un risque de thrombose. Plus de trois quarts des patients sont rapidement soulagés par des corticoïdes. Toutefois, les rechutes sont fréquentes, exposant aux complications au long cours de ces traitements (troubles de la croissance et infections notamment). Il est donc urgent de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie pour mieux la traiter. L'équipe de **Pierre Ronco** à l'hôpital Tenon à Paris avait déjà découvert en 2018 des variants génétiques associés à ce syndrome dans une région impliquée dans les réponses

NUTRITION

Le régime méditerranéen est-il sain et durable ?

Largement étudié, le régime méditerranéen – fruits, légumes, poisson gras et huile d'olive – est réputé bénéfique pour la santé. Mais une étude menée par **Julia Baudry** et **Floriane Neves**, de l'Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle à Bobigny, apporte un éclairage nouveau. En s'appuyant sur la cohorte française NutriNet-Santé, elles ont observé que l'adhésion au régime méditerranéen est associée, certes, à des bénéfices nutritionnels et à un mode de vie plus sain, mais aussi à un impact environnemental moindre lié à la prédominance végétale de ce régime ainsi qu'à une certaine frugalité prônée par ce mode d'alimentation traditionnel. En revanche, un surcoût (plus d'un euro par jour par personne en moyenne) est également observé, ce qui pose la question des inégalités alimentaires. Enfin, de façon



©Gerosi/Adobe Stock

inédite, cette étude pointe que ce régime est associé à une exposition accrue aux pesticides, en raison des fruits et légumes très présents, en partie compensée par la consommation de produits bio, fréquente dans la population adepte du régime méditerranéen. Au-delà des statistiques, ces nouvelles données questionnent le concept de ce qu'est une alimentation durable et saine. **A. F.**

Julia Baudry, Floriane Neves : unité 1153 Inserm/Université Paris

Cité/Université Sorbonne Paris Nord/INRAE, Centre de recherche épidémiologie et statistiques

J. Baudry et al. *Br J Nutr.*, 26 juin 2023 ; doi : 10.1017/S0007114523001411

immunitaires. Grâce à une vaste collaboration internationale, elle vient d'en décrire sept supplémentaires, dont certains impliqués dans le fonctionnement des glomérules, les unités de filtration des reins. « À partir de ce travail, nous espérons à terme identifier des biomarqueurs prédictifs de rechute afin de personnaliser davantage les traitements et les doses nécessaires », explique Pierre Ronco. **A. R.**

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

A. Barry et al. *Nature commun.*, 29 avril 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-37985-w



↑ Glomérules d'un patient sain (haut) et néphrotique (bas)

©Hanna Delbecq/Inserm U1155/Hôpital Tenon

Chronothérapie

L'importance de l'heure de prise des anticancéreux

© RFPSP/Adine Stock



Les traitements anticancéreux sont d'enjeu vital mais entraînent des effets secondaires potentiellement très importants. Plusieurs études montrent que les niveaux d'efficacité et de tolérance peuvent varier selon l'heure de prise. En effet, l'horloge biologique des cellules de notre organisme modifie de façon cyclique, sur environ

24 heures, l'expression des gènes et des protéines et le comportement des cellules. Celles-ci peuvent ainsi être plus ou moins sensibles à une molécule thérapeutique à certains moments de la journée. Parmi ces travaux, on compte ceux de l'équipe d'**Annabelle Ballesta**, chercheuse Inserm à l'institut Curie à Paris, en collaboration avec l'uni-

versité Paris-Saclay. Grâce à des modèles mathématiques analysant les données expérimentales et cliniques, elle étudie la réponse aux médicaments anticancéreux selon l'horaire d'administration. Ainsi, l'irinotécan est mieux toléré s'il est pris à 15 h pour les femmes et à 9 h pour les hommes, tandis que pour l'oxaliplatine, les horaires optimaux respectifs sont 22 h et 16 h. Enfin, les travaux de l'équipe sur l'immunothérapie suggèrent un bénéfice en matière de survie pour les patients atteints de cancers métastatiques si elle est prise tôt le matin. Aux cliniciens désormais de se saisir de ces données pour améliorer leurs prescriptions. **A. R.**

Annabelle Ballesta : unité 900 Inserm/ Institut Curie, Biologie des systèmes, épidémiologie et biostatistiques cliniques du cancer

✎ J. Hesse *et al.* *Comput Struct Biotechnol J.*, 2 septembre 2021 ; doi : 10.1016/j.csbj.2021.08.051

✎ S. Dulong *et al.* *Pharmaceutics*, 15 novembre 2022 ; doi : 10.3390/pharmaceutics14112465

ADDICTION

AU CANNABIS

Un nouveau candidat médicament

Les propriétés psychoactives du cannabis sont dues à l'activation de différentes voies de signalisation après la fixation du tétrahydrocannabinol (THC) sur les récepteurs cannabinoïdes (CB1) du cerveau. L'équipe de **Pier Vincenzo Piazza**, à Bordeaux, avait déjà décrit que cette activation augmente aussi la synthèse de prégnénone. Cette hormone stéroïde, longtemps considérée comme inactive, se lie aux récepteurs CB1 et exerce une boucle de rétroaction qui bloque les effets moléculaires responsables du potentiel addictif du THC. Avec **Jean-Michel Revest**, ils ont modifié la prégnénone pour la stabiliser et l'administrer oralement. Baptisé AEF0117, ce candidat médicament réduit les effets psychoactifs recherchés par les personnes dépendantes au cannabis versus placebo, sans effet sur le comportement normal. Développé par la société Aelis Farma, que dirige Pier Vincenzo Piazza, AEF0117 est le premier représentant d'une classe d'inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur CB1, aussi impliqué dans certains déficits cognitifs. **C. G.**

Pier Vincenzo Piazza, Jean-Michel Revest : unité 1215 Inserm/ Université de Bordeaux, Neurocentre Magendie

✎ M. Vallée *et al.* *Science*, 3 janvier 2014 ; doi : 10.1126/science.1243985

✎ M. Haney *et al.* *Nat Med*, 8 juin 2023 ; doi : 10.1038/s41591-023-02381-w

PAPILLOMAVIRUS

Améliorer l'acceptabilité du vaccin

Dans un contexte de défiance vaccinale et alors que le taux de vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) stagnait à 37,4 % chez les filles de 16 ans et plus en 2021, les autorités sanitaires françaises ont décidé de viser 80 % des adolescents, filles et garçons, vaccinés d'ici 2030. Le projet PrevHPV, auquel participe l'équipe de **Karine Chevreul** de l'unité Épidémiologie clinique et évaluation économique appliquées aux populations vulnérables à Paris, a étudié les connaissances et les perceptions vis-à-vis du vaccin ainsi que les facteurs influençant la vaccination. Parents et enseignants, deux publics impliqués dans la décision vaccinale, rapportent un manque de connaissances sur le HPV et des avis partagés sur la vaccination à l'école. Les mères des adolescents citent les discours contradictoires des professionnels de santé, la peur des effets secondaires et la mauvaise réputation des laboratoires pharmaceutiques, tandis que les enseignants



© Africa Studio/Adine Stock

évoquent l'appartenance culturelle ou religieuse et le manque de temps des professionnels. Ces éléments permettent de mieux cerner les freins à la vaccination anti-HPV, un levier important pour élaborer des programmes de sensibilisation et d'intervention auprès des médecins généralistes, enseignants, parents et adolescents, et à terme améliorer la couverture vaccinale. **A.F.**

✎ **Papillomavirus humain.** Famille de virus très contagieux infectant la vulve, le vagin, le col de l'utérus, l'anus, le pénis, la bouche et la gorge, et qui peuvent induire certains cancers

Karine Chevreul : unité 1123 Inserm/Université Paris Cité

✎ J. Alloud *et al.* *Vaccine*, 12 juillet 2023 ; doi : 10.1016/j.vaccine.2023.05.072

BIOPILES

L'énergie illimitée
du corps

Le corps est une centrale énergétique qui transforme la nourriture que nous mangeons en énergie chimique stockée sous forme de glucose. La recherche tente d'exploiter cette ressource pour alimenter l'électronique implantée, support de la médecine de demain.

Aujourd'hui les dispositifs médicaux, l'électronique implantée et les prothèses bioniques améliorent le quotidien de nombreux patients.

Près de 6 % de la population des pays développés est concernée. L'ère de la médecine digitalisée est en pleine expansion. Les chercheurs ont su concevoir un rein artificiel, un sphincter urinaire robotisé et automatisé, un pancréas bio-artificiel pour remplacer celui des diabétiques, ou encore une version miniaturisée et implantable d'un système de dialyse. Pour **Abdelkader Zebda**, chercheur Inserm au laboratoire Recherche translationnelle et innovation en médecine et complexité à La Tronche près de Grenoble, nous ne sommes qu'au début des possibilités, encore faut-il avoir le support énergétique pour y parvenir. En effet, rendre un système plus sophistiqué, avec davantage de fonctions, cela demande plus d'énergie. « Si on voulait alimenter un rein arti-



↑ Illustration évoquant l'énergie dégagée par le corps humain

fiel, il faudrait une pile à lithium d'1 litre pour 1,2 kg, à renouveler tous les ans ! explique-t-il. Plus les implants sont gourmands en énergie, plus leurs piles sont encombrantes. Les technologies médicales implantées sont aujourd'hui restreintes par leurs sources d'énergie, qui ont une durée de vie limitée. »

Du glucose et de l'oxygène pour produire de l'électricité

Aujourd'hui, la pile à lithium qui alimente la plupart des dispositifs médicaux est implantée avec une source de carburant définie. Il faut ainsi changer la pile d'un *pacemaker* tous les cinq à sept ans environ. Abdelkader Zebda a voulu s'affranchir de cette limite avec une source d'énergie qui ne nécessite pas d'être renouvelée. Cela fait plus de 10 ans qu'il s'intéresse aux biopiles qui utilisent comme carburants l'oxygène et le

glucose présents en continu dans l'organisme. D'abord testées in vitro, puis sur des rats en 2019, leurs électrodes ont livré des résultats encourageants. Une révolution, même

« Les technologies médicales implantées sont aujourd'hui restreintes par leurs sources d'énergie, qui ont une durée de vie limitée »

pour le milieu. Les biopiles fonctionnent comme des piles classiques à combustibles : elles transforment l'énergie chimique en énergie élec-

trique. Seulement, à l'inverse de la pile traditionnelle, le carburant de la biopile est biologique. L'appareil de quelques millimètres utilise des enzymes pour faire réagir l'oxygène et le sucre présents dans le corps afin qu'ils libèrent des électrons dont se sert la pile pour produire du courant. C'est un procédé totalement naturel fondé sur l'oxydation du glucose et la réduction de l'oxygène, sans que cela ne perturbe en rien la glycémie et la disponibilité de l'oxygène

↓ La biopile développée par l'équipe d'Abdelkader Zebda



Abdelkader Zebda : UMR 5525 CNRS/Université Grenoble Alpes, Recherche translationnelle et innovation en médecine et complexité, équipe Systèmes nanobiotechnologiques et biomimétiques

dans l'organisme, tous deux nécessaires à son fonctionnement. Le corps humain contient environ 100 watts de puissance chimique, dont la moitié est stockée sous forme de glucose. Seuls quelques milliwatts suffisent à la biopile pour alimenter des dispositifs médicaux implantables gourmands en énergie. La puissance des biopiles va surtout dépendre de leur surface. Plus leur superficie sera étendue, plus de réactions pourront avoir lieu simultanément et plus d'électrons seront libérés. Pour autant, les instruments restent d'un volume relativement petit, entre 0,01 et 0,5 mL selon les besoins en puissance. « *On est capable de concevoir des matériaux poreux, avec un rapport surface/volume très important* », explique le chercheur.

Une source infinie d'énergie, vraiment ?

Si les piles à lithium sont limitées par leur réservoir de carburant, le glucose et l'oxygène qui nourrissent les biopiles sont une source intarissable du vivant. Une fois ces contraintes de conditionnement levées, la promesse d'une source énergétique avec une longévité illimitée semble atteignable. Pourtant, les biopiles en l'état actuel des choses n'en demeurent pas moins circonscrites. Les catalyseurs enzymatiques, socles des

« Les biopiles constituent une avancée majeure et un changement de paradigme vers une médecine de l'avenir optimisée par la technologie »

réactions énergétiques, restent des protéines, qui par essence peuvent se dénaturer avec le temps. « *On a travaillé sur leur stabilisation, notamment en essayant de remplacer les enzymes par des catalyseurs qui ne sont pas d'origine biologique, comme du graphène dopé au fer et à l'azote, tout aussi sélectifs envers l'oxygène, mais plus résistants* », détaille Abdelkader Zebda. Autre limite auxquelles les chercheurs se confrontent : l'acceptation par le corps. Pour les

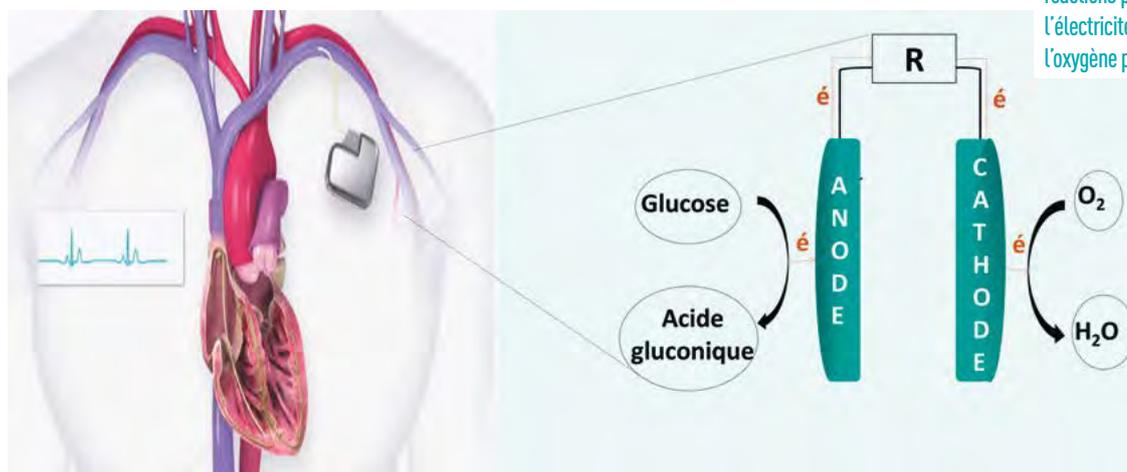
protéger contre les attaques du système immunitaire, les électrodes sont encapsulées et abritées par des membranes biocompatibles qui laissent passer l'oxygène et le glucose. Mais cela ne suffit pas toujours. Le corps a tendance à encapsuler avec un tissu cicatriciel les éléments étrangers, même bénins. Or, ainsi isolée, la biopile n'a plus accès à son carburant principal. Le glucose et l'oxygène ne peuvent plus atteindre la pile, qui cesse de fonctionner sur le long terme. « *Nous travaillons énormément sur l'acceptation de la biopile par le corps dans la durée*, explique le chercheur. *Aujourd'hui, c'est l'un des enjeux majeurs qui limitent la durabilité et l'utilisation de la biopile. Nous avons notamment conçu des systèmes membranaires poreux avec des propriétés anti-encrassement qui marchent jusqu'à*

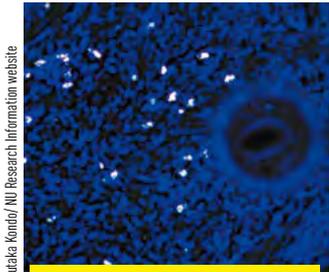
6 mois. » Malgré une démonstration de principe très prometteuse donc, une étape essentielle reste encore à franchir avant que les biopiles ne soient adoptées par le milieu médical : allonger la durée de vie des systèmes. « *En 10 ans, nos piles à combustible sont passées d'une autonomie de trois jours à six mois en continu dans le corps d'un animal, et sans provoquer de réaction de rejet. Nous sommes sûrs que nous pouvons faire mieux* », assure aujourd'hui Abdelkader Zebda. En attendant, avec le soutien de la SATT Linksium, il envisage l'application de ces systèmes au bénéfice du bien-être animal grâce à la création d'une start-up baptisée Watt-Pill. Cette dernière vise à commercialiser les premières biopiles implantables afin d'alimenter des capteurs qui contrôleraient en continu la santé des animaux d'élevage comme la vache – une étape cruciale avant le développement de ces appareils chez l'humain. « *Les biopiles constituent une avancée majeure et un changement de paradigme vers une médecine de l'avenir optimisée par la technologie* », affirme le chercheur.

Mia Rozenbaum

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

⬇ Dans une biopile, le glucose est oxydé en acide gluconique à l'anode et l'oxygène est réduit en eau à la cathode. Ces deux réactions permettent de produire de l'électricité à partir du glucose et de l'oxygène présents dans notre corps.





©Yutaka Kondo/NIH Research Information website

➔ **Fusobacterium** (points blancs)
près de l'utérus d'une patiente
souffrant d'endométriose



JAPON

ENDOMÉTRIOSE

Une origine
bactérienne ?

L'endométriose, une maladie gynécologique marquée par la présence de tissu semblable à la muqueuse

utérine en dehors de l'utérus, concerne une femme sur dix en France. Récemment, des chercheurs sous la supervision de Yutaka Kondo de l'université de Nagoya ont analysé génétiquement des prélèvements de muqueuse interne de l'utérus d'une quinzaine de femmes atteintes d'endométriose. Résultats ? 64 % d'entre elles présentaient une infiltration de *Fusobactérium*,

une bactérie retrouvée naturellement dans le microbiote oral et gastro-intestinal. Pour aller plus loin, ils ont décrypté, in vitro sur un modèle murin, le mécanisme biochimique sous-jacent et montré qu'un traitement antibiotique réduit le nombre et l'étendue des lésions typiques de l'endométriose.

➔ A. Muraoka et al. *Sci Transl Med.*, 14 juin 2023 ; doi : 10.1126/scitranslmed.add1531



CHINE

DIABÈTE DE TYPE 2

L'insuline
hebdomadaire
tout aussi efficace

En France, la majeure partie des diabétiques de type 2 ont recours quotidiennement à la prise d'un hypoglycémiant. Dans le cas de prise d'analogues de l'insuline, une seule injection hebdomadaire faciliterait la gestion de leur maladie. Partant de ce constat, une équipe sino-américaine, supervisée par Yiming Mu de l'hôpital militaire de Beijing, a évalué, pendant 26 semaines, chez 564 personnes atteintes de diabète de type 2, les effets d'une injection quotidienne versus une injection hebdomadaire d'analogues de l'insuline (icodec et degludec respectivement). Bilan, après ajustement individuel des dosages ? Le traitement hebdomadaire permettait d'obtenir, en moyenne, un taux sanguin d'hémoglobine glyquée : de 8,6 % à 7 %, contre 8,5 % à 7,2 % chez les diabétiques recevant le traitement quotidiennement. Prochaine étape ? L'approbation ou non, d'ici la fin de l'année, de la mise en place d'un traitement hebdomadaire par la Food and Drug Administration (FDA) sur la base de ces résultats.

➔ **Hémoglobine glyquée.** Mesure qui permet de connaître le taux de glucose dans le sang sur trois mois

➔ I. Lingvay et al. *JAMA*, 18 juillet 2023 ; doi : 10.1001/jama.2023.11313



CANADA

MÉNOPAUSE

Moins
d'œstrogènes
préserve
les artères

L'hypertension artérielle est la principale cause mondiale de maladies cardiovasculaires et de mortalité prématurée chez les femmes. Quel est l'impact sur la tension artérielle d'un traitement à base d'œstrogènes chez des femmes ménopausées ? Entre 2008 et 2019, des chercheurs, sous la supervision de Sofia Ahmed de l'université de Calgary, ont suivi 112 240 femmes de plus de 45 ans prenant une hormonothérapie par voie orale ou non orale (transdermique, vaginale, intramusculaire). Résultats : le risque d'hypertension le plus faible est obtenu lorsque le traitement à base d'œstrogènes est pris non oralement, avec la dose la plus faible et pendant la période la plus courte.

➔ C. Z. Kalenga et al. *Hypertension*, 5 juin 2023 ; doi : 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19938



ÉTATS-UNIS

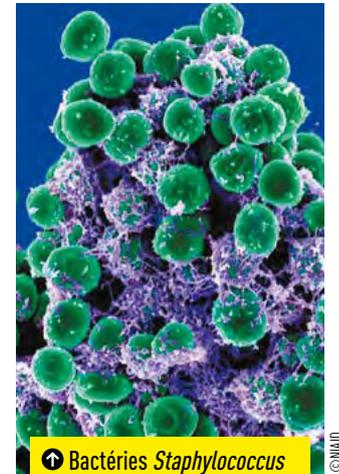
MÉLANOME

Des bac-
téries de
la peau
contre le
cancer !

Sur la peau saine, des millions de bactéries, champignons et virus jouent un rôle clé autant dans le maintien de la barrière cutanée que dans la prévention des infections. Ce sont des commensaux, autrement dit des microorganismes qui colonisent la peau sans provoquer de maladies. Et s'il était possible d'utiliser leur capacité à interagir avec le système immunitaire de leur hôte pour lutter contre le mélanome, une tumeur maligne de la peau ? Pour répondre à cette question, l'équipe de Michael Fischbach de l'université de Stanford a modifié génétiquement la bactérie *Staphylococcus epidermidis* présente naturellement sur la peau afin qu'elle produise un antigène : antitumoral spécifique du mélanome. Ensuite, ils ont appliqué ces staphylocoques génétiquement modifiés sur la fourrure de souris atteintes de mélanome. Leurs observations ? La réponse immunitaire était suffisamment importante pour ralentir la croissance tumorale ou tuer les cellules cancéreuses sans provoquer d'inflammation. D'autres études sont néanmoins nécessaires pour mettre au point une souche de *S. epidermidis* qui exprime l'antigène de manière plus stable pour augmenter le temps de contact antigène-cellules tumorales.

➔ **Antigène.** Molécule capable de déclencher une réponse immunitaire

➔ Y. E. Chen et al. *Science*, 13 avril 2023 ; doi : 10.1126/science.abp9563



➔ Bactéries *Staphylococcus epidermidis* (en vert)

©NIH/AD

COVID LONG

Un risque diminué de 40 % grâce à un antidiabétique



En France, 2,06 millions de personnes souffrent de Covid long. Selon l'OMS, l'affection apparaît dans les 3 mois qui suivent l'infection initiale par le SARS-CoV-2 et se caractérise par un ou des symptômes (fatigue, essoufflement, toux, douleurs musculaires ou thoraciques, anxiété) persistant au moins 2 mois. Récemment, une équipe codirigée par Thomas Murray et David Boulware de l'université du Minnesota à Minneapolis a évalué les effets de la metfor-

mine, un antidiabétique oral très connu, sur la survenue d'un Covid long. Pour ce faire, ils ont réuni 1 126 personnes en surpoids ou obèses, âgées en moyenne de 45 ans et testées positivement, pour la première fois, au SARS-CoV-2. Bilan après 10 mois ? L'incidence du Covid long était de 10,4 % dans le groupe placebo contre 6,3 % dans le groupe qui a reçu de la metformine pendant les 14 jours suivant l'infection. Désormais, les chercheurs doivent

renouveler leur étude sur la population générale. **J. P.**

↳ C. T. Bramante *et al.* *Lancet Infect Dis.*,
8 juin 2023 ;
doi : 10.1016/S1473-3099(23)00299-2

⬇️ Structure chimique de la metformine, une molécule qui, prise précocement, pourrait diminuer le risque de Covid long



© Adobe Stock



LE POINT AVEC



© Coll. privée

Olivier Robineau

infectiologue, chercheur à l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique (unité 1136 Inserm/Sorbonne Université)

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Olivier Robineau : Ils montrent qu'en intervenant lors de phase aigüe de la maladie, c'est-à-dire au moment des premiers symptômes, on peut agir sur l'évolution de la Covid-19 et sur ses conséquences, comme avec les antiviraux

spécifiquement développés pour lutter contre le SARS-CoV-2 (nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir). Le deuxième point important, c'est que l'effet de la metformine est optimal quand elle est administrée dans les 4 jours suivant l'infection.

Quelles sont les limites de l'étude ?

O. R. : L'étude a été réalisée dans une population en surpoids dont la moitié était obèse, facteur de risque de sévérité initiale et de Covid long. Il est donc nécessaire de savoir si la molécule possède le même effet sur des personnes qui ne sont pas en surpoids. Dans la population générale, le risque d'avoir des symptômes persistants à un an varie de 3 à 10 % selon les études. Dans le groupe metformine, la proportion de Covid long reste dans la fourchette haute de cet intervalle. On peut donc supposer que ce médicament joue sur le surrisque de survenue de symptômes persistants chez des personnes en surpoids ou obèses et répondant à ses effets. Cependant, il est possible que la metformine agisse sur la population ayant un poids normal étant donné que cette molécule présente des activités antivirales in vitro, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Enfin, notons que ces personnes ont été traitées lors de leur première infection

par le SARS-CoV-2, or nous savons que le risque de développer un Covid long est plus faible lorsqu'il y a déjà eu un contact antérieur avec le virus ou après une vaccination. Une question subsiste : est-ce que l'efficacité de la metformine va être du même ordre chez les individus qui ont déjà développé une immunité contre ce virus ?

Que reste-t-il à faire pour mieux prévenir le Covid long ?

O. R. : Nous devons poursuivre nos efforts de recherche pour comprendre quels sont, dès les premiers jours de l'infection, les mécanismes biologiques, et notamment inflammatoires, qui conditionnent la persistance des symptômes. Pour prévenir le Covid long, nous devons multiplier les efforts de prise en charge initiale de la maladie, avec l'évaluation de l'administration d'antiviraux ou de certains types d'immunomodulateurs ❖ dans des populations à moindre risque de forme sévère de Covid-19 et déjà immunisées. C'est du curatif précoce. Dans le cas de la prévention, rappelons que, selon la population, la vaccination diminue de 20 à 50 % le risque de Covid long.

Propos recueillis par Julie Paysant

❖ **Immunomodulateur.** Médicament qui stimule ou freine le système immunitaire

Dès ses études, Marc Poirot s'est captivé pour l'union entre biologie et chimie, deux disciplines jusque-là cloisonnées. De ce mariage, le directeur de recherche Inserm a tiré les fils de nouvelles voies de transformation du cholestérol et de leur implication dans le cancer du sein. Un travail récemment récompensé par le prix Schroepfer, décerné par l'American Oil Chemists' Society.

MARC POIROT

La fascination pour de nouvelles pistes thérapeutiques

Demandez à des chercheurs quand a commencé leur émerveillement pour les sciences et presque tous répondront « depuis l'enfance ! ». Marc Poirot est de ceux-ci. « J'ai d'abord été attiré par la biologie, j'ai beaucoup observé la nature et j'avais toujours une encyclopédie à portée de main pour y trouver des réponses à mes questions », se souvient-il. Cinq décennies plus tard, le chercheur a toujours cette passion chevillée au corps : chaque jour, dans les locaux de son équipe installés sur le site du Cancéropôle de Toulouse, il essaie de comprendre cette nature qui le fascinait déjà très jeune, désormais dans ses aspects les plus pointus : le métabolisme du cholestérol et les effets de sa dérégulation dans les cancers du sein.

Avant d'en arriver là, le parcours de formation du scientifique s'est construit au gré de rencontres décisives. Celle avec son professeur de philosophie, Olivier Schwartz, qui le convainc de s'orienter vers les sciences expérimentales. Puis avec la chimie organique, qui lui fait découvrir la possibilité de créer des molécules à façon. Ensuite avec Jean Asselineau, ancien directeur de laboratoire au CNRS, qui l'incite à s'inscrire dans une nouvelle formation doctorale alliant chimie et biologie, alors qu'il était auparavant impossible de suivre un cursus réunissant les

deux disciplines, forçant le jeune étudiant à jongler entre les emplois du temps de deux maîtrises. Enfin, vient sa rencontre avec Sandrine Silvente tandis qu'il patiente dans la file d'inscription à l'université. « Ça a été le coup de foudre et nous ne nous sommes plus quittés », raconte-t-il à propos de celle qui deviendra sa femme et avec qui il fondera plus tard l'équipe Métabolisme du cholestérol et innovations thérapeutiques.

Alors qu'il commence à travailler dans l'industrie chimique allemande, un professeur de chimie, Jean-Jacques Périé, l'informe de la création d'un DEA de chimie des biomolécules : pas question de manquer cette révolution que le scientifique avait pressentie depuis le début de ses études, le « mariage » de la biologie et de la chimie ! Marc Poirot entreprend donc une thèse auprès de Jean-Charles Faye, ingénieur chimiste et chercheur à l'Inserm. « J'y ai développé des outils chimiques et identifié AEBS (sigle anglais pour "site de liaison aux anti-œstrogènes"), qui est une cible pharmacologique d'un médicament utilisé pour le traitement des cancers du sein hormono-dépendants, le tamoxifène », retrace-t-il. À une époque où les campus ne sont pas connectés, Marc Poirot épuise les ressources bibliographiques universitaires pour étendre ses connaissances en chimie et en biochimie. Il y découvre l'existence

des alcaloïdes stéroïdiens, substances qu'on pensait alors exclues du règne animal mais possédant des propriétés physicochimiques particulières et souvent bioactives chez l'Homme. « Personne à ma connaissance n'avait recherché leur existence chez les mammifères », se souvient-il au sujet de ces dérivés du cholestérol qui deviendront centraux dans ses recherches.

Après un post-doctorat à Sanofi, où il poursuit la caractérisation du site AEBS, suivi d'un poste de chargé de recherche à l'Inserm dans l'équipe de son mentor Jean-Charles Faye, Marc Poirot intègre les National Institutes of Health, à Bethesda, aux États-Unis, où il travaille sur les récepteurs des hormones stéroïdiennes. Un rapprochement s'opère entre ses thématiques de recherche et celles de sa femme, **Sandrine Silvente-Poirot**, chercheuse CNRS en biochimie et en pharmacologie moléculaire, et ils s'associent pour créer une équipe de recherche transdisciplinaire au Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan.

Au cœur de leurs travaux : les dérivés du cholestérol et leurs effets promoteurs et supprimeurs de tumeurs. Le chercheur et son équipe ont tout d'abord mis en évidence l'importance jusqu'alors insoupçonnée du cholestérol dans l'action anticancéreuse du tamoxifène. Ils ont également démontré qu'il existait, sur le site AEBS, ciblé par

ce médicament anticancéreux, une enzyme appelée *cholesterol-5,6-epoxide hydrolase* (ChEH), cruciale dans la transformation biochimique du cholestérol. Ces observations laissent penser aux scientifiques qu'il existerait une voie encore méconnue de transformation du cholestérol. Pour tester cette hypothèse, ils ont synthétisé des dérivés du cholestérol à l'aide d'amines naturelles, telles que l'histamine ou des polyamines. Ces dérivés, qu'ils ont par la suite nommés « dendrogénines », sont des alcaloïdes stéroïdiens. « *Ces dendrogénines se sont révélées capables d'induire la différenciation de cellules indifférenciées ou dédifférenciées, ce qui a fait écho à nos recherches sur le cancer car les cellules tumorales sont caractérisées par la perte de leur état de différenciation. Nous les avons ensuite recherchées et trouvées dans les tissus de mammifères, prouvant ainsi l'existence d'alcaloïdes stéroïdiens bioactifs chez l'Homme* », résume le chercheur. Parmi ces molécules, la dendrogénine A (DDA) montre des propriétés anticancéreuses remarquables. Or les chercheurs observent que les cellules cancéreuses ont perdu la capacité à produire la DDA ! « *Sandrine a démontré qu'à la place de cette molécule, elles produisent un oncométabolite, que nous avons appelé "oncostérone", favorisant le développement tumoral mammaire* », poursuit-il.

Autant de découvertes successives qui dessinent de nouvelles possibilités de traitements anticancers, via une action sur des mécanismes cellulaires que les traitements classiques ne ciblaient pas jusqu'alors.

De l'étude du site de liaison du tamoxifène à ces conclusions et leur portée thérapeutique, le chemin parcouru paraît vertigineux. « *C'est le cas !*, confirme Marc Poirot. *Au départ, on se sent submergé par les tâches à réaliser. C'est avec le recul que l'on se rend compte de l'ampleur du travail accompli, qui plus est avec succès !* » Le chercheur, qui a reçu en mai le prestigieux prix Schroepfer décerné par l'American Oil Chemists' society, une société savante américaine s'intéressant aux lipides dans tous leurs champs d'application, en apprécie d'autant plus tous les efforts consentis. « *C'est un grand honneur pour moi et mon équipe, reconnaît-il. Ce prix est un encouragement clair à poursuivre notre travail d'exploration de cette nouvelle voie métabolique qui nous promet encore de grandes découvertes.* » **Alice Bomboy**



DATES CLÉS

1992. Chargé de recherche à l'Inserm

1993-1996. Scientifique « visiteur » aux National Institutes of Health (États-Unis)

2003. Habilitation à diriger des recherches, Université de Toulouse

2007-2011. Directeur de l'équipe Métabolisme, oncogénèse et différenciation cellulaire

2011-2026. Directeur de l'équipe Métabolisme du cholestérol et innovations thérapeutiques

Marc Poirot, Sandrine Silvente-Poirot : unité 1037 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Centre de recherches en cancérologie de Toulouse

📄 P. de Medina *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 6 juillet 2010 ; doi : 10.1073/pnas.1002922107

📄 P. de Medina *et al.* *Nature Commun.*, 1^{er} janvier 2013 ; doi : 10.1038/ncomms2835

📄 M. Voisin *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 12 octobre 2017 ; doi : 10.1073/pnas.1707965114

En observant par fluorescence le trajet d'une hormone au niveau cérébral, Vincent Prévot confirme le rôle clé des tanycytes dans les échanges entre le sang et le cerveau. Il conduit aujourd'hui le projet WATCH, qui explore l'implication de ces cellules dans le vieillissement cognitif.

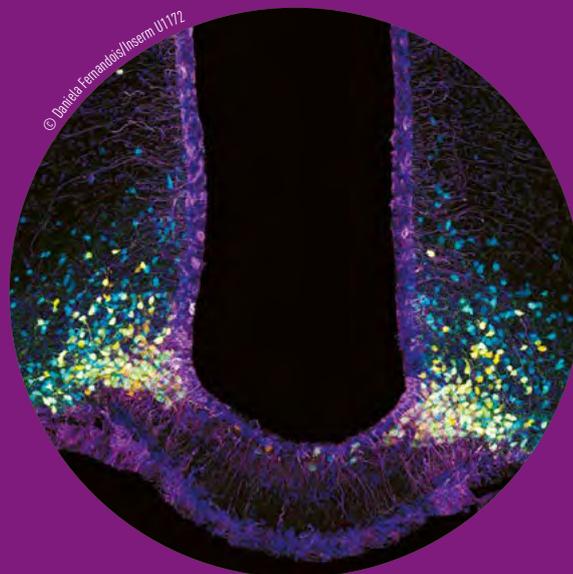
En 2014, je me penche sur les mécanismes qui permettent à la leptine, une hormone libérée par le tissu graisseux dans le sang, d'enclencher un signal de satiété au niveau de l'hypothalamus, structure cérébrale connue pour jouer un rôle important dans la régulation de nombreux mécanismes physiologiques.

On sait que la leptine est trop volumineuse pour passer la barrière hématoencéphalique, qui protège le cerveau, mais elle joue pourtant un rôle clé dans le contrôle central de notre métabolisme. Je fais alors le pari que sont impliqués les tanycytes, des cellules situées à la jonction entre le cerveau et sa périphérie. J'ai en effet déjà montré que ces « garde-barrières » contrôlent le passage d'une petite molécule, un neuropeptide de la reproduction, au niveau de la seule zone non hermétique de la barrière hématoencéphalique, dans l'hypothalamus. Pari réussi ! Après avoir injecté de la leptine marquée à des souris, j'observe clairement son parcours dans les tissus par fluorescence : d'abord son internalisation par les tanycytes puis sa libération au niveau des neurones de l'hypothalamus et vers d'autres structures cérébrales. Avec les données d'autres équipes, il est désormais évident que les tanycytes contrôlent la communication sang-cerveau grâce au transport de nombreuses hormones, dont les fonctions sont variées. Un véritable couteau suisse ! Cette découverte est très enthousiasmante car les perspectives

« J'ai compris le potentiel des garde-barrières de notre cerveau »



Vincent Prévot
unité 1172 Inserm/Université de Lille/CHRU de Lille, Lille
neuroscience & cognition, équipe Développement et plasticité du cerveau neuroendocrine



⬆ La leptine entre par les tanycytes (en violet) pour inhiber les neurones qui stimulent l'appétit (en jaune) et activer ceux qui déclenchent la satiété (en bleu).

sont innombrables. Le plus dur est de choisir quel fil tirer : les incidences métaboliques, développementales, cognitives ? Avec mon équipe, nous choisissons le vieillissement cognitif dans le cadre du projet WATCH. Avec une hypothèse de départ osée : si les tanycytes dysfonctionnent et que le cerveau communique moins bien avec la périphérie, cela pourrait altérer la cognition. Les premiers travaux engagés semblent nous donner raison : les prolongements des tanycytes visualisés *post mortem* chez un malade d'Alzheimer semblent coupés aux ciseaux. Cause ou conséquence de la démence, cela reste maintenant à élucider...

Propos recueillis par Caroline Guignot

E. Balland *et al.* *Cell Metab.*, 4 février 2014 ;
doi : 10.1016/j.cmet.2013.12.015



DU MÉTIER D'INFIRMIÈRE À LA RECHERCHE EN ÉPIDÉMIOLOGIE

Hélène Amazouz porte une double casquette. D'un côté, celle de l'infirmière de terrain intéressée par la prévention des maladies. De l'autre, la chercheuse en épidémiologie, animée par l'envie d'améliorer la santé publique. On l'imagine bien occupée : durant la pandémie de Covid-19, elle a aussi offert du renfort dans plusieurs hôpitaux des Yvelines. Ajoutons à cela une troisième casquette, celle de la chercheuse engagée et membre de l'association Femmes & Sciences, « *qui donne de la visibilité aux femmes chercheuses, notamment auprès des jeunes* ». C'est lors de son master en santé publique à l'université Paris-Descartes qu'elle découvre l'épidémiologie. « *Je suis très intéressée par l'impact des facteurs environnementaux sur la santé, explique-t-elle. Certains facteurs de risques sont modifiables, comme l'alimentation. Ce qui veut dire qu'en l'améliorant, on peut éviter le développement de certaines maladies.* » C'est ainsi qu'en 2018, elle se lance dans une thèse dédiée au rôle de l'alimentation sur la santé respiratoire et les allergies des enfants. Elle a notamment montré que l'allaitement des nouveau-nés pendant au moins trois mois diminuait le risque de développer de l'asthme durant l'enfance. Ses travaux ont aussi démontré qu'une adhésion plus forte au régime méditerranéen (apport élevé en fruits, légumes, légumineuses, noix, céréales non raffinées, pains, poissons et huile d'olive) à 8 ans était associée à un risque plus faible d'asthme et de sensibilisation allergénique, ainsi qu'à une meilleure fonction respiratoire.

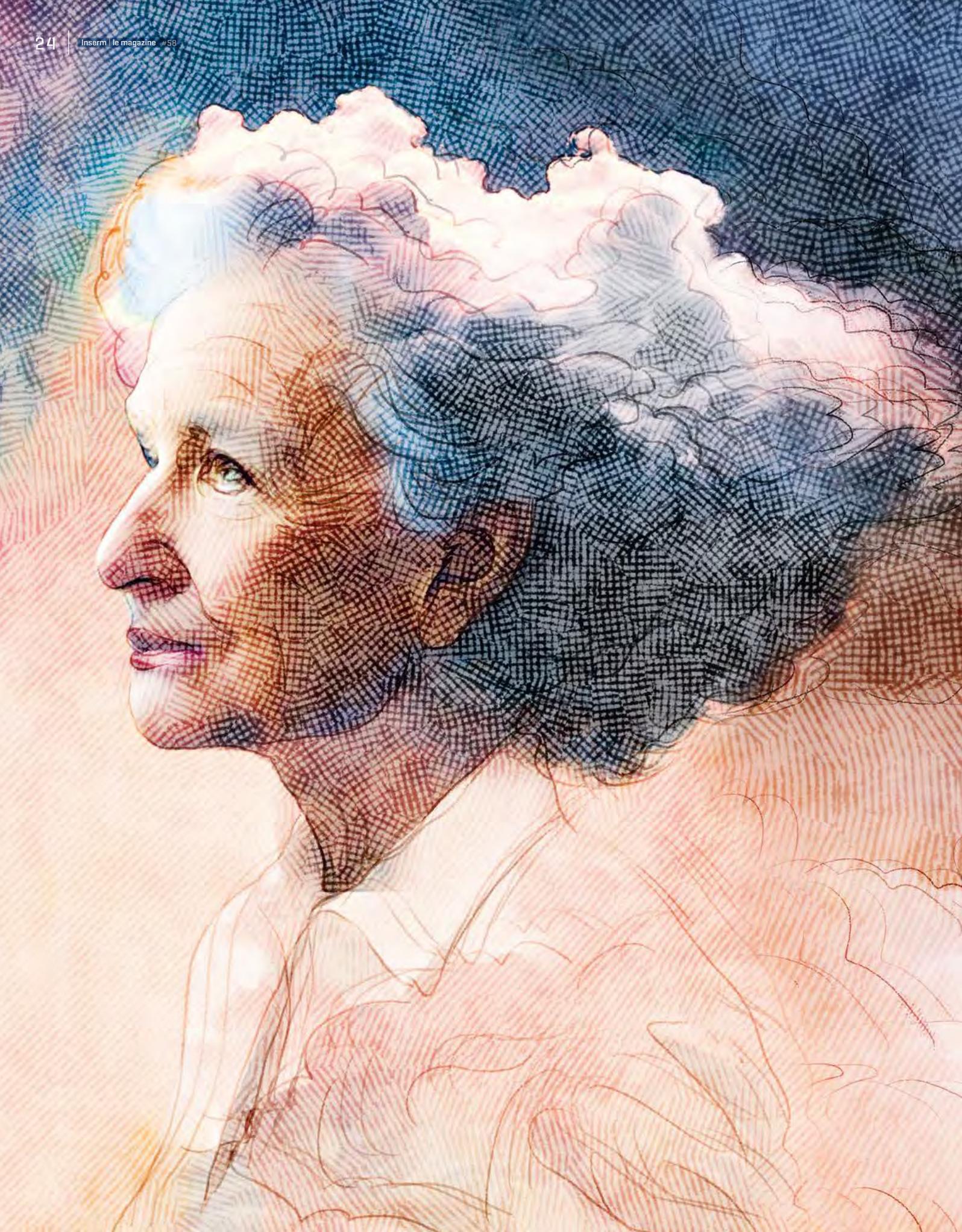
**Hélène
Amazouz**

unité 1018 Inserm/Université
Paris-Saclay/ Université de
Versailles-Saint-Quentin-
en-Yvelines, CESP, équipe
Exposome &
hérédité

Des résultats distingués par trois prix fin 2022. La post-doctorante étudie désormais le rôle des expositions environnementales et de l'alimentation sur le risque d'endométriose[⚡], « *une pathologie qu'on connaît peu, alors qu'elle touche 10 % des femmes en âge de procréer* ».

Lucile André

[⚡]**Endométriose.** Maladie gynécologique caractérisée par le développement de tissu semblable à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus



GRAND ANGLE

VIEILLISSEMENT

Et si on pouvait l'inverser ?

Dossier réalisé par
Kheira Bettayeb

Alors que l'espérance de vie et le nombre de centenaires ont augmenté, la vieillesse reste inéluctable. Dans l'espoir de changer la donne, de nombreuses équipes de chercheurs dans le monde, et notamment en France, à l'Inserm, tentent de relever un pari fou : ralentir le vieillissement, voire l'inverser. Qu'est-ce qu'au juste ce processus ? Peut-on d'ores et déjà le juguler ? Quelles pistes pour l'inverser ? Allons-nous devenir immortels ? Et à quel prix ? Éléments de réponse.

En mai 2023, une nouvelle a fait couler beaucoup d'encre dans la presse : le millionnaire américain Bryan Johnson, 45 ans, a annoncé se faire transfuser le sang de son fils de 17 ans, dans l'espoir... de ne pas vieillir ! En 2022, avait circulé une information similaire, selon laquelle plusieurs autres milliardaires, dont le fondateur d'Amazon, Jeff Bezos, avaient investi des millions de dollars dans la start-up de biotechnologie américaine Altos Labs, laquelle vise à reprogrammer les cellules pour les « rajeunir »... Longtemps resté cantonné au domaine de la science-fiction, le rêve de ralentir le vieillissement, de l'arrêter, voire d'inverser son cours s'approche petit à petit de la réalité. Et pas seulement du côté de milliardaires en quête d'immortalité ! Ce projet fou fait aussi son chemin dans le milieu de la recherche. Ainsi, en août 2023, un groupe d'experts franco-américain dirigé par **Yves Rolland**, gériatre et chercheur au Centre d'épidémiologie et de recherche en santé des populations de Toulouse, a publié un article qui invite la communauté scientifique à repenser les mécanismes du vieillissement « pour développer de nouvelles approches thérapeutiques et préventives qui ciblent les processus fondamentaux du vieillissement ». Et désormais, la science qui a pour ligne de mire le vieillissement possède même un nom : la « gérosience ». Celle-ci a un but clair : prolonger le nombre d'années vécues en bonne santé. « Une perspective enthousiasmante ! », se réjouit Yves Rolland.

De fait, on l'oublie souvent, mais depuis plus d'un siècle, l'amélioration continue des conditions de vie et les progrès de la médecine ont conduit à une hausse sans précédent de l'espérance de vie de notre espèce. Ainsi, en France, même si ce paramètre a cessé d'augmenter depuis quelques années (notamment à cause de la pandémie de Covid-19 qui l'a fait baisser), il est passé de 69,2 ans pour les femmes et 63,4 ans pour les hommes en 1950 à, respectivement, 85,2 et 79,3 ans en 2022, soit un gain d'environ 15 ans en sept décennies, selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

Problème, le vieillissement favorise plusieurs maux parmi lesquels les cancers, les maladies cardiovasculaires (infarctus,

accident vasculaire cérébral...), neurodégénératives (maladie de Parkinson et d'Alzheimer...) et métaboliques (obésité, diabète de type 2...) ou encore l'arthrose. Selon une étude américaine, pas moins de 62 % des personnes âgées de 65 à 74 ans présentent une ou plusieurs de ces pathologies. Ce taux grimpe à 81 % pour les plus de 85 ans. Or avec le vieillissement des populations des pays industriels, ces maladies vont devenir encore plus courantes et, par conséquent, peser plus lourd en matière de qualité de vie. D'où la nécessité de mieux prévenir leur apparition ou de limiter leur progression.

Vieillir, une maladie comme une autre

C'est là que la gérosience entre en jeu : « Au lieu de tenter de combattre les maladies liées au vieillissement une à une, comme cela se fait aujourd'hui, le but de la recherche dans ce domaine est de tenter de les contrecarrer toutes en même temps et avant leur survenue ou à leur tout début. Cela, en ciblant la mère de toutes ces maladies : le vieillissement. Un peu comme si celui-ci était lui-même une maladie et les pathologies liées, ses conséquences », explique **Jean-Marc Lemaître**, directeur de recherche Inserm, co-directeur de l'Institut de médecine régénérative et biothérapies (IRBM) à Montpellier et auteur d'un livre grand public sur ce sujet.

Mais qu'est-ce qu'au juste le vieillissement ? « Un processus biologique complexe d'altération progressive du bon fonctionnement des tissus et des organes et de leur capacité à se régénérer. Cette dégradation progressive impacte les capacités physiques et mentales et augmente le risque de maladies chroniques et, au final, de décès », répond le chercheur.

À ce jour, la raison de l'existence du vieillissement est encore débattue. Selon la théorie du vieillissement programmé, il serait planifié génétiquement (notamment pour éviter le surpeuplement de la planète). D'après une autre, la théorie de l'usure de l'organisme, il découlerait simplement de la dégradation du corps humain au fil du temps. Mais un point semble désormais faire consensus : « La plupart des biologistes pensent que ce processus serait non pas la conséquence d'un seul facteur ou mécanisme moléculaire, mais de plusieurs », indique **Éric Gilson**, directeur de l'Institut de recherche sur le cancer et le

Yves Rolland : unité 1295 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier ; IHU HealthAge, CHU de Toulouse

Jean-Marc Lemaître : unité 1183 Inserm/Université de Montpellier

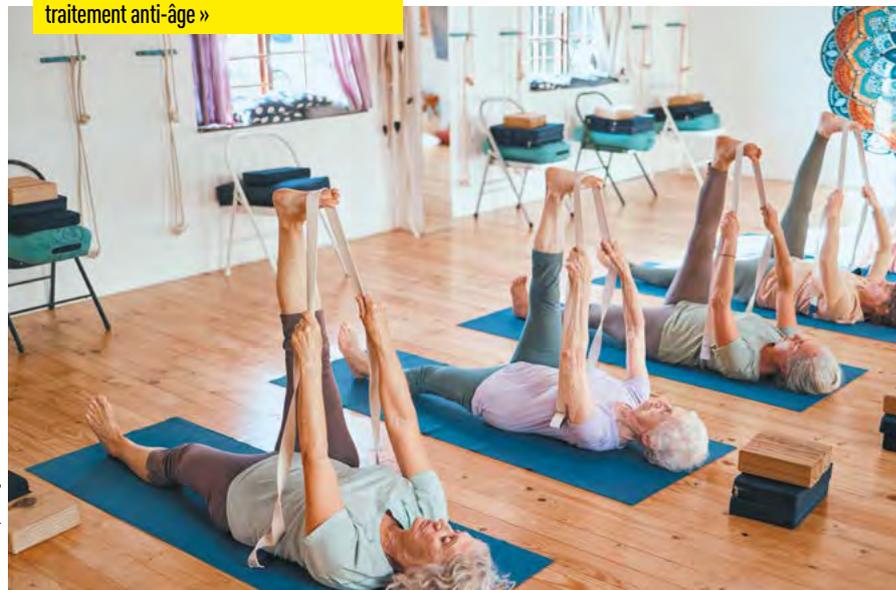
Éric Gilson : unité 1081 Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur, Ircan, équipe Télomère, sénescence et cancer

Y. Rolland et al. *Nat Commun.*, 19 août 2023 ; doi : 10.1038/s41467-023-39786-7

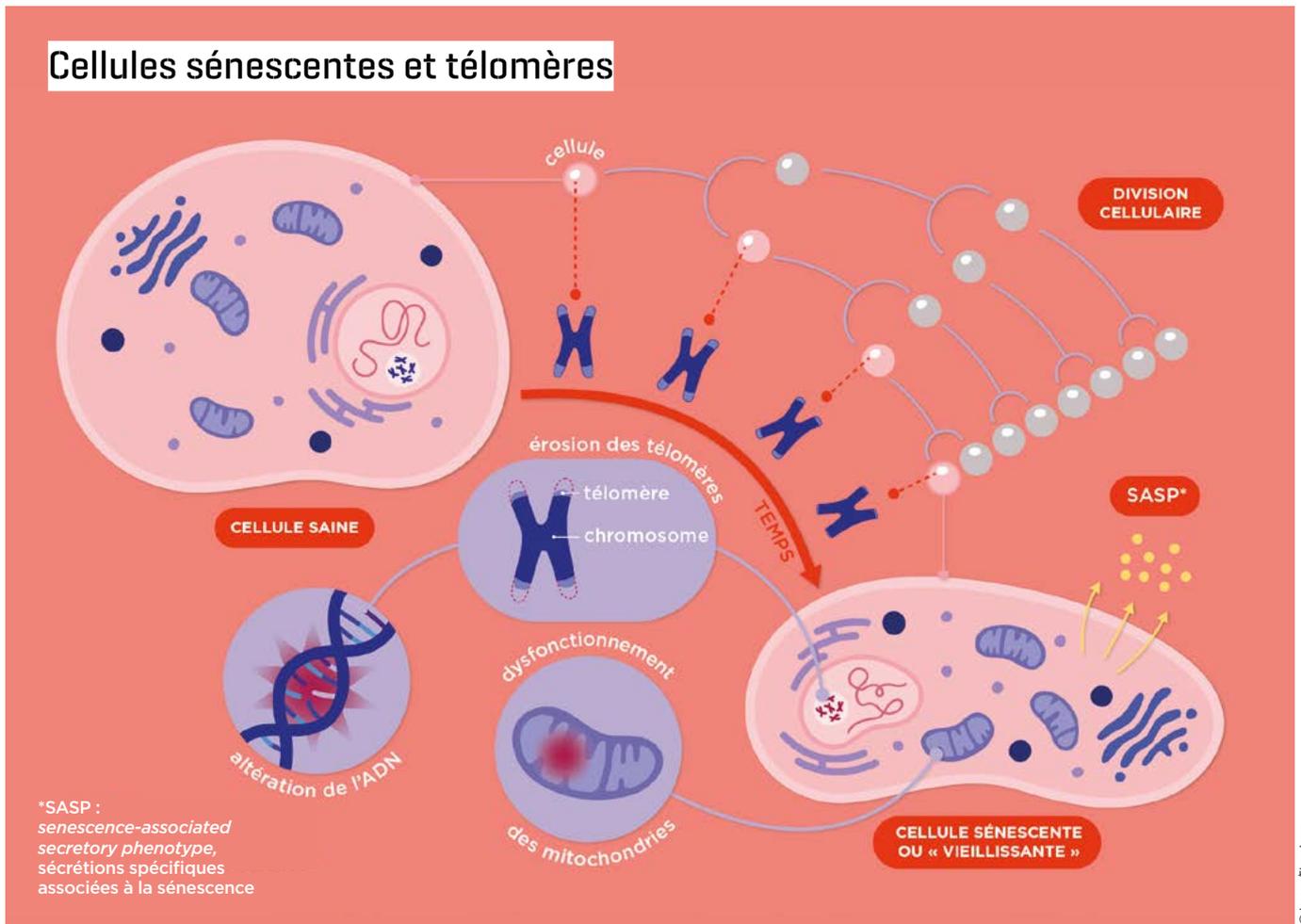
M. E. Salive. *Epidemiol. Rev.*, 31 janvier 2013 ; doi : 10.1093/epirev/mxs009

J.-M. Lemaître, *Guérir la vieillesse*, éditions Humensciences, 2022

⬇ L'activité physique reste le « meilleur traitement anti-âge »



Cellules sénescentes et télomères



© Inserm/Flore Avram

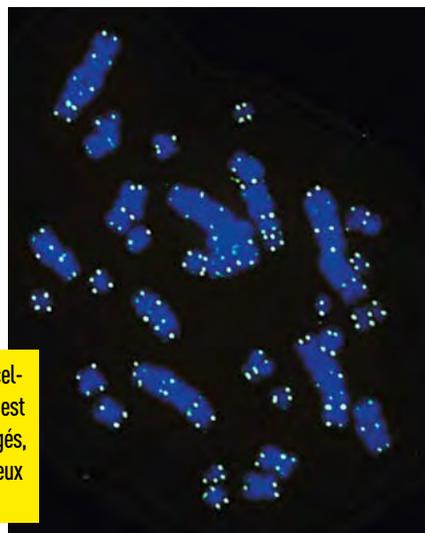
vieillesse à Nice (Ircan), et coordinateur scientifique de deux ambitieux programmes sur le vieillissement soutenus par l’Inserm, l’un national (AgeMed), l’autre international (InterAging).

L’un des mécanismes majeurs impliqués est la « sénescence cellulaire » ou vieillissement cellulaire, « un processus physiologique qui entraîne une modification des fonctions de la cellule et un arrêt irréversible de ses divisions », continue Éric Gilson (voir infographie ci-dessus). Pendant longtemps, ce phénomène a été ignoré des chercheurs, qui pensaient les cellules immortelles, capables de toujours

se diviser si on leur fournissait des nutriments. Puis, au début des années 1960, le biologiste américain Leonard Hayflick

a observé qu’après une cinquantaine de division, des cellules humaines en culture changeaient d’aspect et arrêtaient de se séparer. La sénescence cellulaire venait d’être découverte. Aujourd’hui, il est établi qu’« au fil du temps, les cellules sénescentes s’accumulent dans l’organisme et sécrètent des facteurs qui altèrent les tissus. Ce qui contribue au vieillissement ».

La cause de cette sénescence cellulaire ? Elle peut être favorisée prématurément par certains facteurs externes qui induisent des dommages cellulaires (stress, pollution...). Mais elle surviendrait aussi naturellement au fil du temps, à cause de divers mécanismes internes. Parmi eux notamment : le raccourcissement des télomères, des séquences d’ADN répétées au bout des chromosomes. « À chaque division de la cellule, les télomères raccourcissent jusqu’à une taille critique à laquelle ils ne sont plus fonctionnels, ce qui entraîne la sénescence des cellules et ainsi le vieillisse-



© Delphine Benarouch-Popillier

➔ Chromosomes humains (batônnets bleus) issus d’une cellule où le fonctionnement de la protéine télomérique TRF2 est anormal. Les télomères (points jaunes) sont alors déprotégés, ce qui entraîne la fusion de plusieurs chromosomes entre eux (points dans les batônnets) et donc de l’ADN endommagé.

ment », développe Éric Gilson. Mais il n'y aurait pas que la sénescence cellulaire et le raccourcissement des télomères... Dans un article de 2013 mis à jour début 2023, intitulé *The Hallmarks of Aging* (« Les caractéristiques du vieillissement »), une équipe de chercheurs internationale a répertorié pas moins de sept autres causes principales du vieillissement : la production de radicaux libres (des molécules délétères pour les cellules), l'accumulation de dommages génétiques, l'apparition d'altérations épigénétiques (autour de la molécule d'ADN et non dans sa séquence), la diminution de la capacité à produire des protéines correctement repliées, la dérégulation de la capacité des cellules à détecter les molécules nutritionnelles dans le sang, l'épuisement des cellules souches (qui permettent de renouveler ou de réparer des organes lésés) et l'altération de la communication chimique entre les cellules.

Ce sont tous ces mécanismes conjugués qui mèneraient aux maladies chroniques et aux cancers liés au vieillissement... voire à d'autres : « Ces dernières années, plusieurs études ont montré que l'accumulation de cellules sénescents favoriserait également les formes sévères de plusieurs infections virales respiratoires, dont la Covid-19 et la grippe », souligne **Serge Adnot**, physiologiste à l'Institut Mondor de recherche biomédicale et co-auteur d'une publication portant sur cet aspect,

« La résistance exceptionnelle des centenaires s'explique en partie par la génétique »

parue en juillet 2023. Pourtant, certaines personnes déjouent plusieurs des pathologies du vieillissement et peuvent rester en bonne santé jusqu'à la fin de leur vie : les centenaires, qui vivent 100 ans et plus. Selon une étude de l'Insee, en avril 2023, la France comptait 30 000 centenaires.

Quels sont leurs secrets ? Est-ce lié à leurs gènes ? « Oui, la résistance exceptionnelle des centenaires s'explique en partie par la génétique », répond **Jean-Marie Robine**, directeur de recherche émérite Inserm au laboratoire Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives à Montpellier, et auteur d'une étude qui a confirmé que la Française Jeanne Calment, décédée à 122 ans en 1997, détenait bien le record mondial de longévité. Notamment, un gène est connu pour

être surreprésenté chez les centenaires : *ApoE*, qui code pour l'apolipoprotéine E, une molécule qui améliore le transport du cholestérol. Une étude française de 2011 a montré que si dans la population le risque d'avoir développé une maladie d'Alzheimer à 85 ans est de 12,5 %, il augmente à 26,5 % pour les porteurs d'une copie de la forme ApoE4, un variant d'*ApoE*, et à 55,5 % pour ceux portant deux copies de ce variant...

La longévité, héréditaire ?

Ceci dit, poursuit Jean-Marie Robine, « il n'existe pas un gène de la longévité : ce serait l'effet conjugué d'un vaste ensemble



© © iur/People Images/Adobe Stock

La kinésithérapie permet de stimuler, de préserver voire de renforcer les aptitudes fonctionnelles et motrices de la personne âgée.

de gènes qui rendrait plus résistant aux maladies ». C'est ce que suggèrent plusieurs études qui ont mis en lumière de multiples autres gènes impliqués dans la longévité. Par exemple des travaux américains de 2017 ont relié la longévité des Amish, une communauté américaine connue pour mener une vie simple à l'écart de la société et pour vivre plus longtemps que la moyenne, à une mutation sur le gène *Serpine1*, responsable d'une forte réduction de la production de la protéine PAI-1, un inhibiteur du mécanisme physiologique de dissolution des caillots sanguins. Mais surtout, « la contribution de la génétique au vieillissement est limitée ». Selon plusieurs études qui ont porté sur de vrais et faux jumeaux, elle ne représenterait que 30 % de la variabilité de la durée de vie. Les 70 % restants ? Ils



© Greg Keltom/Adobe Stock

Plusieurs membres de la communauté Amish possèdent un gène *Serpine1* muté qui serait responsable de l'allongement de leur espérance de vie et de leur bonne santé.

Serge Adnot : unité 955 Inserm/Université Paris Est Créteil Val de Marne

Jean-Marie Robine : unité 1198 Inserm/Université de Montpellier/EPHE

C. López-Otin *et al. Cell.*, 3 janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.cell.2022.11.001

C. López-Otin *et al. Cell.*, 6 juin 2013 ; doi : 10.1016/j.cell.2013.05.039

Lou Delval *et al. Nat Aging.*, 6 juillet 2023 ; doi : 10.1038/s43587-023-00442-w

N. Blainpain, *Insee première*, n° 1943, 5 avril 2023 ; www.insee.fr/fr/statistiques/7234483#onglet-1

J.-M. Robine *et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 13 novembre 2019 ; doi : 10.1093/geronol/gz1198

E. Genin *et al. Mol Psychiatry.*, 10 mai 2011 ; doi : 10.1038/mp.2011.52

S. S. Khan *et al. Sci Adv.*, 15 novembre 2017 ; doi : 10.1126/sciadv.aao1617



© Photo 12/Alamy/philipbig

↑ Les femmes japonaises âgées d'Okinawa jouent au gateball, une version japonaise du croquet. Leur île fait partie de la « zone bleue », où les gens vivent une vie plus longue que dans le reste du monde.

dépendraient d'autres facteurs, de nature environnementale cette fois... Pèseraient notamment ici certains facteurs socio-économiques, comme notamment « *le fait de vivre dans un pays développé depuis longtemps (ceux d'Amérique du Nord, de l'Union européenne, la Russie, le Japon, l'Australie et la Nouvelle-Zélande) ou d'avoir un accès gratuit aux soins* », détaille Jean-Marie Robine. Ensuite, « *influerait aussi l'éducation* » : selon l'étude de l'Insee citée plus haut, il y a près de deux fois plus de centenaires parmi les diplômés du supérieur que parmi les non-diplômés. L'explication ? « *Plus on est instruit, mieux on sait gérer sa santé et effectuer les démarches nécessaires en cas de problème* », argue l'épidémiologiste. De plus, l'éducation est aussi connue pour stimuler la création de neurones. Or cette « réserve cognitive » permettrait de suppléer les neurones perdus lors du vieillissement.

Le rôle clé du mode de vie

Outre la génétique et les facteurs socio-économiques, « *la longévité dépendrait aussi beaucoup d'un autre facteur, qui peut, lui, être modifié au niveau de chacun : le mode de vie* », souligne **Bernard Sablonnière**, médecin et biologiste au laboratoire Lille neuroscience et cognition et auteur d'un

livre sur ce sujet. C'est ce que suggère notamment l'étude des « zones bleues », des régions du monde qui abritent un nombre exceptionnel de centenaires : l'île japonaise d'Okinawa, la péninsule de Nicoya, au Costa Rica, et la petite ville de Loma Linda, en Californie. Ainsi, selon un article co-publié par le démographe belge Michel Poulain, spécialiste des zones bleues, au début des années 2000, Okinawa abritait 40 centenaires pour 100 000 habitants, contre 15 pour le Japon en général, soit 2,6 fois plus. « *L'analyse des habitants de ces zones a montré que, outre leur environnement peu pollué, ils présentaient également une alimentation saine, avec peu de viande, d'acides gras saturés (mauvaises graisses) et d'aliments transformés (plats préparés, pizzas, biscuits...), un peu de poisson et d'huile d'olive, et beaucoup de fruits et légumes. De plus, ils ont une activité physique régulière, notamment du fait qu'ils utilisent peu les moyens de transport* », résume Bernard Sablonnière. En parallèle, plusieurs études menées cette fois auprès de populations « normales » de différents pays ont confirmé le lien entre mode de vie et réduction du risque de maladies liées à l'âge et de mort prématurée. Ainsi, une large étude internationale de fin août 2023 a conclu que pas moins de 55 % des cas de maladies cardiovasculaires et 20 % des décès prématurés pouvaient être attribués au mode de vie, dont notamment l'alimentation et l'activité physique ! Bouger régulièrement (au moins 30 mi-

nutes de marche tous les jours, selon l'Organisation mondiale de la santé) et manger sainement contribueraient en effet à protéger de différents facteurs de risque qui favorisent les maladies liées à l'âge. Aux premiers rangs desquels notamment le surpoids, le « mauvais cholestérol » et l'hypertension. Mais ce n'est pas tout, « *activité physique et alimentation saine peuvent aussi aider à éviter l'affaiblissement de l'immunité et à ralentir, via des mécanismes encore mal compris, l'immunosénescence, à savoir le vieillissement de l'immunité, qui s'accompagne d'une diminution du nombre de cellules immunitaires et d'un*

Bernard Sablonnière : unité 1172 Inserm/Université de Lille/CHU de Lille

↳ B. Sablonnière. *L'espoir d'une vie longue et bonne*, éditions Odile Jacob, 2018

↳ M. Poulain et K. Naito. *Cahiers québécois de démographie*, 26 mai 2005 ; doi : 10.7202/010851

↳ C. Magnussen *et al.* *N Engl J Med.*, 26 août 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa220691

Une IA pour connaître son âge biologique

Les individus du même âge chronologique (défini par la carte d'identité) peuvent présenter un âge biologique (lié au degré d'usure réel des organes internes) différent. Évaluer celui-ci est crucial pour une prise en charge individualisée, médicale ou fondée sur une modification du mode de vie. Problème : « *À ce jour, il n'existe pas d'outils pertinents (tests sanguins ou autres) destinés à déterminer l'âge biologique* », explique **Louis Castella**, chercheur à l'Institut de recherche en géroscience et réjuvenation de Toulouse. Son équipe a développé et testé – avec succès – auprès de 60 322 Américains une intelligence artificielle (IA) capable d'évaluer l'âge biologique à partir de 26 paramètres sanguins (taux de sucre sanguin, de cholestérol...) et physiologiques (poids, taille...). Reste maintenant à s'assurer de sa fiabilité chez d'autres populations.

Louis Castella : unité 1301 Inserm/CNRS/Université de Toulouse III - Paul-Sabatier/EFES

↳ D. Bernard *et al.* *Aging Cell.*, 10 juin 2023 ; doi : 10.1111/ace1.13872



➡ Les stimulations cognitives et les jeux tels que les mots croisés ou les anagrammes peuvent contribuer à améliorer ou de conserver certaines capacités cérébrales.

© Daisy/Adobe Stock

déclin de leurs fonctions, et qui contribue – entre autres – à une vulnérabilité accrue face aux infections et aux cancers », souligne **Victor Appay**, directeur de recherche Inserm au laboratoire ImmunoConcept, à Bordeaux.

Mais il n'y a pas que l'alimentation et l'activité physique ! Plusieurs autres facteurs du mode de vie se sont avérés protecteurs contre les maladies liées à l'âge : dormir suffisamment, faire travailler régulièrement ses neurones via des activités cognitives (lecture, jeux, écriture...), avoir une vie sociale riche... Par exemple, une recherche de 2022 menée auprès de 7 864 personnes par l'équipe de **Séverine Sabia**, directrice de recherche Inserm au sein du Centre de recherche en épidémiologie et statistiques de Paris, a révélé que comparés à ceux qui faisaient des nuits de 7 ou 8 heures, ceux

qui dormaient 5 heures ou moins à 50 ans présentaient 30 % de risque en plus de développer plusieurs maladies chroniques d'ici l'âge de 70 ans.

Bonne nouvelle, les bénéfices des différents facteurs du mode de vie se cumuleraient ! C'est ce qu'a confirmé en 2018 une étude de **Cécilia Samieri**, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche en santé publique de Bordeaux, et de ses collègues pour évaluer les effets, sur le risque de démence, de sept paramètres du mode de vie (ne pas fumer, avoir une activité physique et une alimentation en adéquation avec les recommandations de santé publique...). Finalement, il est apparu que pour chaque paramètre supplémentaire à niveau optimal, le risque était diminué de 10 %. Et si tous les indicateurs étaient à un niveau optimal, cette réduction était de 70 %.

« Alors que pendant longtemps les maladies chroniques ont été considérées comme des conséquences inévitables et non modifiables du vieillissement, nous avons désormais des preuves très conséquentes qui montrent qu'agir sur le mode de vie permet d'éviter un certain nombre

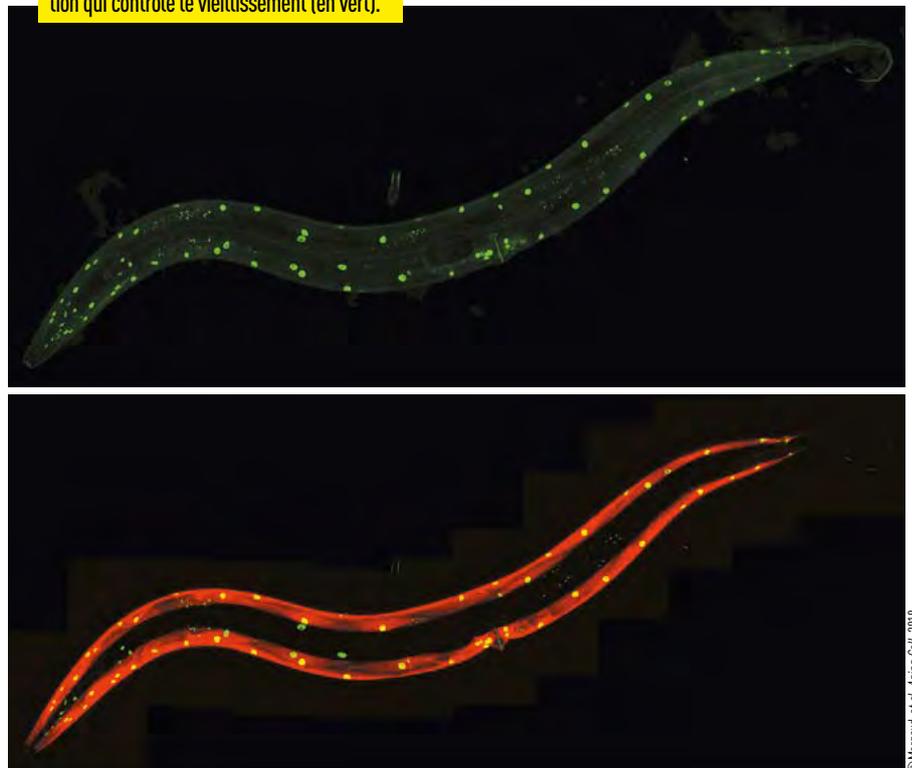
de ces pathologies », relève Yves Rolland. « Agir sur le mode de vie est à ce jour un remède efficace accessible à tous pour lutter contre le vieillissement », enchérit Jean-Marc Lemaître.

Problème : adopter un mode de vie protecteur contre le vieillissement n'est pas à la portée de tous. Par exemple, « très peu de personnes âgées réussissent à accéder au niveau d'activité physique requis. Cela, à cause de nombreux freins comme le manque de temps ou la peur de se blesser », illustre Yves Rolland. Aussi ces dernières décennies, à travers le monde, plusieurs laboratoires se sont lancés dans une course effrénée pour tenter de développer des thérapies capables de reproduire les bénéfices des facteurs du mode de vie... voire, mieux, de les surpasser ! Car l'ambition de la gérosceince ne s'arrête pas au seul but de mettre « sur pause » le vieillissement : certaines recherches ambitionnent carrément de « rembobiner » ce processus pour gommer ses méfaits biologiques...

Renverser le vieillissement

Pour relever ce défi, la recherche se déploie tous azimuts et suit simultanément plusieurs pistes prometteuses. La plus avancée vise à développer des pilules susceptibles de mimer, au niveau cellulaire, les poten-

➡ Marquage de cellules musculaires de vers (en rouge) et d'un facteur de transcription qui contrôle le vieillissement (en vert).



© Merquand et al., Aging Cell, 2018

Victor Appay : unité 1303 Inserm/CNRS/Université de Bordeaux

Séverine Sabia : unité 1153 Inserm/INRAE/Université Paris Cité/ Université Sorbonne Paris Nord, CRESS, équipe Epidémiologie du vieillissement et des maladies neurodégénératives

Cécilia Samieri : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux

↳ S. Sabia et al. *PLoS Med.*, 18 octobre 2022 ; doi : 10.1371/journal.pmed.1004109

↳ C. Samieri et al. *JAMA.*, 21 août 2018 ; doi : 10.1001/jama.2018.11499

tiels bénéfiques anti-âge d'un régime alimentaire fondé sur la restriction calorique, qui consiste à limiter les apports caloriques alimentaires au minimum nécessaire, tout en évitant les carences grâce à des compléments alimentaires. « *Aujourd'hui plusieurs potentiels "mimétiques de la restriction calorique" sont testés dans le monde, notamment aux États-Unis* », souligne Yves Rolland.

De fait, jusqu'ici, « *plusieurs travaux ont démontré que la restriction calorique peut allonger l'espérance de vie de divers organismes, allant de la levure jusqu'aux primates* », précise **Florence Solari**, chercheuse Inserm de l'unité Mécanismes en sciences intégratives du vivant à Lyon. En 2011, son équipe a identifié certains des mécanismes moléculaires via lesquels ce type d'alimentation peut allonger de 40 % la durée de vie du vers *Caenorhabditis elegans*. Problème : chez l'humain, « *à supposer que cette approche fonctionne – ce qui n'est pas encore démontré [voir encadré p.35, ndlr.] –, il faudrait, pour qu'elle soit efficace, la suivre toute la vie, car ses effets cessent dès qu'on l'arrête. Or cela est difficile, tant ce régime est draconien* », analyse **Hugo Aguilaniu**, ancien directeur de recherche à l'Institut de génomique fonctionnelle de Lyon et désormais directeur de l'Institut Serrapilheira, au Brésil. D'où l'idée d'identifier des molécules qui mimant les possibles effets positifs de cette approche, sans s'affamer.

Or, heureux hasard, plusieurs molécules déjà utilisées pour d'autres indications semblent avoir ce pouvoir ! Parmi elles : la metformine, un médicament prescrit depuis 60 ans pour traiter le diabète de type 2. « *Cette molécule est la plus prometteuse dans ce domaine* », commente Jean-Marc Lemaître. Après avoir montré son efficacité chez la souris, désormais, la metformine est sur le point d'être testée chez l'humain dans le cadre d'un grand essai américain : l'étude TAME (pour *Targeting Aging with Metformin*, « cibler le vieillissement avec la metformine »), prévue sur 3 000 personnes âgées de 65 à 80 ans, suivies dans 14 instituts de recherche. La moitié recevra un médicament factice, ou « placebo » (groupe contrôle) ; et l'autre, 1 500 mg de metformine chaque jour. Le but : étudier l'effet de cette molécule sur la survenue ou l'aggravation de cinq maladies majeures liées à l'âge (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cancer, insuffisance cardiaque, déficience cognitive ou démence). Une fois lancée, l'étude devrait durer 6 ans.

Mais un autre potentiel mimétique de la restriction calorique intéresse de près les chercheurs : le nicotinamide mononucléotide (NMN), un dérivé de la vitamine B3 (connue pour contribuer au bon fonctionnement du métabolisme énergétique et du système nerveux) déjà vendu en tant que complément alimentaire dans certains pays, comme le Japon, la Chine ou, jusqu'en novembre 2022, les États-Unis (où il a été retiré du marché à cause de son actuelle évaluation en tant que médicament).

Lors d'un essai publié en 2021 mené auprès de 25 femmes ménopausées, l'équipe américaine de Shin-Ichiro Imai, à l'univer-

sité Washington de Saint Louis, a montré que la prise de ce composé pendant 10 semaines peut diminuer de 25 % le niveau d'un trouble associé à l'obésité et au vieillissement : la résistance à l'insuline, qui correspond à une diminution de la sensibilité des cellules à cette hormone

régulatrice du taux de glucose dans le sang. « *Notre essai est le premier au monde à avoir démontré l'efficacité du NMN chez l'humain* », se réjouit Shin-Ichiro Imai.

Reste maintenant à « *mener plusieurs autres études cliniques soigneusement conçues et portant sur*

différents aspects du déclin fonctionnel associé à l'âge ou sur différentes maladies liées à celui-ci, pour prouver rigoureusement les effets "anti-âge" du NMN », termine le chercheur américain.

Si ce composé, la metformine ou les autres potentiels mimétiques de la restriction calorique testés à ce jour (la rapamycine, un anti-rejet de greffe ; le nicotinamide ribose, un autre dérivé de la vitamine B3...) tiennent leurs promesses, ils pourraient devenir les tous premiers médicaments « anti-âge » utilisables chez l'humain !

« La restriction calorique peut allonger l'espérance de vie de divers organismes, allant de la levure jusqu'aux primates »

Plusieurs études ont vérifié les effets de la NMN, qui induirait une « cure de jeunesse » des organes et des muscles. La molécule naturelle est déjà sur le marché et sa vente en ligne explose.

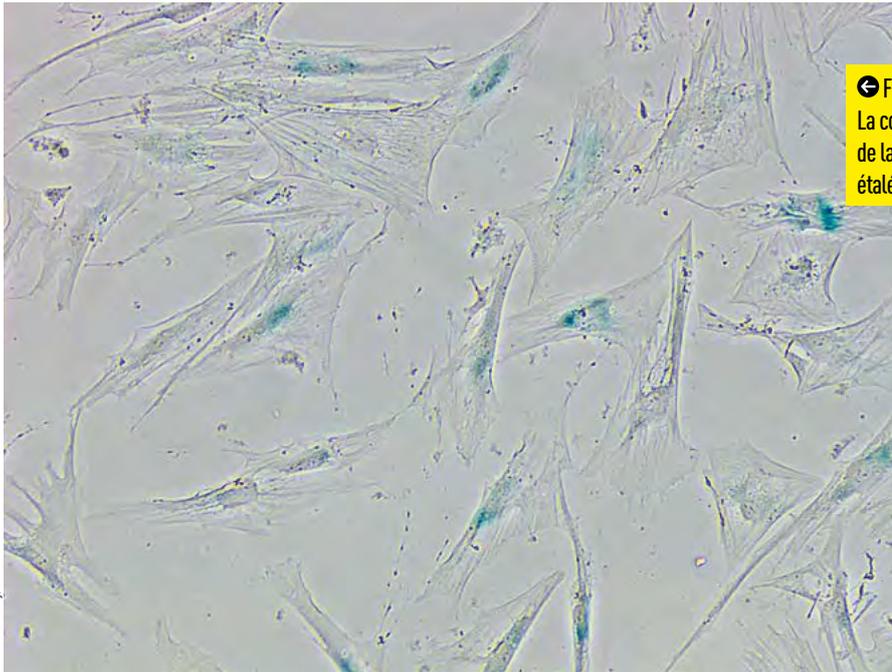


Florence Solari : unité 1314 Inserm/CNRS/Université Claude-Bernard Lyon 1

Hugo Aguilaniu : UMR 5242 CNRS/ENS Lyon/Université Claude-Bernard Lyon 1/INRAE ; Institut Serrapilheira (Brésil)

↳ L. Mouchiroud *et al.* *Aging Cell.*, février 2011 ; doi : 10.1111/j.1474-9726.2010.00640.x ; vulgarisé par Florence Solari dans *L'homme qui vivra 200 ans est-il déjà né ?*, éditions Le Pommier, 2017

↳ M. Yoshino *et al.* *Science*, 22 avril 2021 ; doi : 10.1126/science.abe9985



← Fibroblastes sénescents qui ont été irradiés. La coloration bleue est un marqueur d'identification de la sénescence, tout comme la morphologie étalée et l'arrêt des divisions.

Et pour cause : « *Le repositionnement de produits de santé* [leur utilisation pour une nouvelle indication, ndlr.] est un processus plus rapide que l'autorisation de nouveaux médicaments, car leur sûreté est déjà établie », explique Yves Rolland.

En parallèle, la recherche en gérosceince planche également sur des thérapies anti-âge totalement inédites, développées, elles, spécifiquement pour contrer le vieillissement. Ici, la piste la plus avancée vise à concevoir des traitements qui ciblent une des causes majeures du vieillissement : les cellules sénescences et les molécules délétères qu'elles secrètent. C'est la voie des « sénotherapies » [les SASP qui figurent sur l'infographie p.27, ndlr.]. « *Constituant un pan majeur de la recherche "anti-âge", ce champ de recherche explose littéralement depuis une dizaine d'années* », relève Jean-Marc Lemaître, qui a co-publié en mars 2023 un article qui fait un point actualisé sur ce domaine.

Éliminer les cellules vieillissantes

L'idée de freiner le vieillissement en éliminant les cellules sénescences ou leurs sécrétions n'est pas récente : elle traîne dans l'esprit des chercheurs depuis la découverte de l'existence de ces cellules, dans les années 1960. Et dès le début des années 2000, plusieurs études ont permis d'iden-

tifier des voies moléculaires majeures impliquées dans l'induction du processus de sénescence cellulaire. Lesquelles sont apparues rapidement comme autant de potentielles cibles thérapeutiques contre le vieillissement.

Mais il a fallu attendre 2016 pour qu'une équipe américaine menée par Jan Van Deursen, du Collège de médecine de la clinique Mayo, dans le Minnesota, apporte enfin la preuve de concept (de faisabilité) de cette stratégie. Alors, les chercheurs réussissent à prolonger de 30 % l'espérance de vie moyenne de souris, tout en les maintenant en bonne santé. Cela, en déclenchant l'apoptose dans les cellules sénescences, soit leur autodestruction, grâce à une ingénierie génétique sophistiquée.

Depuis, des études chez la souris ont permis d'identifier plusieurs petites molécules prometteuses en tant que sénotherapies. Certaines, appelées « sénolytiques », permettent d'éliminer de façon sélective les cellules sénescences. D'autres bloquent les molécules « sénomorphes » nocives secrétées par les cellules sénescences ou les voies de signalisation qui contrôlent la production de ces facteurs.

À ce jour, plusieurs de ces molécules sont évaluées chez des humains. Dans leur article de mars 2023, Jean-Marc Lemaître et ses collègues rapportent qu'en juin 2022, pas moins de 15 essais cliniques (listés dans sa

revue de littérature de mars 2023) étaient déjà « *en cours ou planifiés* » pour tester des « candidats sénolytiques ». Et ce, pour lutter contre plusieurs conditions ou maladies liées au vieillissement (fragilité, diabète, maladie d'Alzheimer, cancer...).

Beaucoup de ces études correspondent à des essais cliniques de phase 1 ou 2 (sur les trois nécessaires à la commercialisation d'un produit de santé) et se concentrent sur une association de deux molécules : l'anticancéreux dasatinib et le pigment jaune quercétine (présent dans les fraises et les mûres), qui inhibent tous deux des réactions biochimiques impliquées dans l'induction de la sénescence cellulaire. Mais sont également évaluées plusieurs autres molécules prometteuses, naturelles (par exemple, la fisétine, présente aussi notamment dans les fraises) ou chimiques. Parmi les travaux les plus avancés : l'essai clinique américain Affirm, qui vise à évaluer la sûreté de la fisétine et sa capacité contre plusieurs troubles liés à l'âge : résistance à l'insuline, résorption osseuse et dysfonctionnement physique. Prévues chez 40 femmes de 70 ans et plus, cette étude lancée en 2018 devrait se terminer en juin 2024.

Outre les sénotherapies, une autre piste de recherche anti-âge, moins avancée car plus complexe, mobilise aussi beaucoup d'efforts et de financements : la reprogrammation cellulaire... laquelle se trouve être – pour rappel – l'approche étudiée par la société américaine Altos Lab dans laquelle Jeff Bezos et d'autres milliardaires auraient investi ! Ce dont il s'agit concrètement ? « *D'une méthode qui vise à transformer les cellules vieillissantes pour les rendre biologiquement plus jeunes. Cela, grâce à l'administration de molécules capables d'activer des gènes particuliers* », éclaire Jean-Marc Lemaître, qui travaille sur cette approche à l'Inserm. De quoi littéralement remonter le temps et redonner une deuxième jeunesse aux organes ! Tout a

R. Khalil et al. *Cells*, 16 mars 2023 ; doi : 10.3390/cells12060915

D. J. Baker et al. *Nature*, 3 février 2016 ; doi : 10.1038/nature16932

commencé en 2007, quand le chercheur japonais Shinya Yamanaka et ses collègues, ont réussi à ramener des cellules humaines adultes normales (non âgées) au stade de « cellules souches pluripotentes », ces entités capables de se multiplier à l'infini et de se différencier en tous les types de cellules de l'organisme adulte, comme les cellules souches embryonnaires. Cette prouesse – qui valut à Shinya Yamanaka le prix Nobel de physiologie et médecine de 2012 – a été possible grâce à l'activation de quatre gènes associés à la pluripotente, présents dans les cellules adultes mais éteints : *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* et *c-Myc*. Appelés désormais « facteurs Yamanaka », « ceux-ci permettent de réverser les modifications épigénétiques [autour de la molécule d'ADN et non dans celle-ci, ndlr.] qui s'accumulent dans les cellules au fil de leurs divisions et qui modifient l'activité de leurs gènes. En corrigeant cette cause majeure du vieillissement, ils permettent de restaurer la "jeunesse" des cellules », explique Jean-Marc Lemaître.

Rajeunir cellules et organismes

Lors de travaux publiés en 2011, le chercheur montpelliérain et son équipe sont parvenus à optimiser la « recette » de Shinya Yamanaka en y ajoutant deux autres facteurs : *Nanog* et *Lin28*. En effet,

« les facteurs de Yamanaka ne suffisent pas à reprogrammer des cellules âgées et sénescées, car contrairement à des cellules adultes normales, elles présentent une altération de l'expression de leurs gènes, qui freinent ou bloquent la reprogrammation », précise-t-il. Et, avancée majeure, le nouveau cocktail a permis de rajeunir des cellules de peau sénescées et des cellules de centaines jusqu'à l'état pluripotent puis de les redifférencier en cellules de peau complètement rajeunies ! « Ces travaux ont prouvé pour la première fois que le vieillissement cellulaire était réversible », se réjouit le chercheur. Plus récemment, son équipe a franchi un autre cap important : elle a réussi à reprogrammer l'ensemble des cellules d'un organisme entier, la souris. Dans le détail, les chercheurs ont administré aux animaux, via leur eau de boisson, une substance qui active les facteurs de reprogrammation, la doxycycline. Finalement, « nos résultats montrent que si la reprogrammation est réalisée une seule fois de façon transitoire (pendant 16 jours ici) et tôt dans la vie (début de l'âge adulte chez l'humain), elle permet d'augmenter de 15 % l'espérance de vie en bonne santé

des souris avec une amélioration de la fonctionnalité des tissus. Une reprogrammation répétée tout au long de la vie peut accroître de 30 % la vie en bonne santé », détaille-t-il.

Oui, mais la reprogrammation est-elle efficace si elle est réalisée chez des souris déjà âgées ? Une nouvelle étude menée dans le cadre de la thèse de **Roula Khalil**, doct-

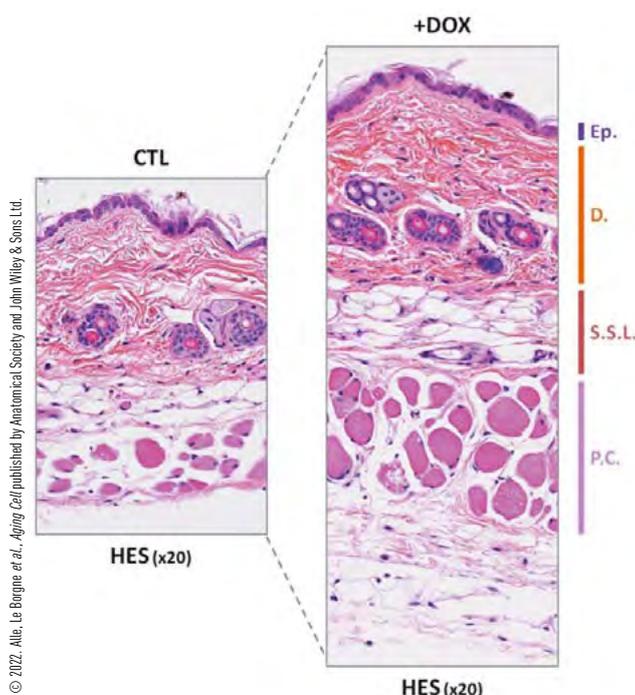
rante dans l'équipe de Jean-Marc Lemaître, a tenté de répondre à cette question. « Nos travaux ont porté sur des souris âgées de 22,5 mois, l'équivalent d'un humain de 80 ans. La reprogrammation de leurs cellules a permis des améliorations au ni-

veau de plusieurs organes (peau, rein...), comme une augmentation de l'épaisseur de la peau – qui diminue avec l'âge », explique la jeune chercheuse. Mais impossible d'en savoir plus avant la publication de l'étude, espérée pour début 2024.

À quand les premiers tests chez l'humain ? Avant, il faut passer plusieurs autres étapes importantes : vérifier l'efficacité de l'approche dans des organes humain entiers (et pas seulement sur des cellules humaines) ; identifier la ou les molécule(s) qui permettront d'induire efficacement une reprogrammation chez l'humain sans effets secondaires ; et, enfin, déterminer la meilleure période de la vie où administrer ces molécules. « De premiers essais devraient voir le jour d'ici à 5 ans pour la peau, et dans les 10 ans pour d'autres organes », estime Jean-Marc Lemaître.

Et si pour plus d'efficacité, on combinait sénotherapies et reprogrammation cellulaire ? C'est l'idée suivie à l'Ircan de Nice par l'équipe de **Dmitry Bulavin**, directeur de recherche Inserm. L'équipe s'est engagée dans cette voie en 2020, après avoir

« Ces travaux ont prouvé pour la première fois que le vieillissement cellulaire était réversible »



➡ Effet d'une reprogrammation transitoire sur la peau d'un modèle murin de vieillissement, réalisée à 2 mois et analysée à 8 mois (section colorée prise au même grossissement). À gauche, souris contrôlée ; à droite, souris reprogrammée à 2 mois avec la doxycycline, montrant un épaissement du derme.

Roula Khalil : unité 1183 Inserm/Université de Montpellier, Régénération tissulaire, cellules souches, plasticité cellulaire et immunothérapie des maladies inflammatoires

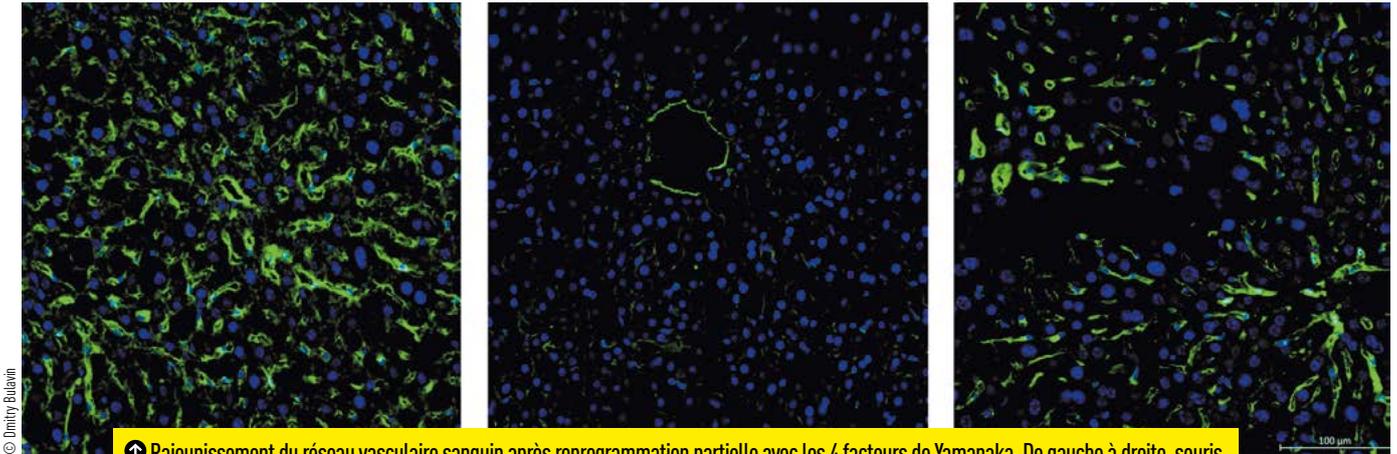
Dmitry Bulavin : unité 1081 Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur

📄 K. Takahashi *et al. Cell*, 30 novembre 2007 ; doi : 10.1016/j.cell.2007.11.019

📄 L. Lapasset *et al. Genes Dev.*, 1^{er} novembre 2011 ; doi : 10.1101/gad.173922.111

📄 O. Alle *et al. Aging Cell*, novembre 2022 ; doi : 10.1111/acel.13714

📄 L. Grosse *et al. Cell Metab.*, 1^{er} juin 2020 ; doi : 10.1016/j.cmet.2020.05.002



© Dmitry Bulavin

➡ Rajeunissement du réseau vasculaire sanguin après reprogrammation partielle avec les 4 facteurs de Yamanaka. De gauche à droite, souris âgée de 2 mois, souris contrôle de 18 mois, souris traitée de 18 mois.

observé chez la souris que l'élimination des cellules sénescents au niveau du foie détériorerait plus les fonctions hépatiques que le vieillissement. « *Les cellules hépatiques supprimées ne peuvent pas être remplacées par des cellules voisines non sénescents. Elles laissent place à un tissu fibreux cicatriciel délétère. D'où l'idée de reprogrammer les cellules voisines pour qu'elles produisent de nouvelles cellules capables de remplacer celles supprimées* », explique Dmitry Bulavin. Et bingo ! En septembre 2023, le chercheur et son équipe ont publié une nouvelle étude chez la souris qui indique que cela fonctionne pour le rein ! Cet axe semble si prometteur qu'il intéresse également plusieurs autres équipes. Dont celle de Jean-Marc Lemaître.

Quid de la stratégie adoptée par le millionnaire américain Bryan Johnson, 45 ans, qui se fait perfuser le sang de son fils de 17 ans ? À ce jour, aucune étude n'a prouvé l'efficacité de cette approche. Pire, elle pourrait être risquée : « *Le sang des jeunes individus renferme des facteurs de croissance qui pourraient favoriser les cancers* », relève

Lida Katsimpardi, directrice de recherche Inserm affiliée à l'institut Necker-Enfants malades (Inem). Mais, nuance importante, le sang jeune pourrait bien contenir des facteurs qui, isolés et améliorés, pourraient être intéressants pour combattre certains maux du vieillissement...

En 2014, en transférant des cellules sanguines d'une souris jeune à une autre plus âgée, Lida Katsimpardi et ses collègues ont identifié une telle molécule : le facteur de croissance GDF11, qui a induit un « rajeunissement » des tissus et des fonctions cognitives de la seconde. Plus récemment, la chercheuse et son équipe ont découvert que GDF11 agirait notamment en stimulant, au niveau du cerveau, un processus naturel de nettoyage qui permet à la cellule de digérer ses composés défectueux pour les recycler : l'autophagie. « *Grâce à ce processus, les neurones s'autonettoient et fonctionnent ainsi mieux* », précise la chercheuse.

De fait, stimuler l'autophagie dans le cerveau constitue une autre piste « anti-âge » intéressante, explorée par plusieurs équipes de chercheurs. Parmi elles : le groupe de **Franck Oury**, directeur de recherche Inserm à l'Inem. « *Essentielle pour le bon fonctionnement cérébral, l'autophagie est réduite dans les neurones avec l'âge. Pour maintenir les fonctions cognitives au*

cours du vieillissement, nous explorons actuellement l'effet de plusieurs molécules qui pourraient corriger le déclin de l'autophagie », explique le biologiste.

À l'Institut méditerranéen des sciences de la vie à Split en Croatie, l'équipe de **Miroslav Radman**, ancien directeur d'une unité Inserm, suit une autre piste anti-âge

« Les mécanismes du vieillissement sont très complexes et encore largement mystérieux, ce qui les rend difficiles à maîtriser en toute sécurité »

intéressante. Après avoir montré que les maladies liées au vieillissement peuvent découler d'un repliement défectueux des protéines qui exposerait davantage celles-ci au processus délétère d'oxydation, le chercheur a imaginé

« *administrer de petites molécules susceptibles de replier et de protéger les molécules afin d'empêcher leur oxydation : des protéines "chaperonnes", qui normalement assistent les protéines dans leur maturation* ».

Mais impossible de citer toutes les pistes anti-âge suivies à ce jour : le domaine de la gérosience est si prolifique qu'il faudrait bien plus que les dix pages de cet article pour en faire le tour complet !

Quand pourrait-on bénéficier des retombées de ces recherches ? Selon certains chercheurs, si les financements suivent, les premiers traitements anti-âge pourraient être disponibles dans 5 à 10 ans. Mais pour d'autres, le chemin des laboratoires à l'utilisation en routine chez l'humain

Lida Katsimpardi : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, équipe Contrôle de la croissance cellulaire par les nutriments

Franck Oury : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, équipe Régulation hormonale du développement et des fonctions du cerveau

Miroslav Radman : Institut méditerranéen des sciences du vivant, Split, Croatie

↗ B. B. Grigorash *et al. Nat Cell Biol.*, août 2023 ; doi : 10.1038/s41556-023-01214-9

↗ L. Katsimpardi *et al. Science*, 5 mai 2014 ; doi : 10.1126/science.1251141

↗ A. Krisko, M. Radman. *Open Biol.*, 29 mars 2019 ; doi : 10.1098/rsob.180249

Y-a-t-il une limite à l'espérance de vie humaine ?

Oui, répondent Timothy Pyrkov de la société de biotechnologie Gero, installée à Singapour, et ses collègues, dans une étude publiée en 2021. À partir des données de plus de 45 000 personnes âgées de 18 à 85 ans, ils ont simulé informatiquement l'évolution, au cours du vieillissement, de la résilience physique, à savoir la capacité de l'organisme à se remettre d'un événement stressant. Leurs résultats indiquent qu'au-delà de 150 ans, nous ne serions plus assez résistants physiquement pour survivre et qu'« aucune amélioration spectaculaire de la durée de vie maximale n'est possible, même en prévenant ou en guérissant les maladies ». Sauf que pour Jean-Marie Robine, ces travaux « ne prouvent rien ! : à ce jour, nous ne disposons d'aucune méthode scientifique permettant d'affirmer rigoureusement s'il existe ou non une limite à la vie humaine ».

T. V. Pyrkov et al., *Nat Commun.*, 25 mai 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-23014-1

⬇️ Vivre plus longtemps ne signifie pas forcément vivre mieux. L'indicateur de l'espérance de vie sans incapacité, aussi appelée « espérance de vie en bonne santé », est tout aussi important.



devrait être plus long, car « les mécanismes du vieillissement sont très complexes et encore largement mystérieux, ce qui les rend difficiles à maîtriser en toute sécurité », estime Hugo Aguilaniu. Avant de se ruer sur la recherche d'une application pour l'humain, « il faut poursuivre la recherche fondamentale sur les causes du vieillissement, pour comprendre les relations entre les différents mécanismes impliqués », plaide Florence Solari.

Reste une question : est-il souhaitable que l'humain augmente sa longévité ? « En fait, le but de la gérosceince n'est pas de supprimer le vieillissement et la mort : ces processus biologiques sont inéluctables. Le but est plutôt de retarder l'apparition de pathologies chroniques liées au vieillissement afin de prolonger l'espérance de vie en bonne santé », recadre Yves Rolland. « L'objectif est de rester jeune plus longtemps et de mourir en bonne santé ! Rien à voir donc avec un quelconque insensé fantasme d'immortalité », ajoute Jean-Marc Lemaître.

Mourir en bonne santé

Certes, mais faire de nous tous des centenaires ne présente-t-il pas des risques pour la société ? Non, répond le philosophe Luc Ferry, auteur d'un livre sur ce sujet : « L'idée n'est pas d'arrêter la mort et de surpeupler le monde de personnes âgées, mais de stopper les méfaits de la vieillesse. Si on est, comme je le suis, dans

une logique de perfectibilité infinie, il est difficile d'accepter de ne rien faire contre cet état, qui constitue un mur sur lequel se fracassent nos capacités cognitives et physiques et qui met ainsi un terme à la possibilité d'apprendre, de progresser et de transmettre. »

Ceci dit, « avant de recourir à des thérapies anti-jeunesse, il faudra s'assurer au préalable qu'il est possible de bloquer ou de reverser ce processus également au niveau du cerveau – et pas seulement dans les organes profonds (cœur, poumon, foie...). Sans quoi, on aboutira à des générations de personnes âgées en bonne santé physique mais avec des fonctions cognitives (mémoire, réflexion, contrôle des mouvements...) dégradées ; ce qui serait pire que tout. Or, influencer sur le vieillissement de l'ensemble du cerveau représente un défi énorme. D'abord parce que c'est l'organe qui nous fait penser et qui assure notre identité. Ensuite parce que, contrairement aux cellules des autres organes, les milliards de neurones ne se multiplient pas et ne vieillissent pas à la même vitesse... », observe Yves Agid, professeur émérite de neurologie et membre de l'Académie des sciences, membre fondateur de l'Institut du cerveau à Paris et auteur d'un livre sur le vieillissement. L'économiste Jacques Pelletan, chercheur à l'Institut Louis-Bachelier, soulève, lui, un autre point intéressant : « Si la recherche anti-jeunesse aboutit, il nous faudra faire collectivement des choix économiques... Car augmenter l'espérance de vie accroîtrait la proportion des retraités par rapport aux actifs, ce qui pourrait appauvrir nos sociétés. Il est donc crucial de réfléchir à cet aspect en amont, pour trouver des solutions adaptées. » Mais il s'agit là d'un autre débat... ■

En savoir plus :

AgeMed

inserm.fr/actualite/agemed-comprendre-mecanismes-jeunesse-pour-mieux-y-attaquer

InterAging

inserm.fr/actualite/interaging-un-nouveau-coup-de-pouce-pour-la-recherche-sur-le-jeunesse

Yves Agid : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau

↳ L. Ferry, *La Vie heureuse*, éditions de l'Observatoire, 2022

↳ Y. Agid, *Je m'amuse à vieillir. Le cerveau, maître du temps*, éditions Odile Jacob, 2020

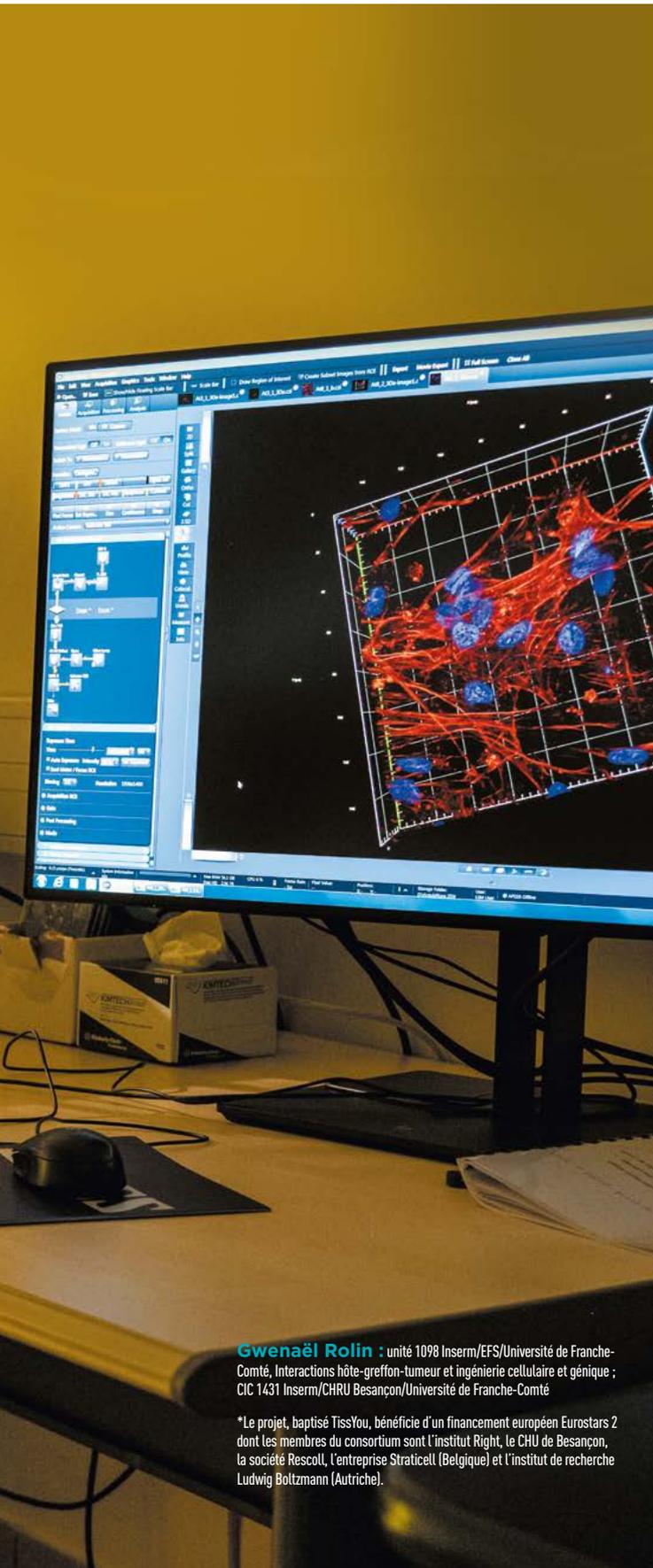
Lucile André

Photos : Inserm/François Guénet

BIOMATÉRIAU

RECONSTRUIRE
LA PEAU

Nous sommes au cœur du campus santé de Besançon. Déjà les premières feuilles d'automne recouvrent le sol foulé par les étudiants en effervescence. Dans son laboratoire, le chercheur **Gwenaël Rolin** nous accueille avec enthousiasme. Aujourd'hui, nous allons tester ensemble le projet* qu'il développe depuis maintenant dix ans : un biomatériau capable de régénérer la peau. Une sorte de pansement intradermique qui accélère la cicatrisation des plaies chroniques ou aiguës. Comment ? « *Le biomatériau sera greffé sur la plaie du patient pour que ses propres cellules le colonisent et régèrent sa peau. Il sera dégradé au fur et à mesure de la cicatrisation, avant de disparaître complètement* », explique avec entrain le chercheur. Pour être efficace, le biomatériau doit être souple comme la peau humaine, et accueillant pour les cellules de peau du patient. Nous allons donc vérifier ses propriétés mécaniques et biologiques. Gwenaël Rolin nous invite à le suivre dans la première salle du laboratoire : la démonstration peut commencer.



Gwenaël Rolin : unité 1098 Inserm/EFS/Université de Franche-Comté, Interactions hôte-greffon-tumeur et ingénierie cellulaire et génique ; CIC 1431 Inserm/CHRU Besançon/Université de Franche-Comté

*Le projet, baptisé TissYou, bénéficie d'un financement européen Eurostars 2 dont les membres du consortium sont l'institut Right, le CHU de Besançon, la société Rescoll, l'entreprise Straticell (Belgique) et l'institut de recherche Ludwig Boltzmann (Autriche).

Voici à quoi ressemble le biomatériau.

Blanc, comme le derme profond humain, il en a la même architecture. Légèrement élastique, comme la peau. Gwenaël Rolin s'apprête à réaliser devant nous la colonisation de cellules de peau dans le biomatériau, comme s'il était déposé dans la plaie d'un patient.

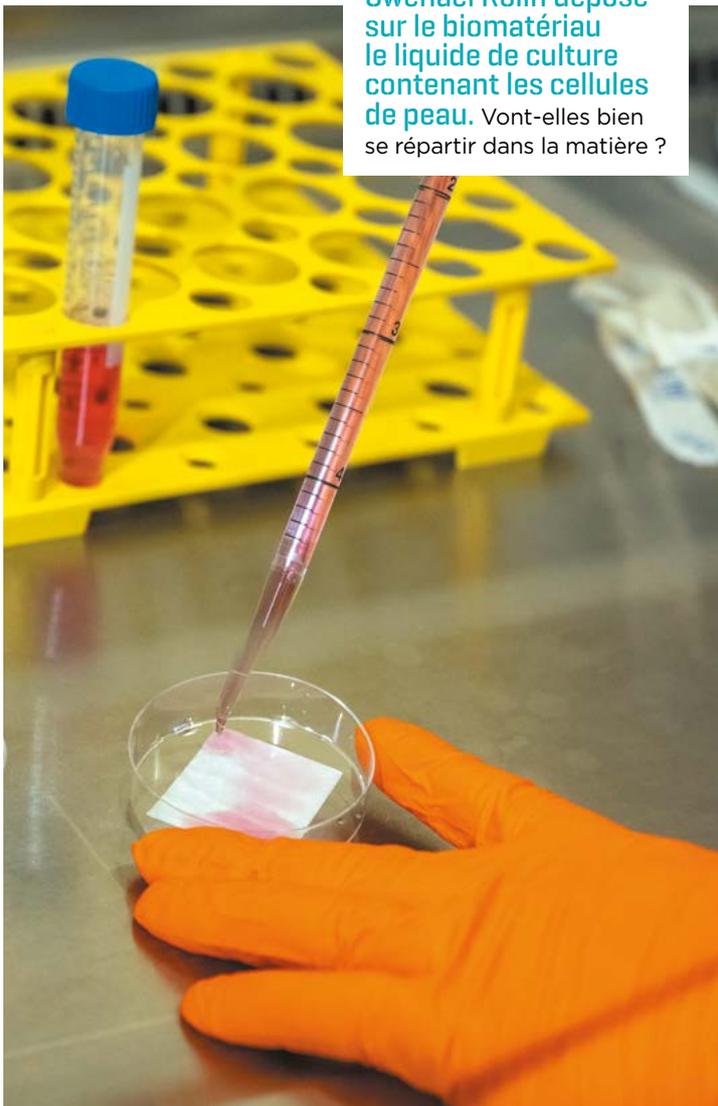


Pour cela, il faut d'abord récupérer des cellules issues de dons de peau humaine.

Ces cellules, concentrées dans le tube à essais, sont triées et caractérisées une à une. C'est ce qu'on appelle la technique de « cytométrie de flux », réalisée ici par la doctorante Zélie Dirand.



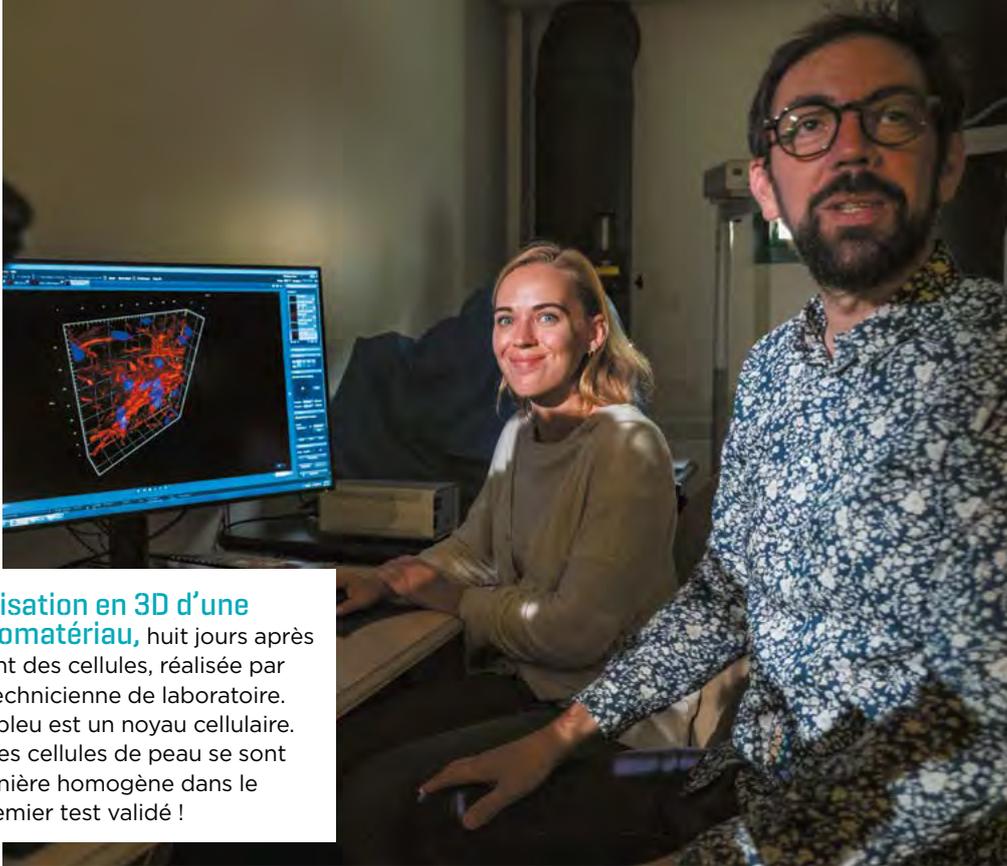
Une fois les cellules de peau isolées, elles sont cultivées et observées en temps réel par ordinateur dans ce microscope robotisé.



Gwenaël Rolin dépose sur le biomatériau le liquide de culture contenant les cellules de peau. Vont-elles bien se répartir dans la matière ?



Plus le noyau des cellules est rouge, plus le gène qui code pour le collagène est exprimé, signe que la cellule ensemencée dans le biomatériau est active et synthétise de nouveaux constituants de la peau.



Voici la visualisation en 3D d'une tranche du biomatériau, huit jours après l'ensemencement des cellules, réalisée par Marion Tissot, technicienne de laboratoire. Chaque disque bleu est un noyau cellulaire. Ici, on voit que les cellules de peau se sont réparties de manière homogène dans le biomatériau. Premier test validé !

Après avoir qualifié biologiquement le produit, nous allons mesurer ses propriétés mécaniques, sous l'œil concentré de Tiguida Kadiakhe, doctorante en biomécanique à l'institut CNRS FEMTO-ST. Le produit doit absolument reproduire le derme humain en étant à la fois souple et résistant.



Le biomatériau est soumis à une contrainte importante pour contrôler son élasticité et mesurer toutes ses propriétés mécaniques. C'est essentiel qu'il puisse s'étirer pour s'adapter à la pliure d'une phalange ou d'un genou et booster la cicatrisation. Les données sont comparées à celles de la peau humaine. Verdict ? L'élasticité est conforme aux attentes !



Les premiers essais cliniques chez l'humain devraient débuter en 2025. Pour l'heure, le produit vise à être utilisé en chirurgie reconstructrice et pour les plaies chroniques, mais il pourrait aussi être utilisé un jour dans la prise en charge des grands brûlés. ■

ANTIBIORÉSISTANCE

De nouvelles molécules à l'assaut des bactéries multirésistantes

Fléau sous-estimé, la résistance aux antibiotiques risque de générer des millions de décès par an dans un avenir proche. De nouvelles molécules efficaces sont donc indispensables.

Et DimiCare, future spin-off de l'Inserm, pourrait bien apporter une solution inédite.

L'antibiorésistance est la capacité de certaines bactéries à ne plus succomber aux antibiotiques. Il est alors très difficile, voire impossible, de soigner les patients infectés par ces pathogènes, ce qui peut leur être fatal. Selon une étude internationale, près de 1,3 million de personnes sont décédées dans le monde des suites de ces infections en 2019. L'Organisation mondiale de la santé estime que ce chiffre pourrait grimper à 10 millions par an d'ici 2050 ! Elle intitule ce phénomène la « pandémie silencieuse ». Pour combattre ces bactéries, notamment l'une des plus fréquemment impliquées dans les pathologies humaines et vétérinaires, à savoir le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), il est nécessaire de développer de nouvelles molécules antimicrobiennes. Un objectif que se sont fixés **Laurent Boyer**, biologiste et responsable de l'équipe Virulence microbienne et signalisation inflammatoire au Centre méditerranéen de médecine moléculaire à Nice, et **Juan Garcia-Sanchez**, également biologiste, qui y a réalisé son doctorat. Ils envisagent de créer une spin-off de l'Inserm, nommée DimiCare Biotech,

Pauline Meola et Juan Garcia-Sanchez observent l'activité antibactérienne sous hotte à flux laminaire.

dans les prochains mois pour mettre au point une nouvelle classe d'antibiotiques. Une innovation née de leur rencontre avec **Cyril Ronco**, chimiste et maître de conférences à l'université Côte d'Azur.

De l'anticancéreux à l'antibiotique

Laurent Boyer, qui a intégré l'Inserm en 2012 pour être nommé directeur de recherche en 2017, explique : « Nous réalisons du criblage, c'est-à-dire que nous testons les propriétés antimicrobiennes de molécules, en collaboration avec d'autres laboratoires installés à Nice et dans ses environs. En 2018, Cyril est venu frapper à notre porte pour cribler des molécules qu'il suspectait d'avoir un intérêt anti-infectieux. » Cette découverte, Cyril Ronco la doit à son parcours scientifique. Après avoir décroché son diplôme d'ingénieur, il réalise une thèse à Rouen en chimie médicinale puis un post-doctorat sur la synthèse totale de produits naturels complexes en Allemagne. Après un passage à l'université de Lille où il travaille sur des projets de chimie médicinale, il rejoint en 2014 l'Institut de chimie de Nice. Il y mène des recherches sur des molécules bioactives capables de contourner les mécanismes de résistance aux médicaments, principalement dans le domaine de l'oncolo-

gie. « Lors de la conception de molécules anticancéreuses, nous avons produit des composés avec une sous-structure particulière qui ressemblait beaucoup à une classe de molécules connues pour leurs activités antibactériennes. Je me suis dit que c'était nouveau, que ça ressemblait à des antibiotiques et qu'il serait bien de faire tester ces molécules sur des souches microbiennes. »

Des tests concluants

En 2019, l'équipe de Laurent Boyer s'attèle aux tests non pas d'une seule molécule mais d'une bibliothèque entière qu'amène Cyril Ronco, soit plusieurs centaines de composés. « Au début, nous avons utilisé des souches représentatives des grandes familles de bactéries pour tester toutes les molécules, explique le directeur. L'une d'entre elles s'est montrée redoutablement efficace sur les staphylocoques dorés. » Pendant les trois années qui suivent, les chimistes œuvrent à l'optimisation de la molécule et de ses dérivés. Un brevet est déposé en 2022 sur cette nouvelle famille de molécules antibactériennes par l'Inserm, le CNRS et l'université Côte d'Azur. Mais

Laurent Boyer, Juan Garcia-Sanchez :
unité 1065 Inserm/Université Côte d'Azur

Cyril Ronco : UMR 7272 CNRS/Université Côte d'Azur, Institut de chimie de Nice

Antimicrobial Resistance Collaborators. *Lancet*, 19 janvier 2022 ; doi : 10.1016/S0140-6736(21)02724-0

cette molécule réserve d'autres surprises aux chercheurs. « En septembre 2022, nous avons réalisé des tests avec la collaboration de Raymond Ruimy, chef de service de bactériologie du centre hospitalo-universitaire de Nice, sur des souches bactériennes multirésistantes, au minimum à trois antibiotiques. La molécule a montré une grande efficacité. Comment ? Nous ne le savons pas encore. Elle utilise des mécanismes de destruction des bactéries inconnus à ce jour », indique Juan Garcia-Sanchez, qui a mené les tests et va tenir un rôle central dans l'aventure entrepreneuriale qui se dessine.

Un porteur de projet tout désigné

Ces résultats poussent les scientifiques à envisager la création d'une entreprise pour développer cette nouvelle classe de molécules. « La SATT **⚡** Sud-Est qui nous épaula depuis le début proposait soit de trouver un partenaire industriel, soit de nous aider à créer une entreprise. La situation de Juan Garcia-Sanchez a fait pencher la balance vers cette seconde option », raconte Laurent Boyer. En effet, le jeune chercheur termine sa thèse au sein du laboratoire et il envisage de rejoindre le secteur privé. N'ayant pas peur de créer une entreprise, c'est avec enthousiasme qu'il accepte d'être le porteur du projet DimiCare. Après l'octroi d'un poste d'attaché temporaire d'enseignement et de recherche, qui permet d'assurer la conti-



⬇ L'équipe de recherche de DimiCare (de gauche à droite) : Patrick Munro, Grégory Michel, Cyril Ronco, Juan Garcia-Sanchez, Laurent Boyer et Pauline Meola

© Inserm/François Guénet

nuation du projet, Laurent Boyer obtient, grâce au service de valorisation de l'université Côte d'Azur, une formation à la création d'entreprise pour Juan Garcia-Sanchez et un financement du LabEx **⚡** d'un montant de 150 000 euros. Ce dernier permet l'embauche d'une ingénieure à temps plein. Le jeune scientifique décroche en juillet dernier le prix i-PhD du concours national d'innovation de Bpifrance **⚡** doté de 30 000 euros et d'un accompagnement d'un an pour lancer la start-up, le temps d'être prêt pour le jour J. Actuellement,

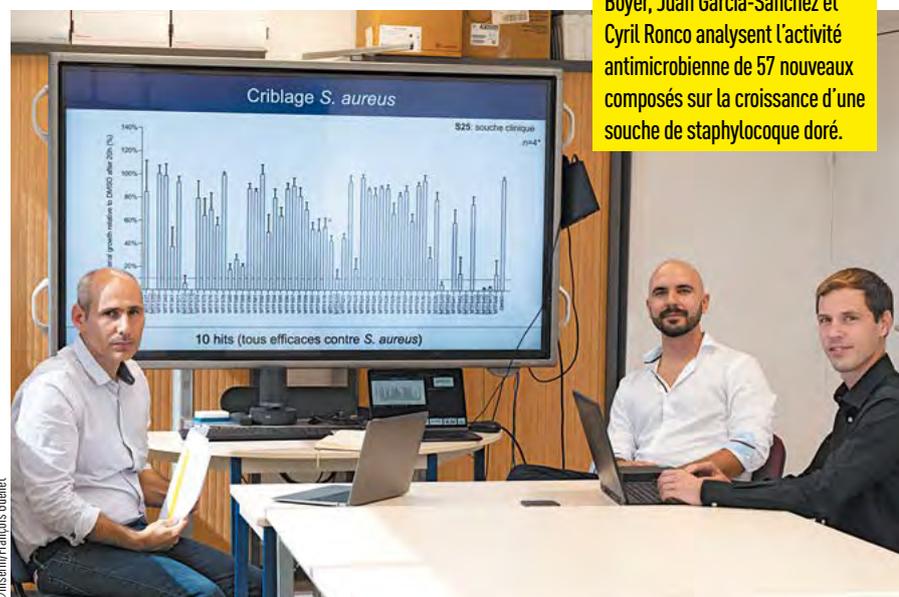
l'équipe mène les travaux nécessaires pour réaliser la preuve de concept. L'objectif est de déposer les statuts de l'entreprise afin de lancer les essais précliniques fin 2024.

Pascal Nguyen

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

⚡LabEx. Un laboratoire d'excellence est lauréat d'un des appels à projets lancés dans le cadre du programme Investissements d'avenir qui finance des projets de recherche innovants

⚡Bpifrance. Banque publique d'investissement pour la création et le développement des entreprises, notamment innovantes



⬇ De gauche à droite, Laurent Boyer, Juan Garcia-Sanchez et Cyril Ronco analysent l'activité antimicrobienne de 57 nouveaux composés sur la croissance d'une souche de staphylocoque doré.

© Inserm/François Guénet

RETOUR SUR...

DiogenX en phase d'accélération

En juin dernier, la *spin-off* DiogenX a été sélectionnée pour faire partie des 51 entreprises du programme European Innovation Council Accelerator, pourvu d'un montant total de 260 millions d'euros de financement. Un mois auparavant, l'entreprise venait de lever 27,5 millions d'euros, auprès de différents investisseurs, afin de lancer les essais cliniques de son traitement de régénération des cellules bêta du pancréas pour traiter le diabète de type 1. Une belle avancée pour cette équipe que nous avons rencontrée fin 2020 à Nice*.

* voir Magazine de l'Inserm n° 48, Entreprendre, « Régénérer le pancréas pour traiter le diabète de type 1 », p. 40-41

Éducation

Faut-il reculer sur le numérique à l'école ?

Aujourd'hui, le numérique s'immisce partout, et le système éducatif n'est pas épargné. En France, cette transition se fait doucement, poussée par des ambitions politiques comme la récente Stratégie du numérique pour l'éducation 2023-2027 lancée par l'ancien ministre de l'Éducation nationale, Pap Ndiaye. Il y a quelques années, la Suède a opéré une transition brutale vers le tout-numérique à l'école, avant de récemment déchanter. Elle fait aujourd'hui machine arrière, et remet les livres scolaires au goût du jour. Ses arguments sont-ils fondés ? Le tout-numérique à l'école est-il risqué ? Quels sont les points de vigilance ? Trois spécialistes de la psychologie cognitive apportent leur éclairage.

Propos recueillis par Bruno Scala

Séverine Erhel

maîtresse de conférence en psychologie cognitive et ergonomie au laboratoire Psychologie : cognition, comportement et communication à l'université Rennes 2



©Coll. privée

**NON
MAIS...**

Tout dépend de la façon dont les outils numériques sont utilisés. Si on ne fait

rien de plus que remplacer des supports physiques par des supports numériques, par exemple mettre le PDF d'un texte sur une tablette, ça ne fonctionne pas. Plusieurs méta-analyses indiquent que la lecture sur papier donne dans ces situations de meilleurs résultats en compréhension. Un des éléments clés, c'est le contenu qui est mis sur tablette. Plusieurs études ont montré qu'utiliser des méthodes de présentation des informations (intégrer un texte explicatif à une illustration, insérer des animations, utiliser de la modalité verbale) améliore la qualité de l'apprentissage. Sur ça, on a plus de 30 ans de recul. Par exemple, l'ajout d'un commentaire oral à une image permet de mieux répartir la charge en mémoire de travail¹ et ainsi de mieux comprendre et retenir l'information. Le numérique permet aussi d'utiliser des stratégies particulières d'apprentissage, comme l'étagage : on pousse l'apprenant à avoir des activités métacognitives, donc à prendre conscience de ce qu'il traite et de son niveau de connaissance pendant qu'il réalise l'apprentissage. Cela passe notamment par l'intégration de *feedbacks* : par exemple, pendant la lecture d'un contenu, intercaler un quiz pour tester la compréhension, avec, idéalement, une réponse de nature explicative. Autre élément clé : l'accompagnement, notamment chez les plus petits. **Mettre des enfants sur tablette tout seuls n'apporte pas de bénéfice. C'est du solutionnisme technologique. La place de l'enseignant demeure importante.** Cela pose plusieurs problèmes : il faut un nombre de tablettes suffisant et les enseignants n'ont pas toujours le niveau de formation adéquat pour la création de ces contenus, qui est très chronophage et mal valorisée (socialement et financièrement). Les rectorats doivent impliquer les enseignants, comme à Rennes, où des démarches de conceptions participatives ont été initiées.

¹ **Mémoire de travail.** Mémoire à court terme permettant de stocker et de manipuler temporairement des informations afin de réaliser une tâche

¹ A. Cordier, S. Erhel (coord.). *Les enfants et les écrans*, Retz, 2023

Pascal Huguet

directeur de recherche au CNRS,
directeur du Laboratoire de psychologie sociale et cognitive de l'université Clermont-Auvergne à Clermont-Ferrand



© Coll. privée

Grégoire Borst

professeur de neurosciences cognitives de l'éducation (Université Paris Cité) et directeur du Laboratoire de psychologie du développement et de l'éducation de l'enfant (CNRS) à Paris



© Coll. privée

NON

Notre système éducatif souffre d'un problème majeur : il reproduit beaucoup plus que d'autres pays de l'OCDE les inégalités éducatives ancrées dans l'origine sociale des élèves. Or, dans le cadre du projet de recherche e-P3C (pour « Pluralité des contextes, compétences et comportements »), nous avons montré expérimentalement l'intérêt de certains usages des technologies numériques, en particulier les systèmes tutoriels intelligents (STI), qui imitent un tuteur humain en s'adaptant au niveau de chaque apprenant. Développés en co-construction avec les équipes enseignantes à partir de la plateforme Tactiléo de l'entreprise Maskott, ces STI ont été conçus pour varier autant que possible la présentation des contenus d'apprentissage et ainsi accroître la probabilité que ces derniers deviennent compréhensibles par tous les élèves (qui bénéficieraient aussi de *feedbacks* via les STI). Notre recherche, conduite pendant 4 ans sur des milliers d'élèves, montre qu'avec les STI, les élèves de milieu défavorisé progressent au point de se hisser au même niveau de performance que leurs homologues de milieu favorisé du groupe contrôle (sans STI). **Ce que suggèrent ces travaux, c'est que le débat sur le numérique ne doit pas être piloté par des postures idéologiques « pour » ou « contre » le numérique à l'école.** L'enjeu se trouve non pas dans les technologies elles-mêmes mais dans les usages que l'on en fait. Or, pour découvrir et valider les bons usages, il est indispensable de se référer à la recherche et aux connaissances scientifiques accumulées depuis des décennies dans le domaine de « l'éducation digitale ». La France commence à rattraper son retard en la matière via des financements (comme ceux attachés à l'appel à projets e-FRAN pour « espaces de formation, de recherche et d'animation numériques ») dédiés à des études susceptibles d'éclairer ce qui fonctionne ou pas. De tels travaux sont indispensables pour dépasser des postures idéologiques à l'endroit du numérique pour l'enseignement, la formation et l'apprentissage.

NON MAIS...

L'un des principaux enjeux du numérique à l'école est d'évaluer systématiquement si ces outils utilisés en classe produisent bien les apprentissages attendus chez les élèves... Aujourd'hui, les enseignants ont accès à des banques d'outils numériques qui n'ont pas forcément été évaluées. Ce n'est pas acceptable car c'est du temps en moins pour les interactions sociales entre les enseignants et les élèves qui constituent l'une des clés des apprentissages. L'autre point de vigilance concerne les données recueillies par ces dispositifs numériques. Si elles peuvent permettre aux équipes de recherche de déterminer ce qui peut expliquer la variabilité des trajectoires d'apprentissage des élèves, ces données sont essentiellement exploitées à des fins commerciales par des développeurs de logiciels. **L'utilisation de ces données sensibles et personnelles soulève de nombreuses problématiques éthiques sur lesquelles il faut sensibiliser les élèves.** De manière plus globale, les élèves doivent être mieux formés à l'utilisation de ces outils et du numérique en général. Enfin, il est inutile de les déployer largement dans les écoles sans avoir pensé en amont à la formation des enseignants. Sans cela, les outils n'auront pas les effets escomptés. Malgré leurs limites, ils permettent une différenciation pédagogique et des parcours individualisés pour les élèves, qui peuvent être difficiles à mettre en place en classe par les enseignants. Autre avantage : le numérique permet de faire un retour très rapide sur l'erreur, ce qui constitue une étape clé dans l'apprentissage. Avec ces outils, il est aussi possible de penser des dispositifs d'évaluation formative en temps réel, qui vont servir à développer les compétences de l'élève. En France, la tendance est de faire entrer le numérique à l'école, mais dans un contexte où notre système éducatif est très en retard par rapport à d'autres. La place du numérique est encore relativement faible, notamment en raison de difficultés d'équipement. L'avantage, c'est que nous pouvons bénéficier de l'expérience de pays plus en avance.

COMMUNICATION PUBLIQUE

Une charte pour guider tous les personnels

Dans le débat actuel sur les libertés académiques, l'Inserm édite une Charte de la parole publique à destination de ses personnels. L'objectif ? Sensibiliser sur le fait qu'une prise de parole publique, quelle qu'elle soit, engage l'image de l'Institut et de la profession. Retour sur la genèse de ce document.

Quelle est la réflexion à l'origine de cette charte ?

Ghislaine Filliatreau : La recherche s'ouvre de plus en plus à la société : les scientifiques éclairent le politique, et lient leurs responsabilités de chercheur à celles de citoyen. Or, l'Inserm étant dédié à la recherche biomédicale, les prises de parole de ses personnels comportent un fort enjeu de santé publique.

Léa Surugue : Le sujet de la parole publique était en effet déjà dans l'air mais la crise de Covid-19 nous a pris de court, avec une désinformation lourde de conséquences pour la santé. Certains chercheurs parlaient au nom d'une expertise douteuse, tandis que nous manquions parfois de profils qui se trouvaient légitimes pour expliquer la démarche scientifique. Pour faire face, nous avons créé la cellule Riposte* – un réseau de chercheurs motivés pour démonter les *fake news* –, et poursuivi nos formations en *media training* et notre accompagnement habituel lors des invitations médias. Néanmoins, nous avons ressenti le besoin de formaliser et de diffuser plus largement nos conseils.

Les chercheurs sont-ils les seuls concernés ?

G. F. : Ils sont certes en première ligne pour expliquer la science, mais ce document concerne tous les personnels, sans distinction. Un administratif peut s'exprimer sur le fonctionnement de l'Institut ou sa place dans les politiques de recherche.

L. S. : En outre, la charte s'adresse aussi à

ceux qui ne sont pas rémunérés au quotidien par l'Inserm mais qui travaillent dans une structure labellisée par l'Institut ou exercent une mission spécifique en son nom.

Comment avez-vous conçu ce guide ?

G. F. : Le groupe de travail a réuni diverses compétences : relations presse, communication sur le terrain en région, éthique, droit, ressources humaines et recherche.

L. S. : Notre réflexion collective s'est construite à partir de questions et de cas concrets réels. Nous avons voulu poser le cadre juridique, orienter et conseiller sur les grands principes de la communication, afin d'inviter à la réflexion. Ce document simple donne aussi des ressources pratiques, accessibles même sur la version papier grâce à un *QR code*.

Quelles sont les bonnes pratiques à garder en tête ?

L. S. : Chacun doit connaître ses droits et devoirs en tant qu'agent public. Il faut ensuite se présenter en toute transparence, en précisant d'éventuels liens d'intérêts. Enfin, l'expertise doit être mobilisée avec rigueur et sens critique. Au-delà de ces conseils, au service de presse de l'Inserm, nous restons disponibles pour échanger en direct avec les personnels, qui parfois craignent les attaques sur les réseaux sociaux, afin de les préparer aux questions pièges et aux interlocuteurs au ton agressif. Et au besoin, le service juridique peut activer la protection fonctionnelle qui est due par l'administration à un agent victime d'une agression ou poursuivi en justice dans le cadre de son activité professionnelle.

G. F. : Plus largement, il faut avoir conscience qu'une prise de parole publique comporte les mêmes contraintes et responsabilités que la communication entre pairs car elle donne une image de la recherche, de l'Institut et de la profession. Or, dans les formats médiatiques courts,



© François Guénet

Léa Surugue

attachée de presse, département
Communication de l'Inserm

Ghislaine Filliatreau

déléguée à l'intégrité
scientifique de l'Inserm



© François Guénet

certaines omettent de préciser que leurs découvertes s'appuient sur des travaux antérieurs, que d'autres équipes obtiennent des résultats différents sur le même sujet. Il est de notre devoir de rappeler que la recherche est un mouvement collectif dans lequel les connaissances sont en construction permanente !

Propos recueillis par Annie Metais

En savoir plus :

pro.inserm.fr, rubrique Communiquer au nom de l'Inserm

**Contactez le service Presse et réputation :
presse-web@inserm.fr**



*Voir Magazine de l'Inserm n° 50, Vie de l'Inserm, « La science pour la santé... et contre la désinformation »

ÉTHIQUE

VolREthics prend de l'ampleur



© DC Studio/Alamy Stock

Depuis 2022, l'initiative internationale baptisée VolREthics (pour Volontaires en recherche et éthique), mise en place par l'Inserm autour des questions relatives à la participation de volontaires sains à la recherche biomédicale, continue son ambitieux travail. Outre plusieurs réunions internationales, une « correspondance »

publiée dans la revue *Nature* du 14 août dernier, signée par neuf personnalités internationales de la recherche médicale, a relayé une initiative pour permettre de distinguer le statut des volontaires sans pathologie, qui peuvent participer à un essai pour des raisons financières, de ceux qui en espèrent un bénéfice thérapeutique. Soutenue par de nombreux partenaires internationaux, cette initiative place l'Institut au cœur de la question de l'éthique dans la recherche clinique.

En savoir plus :
inserm.fr/ethique/volrethics

Environnement

Les agents Inserm se forment



© Inserm

À l'occasion des Semaines européennes du développement durable, l'Inserm a organisé pour ses personnels, sur leur temps de travail, des ateliers Fresque du climat et 2tonnes sur la thématique de la décarbonation. Ces ateliers se déroulent sous la forme d'une simulation par équipes et permettent d'acquérir des connaissances mais également des savoir-faire concrets, par exemple sur « comment réaliser son bilan carbone ? ». Les membres du comité de direction de l'Inserm ont été les premiers à se prêter au jeu : ils ont ainsi croisé leurs arguments et débattu des meilleures façons de décarboner leurs activités... et celles de l'Institut !

Découvrir les ateliers de formation :
 - fresqueduclimat.org
 - 2tonnes.org

DuoDay

Handicap

L'Inserm fait son DuoDay

L'Inserm participe cette année encore à la Semaine européenne pour l'emploi des personnes handicapées à travers l'opération DuoDay. Le 23 novembre prochain, une personne en situation de handicap aura la possibilité de passer la journée en duo avec un personnel Inserm volontaire. Ce DuoDay permettra aux personnes en situation

de handicap de découvrir un métier, d'affiner un projet professionnel et de susciter une vocation. Pour l'Institut, il constituera l'occasion de sensibiliser ses équipes au handicap et à la diversité, de porter ses valeurs sociales et de découvrir de nouveaux talents.

En savoir plus :
duoday.fr

SIMPLIFICATION DE LA RECHERCHE

L'expérimentation est lancée



et de l'innovation le 15 juin dernier. En cohérence avec les recommandations de ce rapport, l'État a tenu à marquer la volonté d'un Inserm pilote national de la recherche biomédicale, en lien avec ses partenaires universitaires et hospitaliers et avec les autres organismes de recherche. Ainsi, une liste des universités pilotes qui expérimenteront des mesures de simplification avec les organismes sera très prochainement rendue publique.

Consulter le rapport :
enseignementsup-recherche.gouv.fr

Suite à la lettre de mission de la ministre de l'Enseignement supérieur Sylvie Retailleau, Philippe Gillet a rendu son rapport sur l'écosystème de la recherche

Rubrique réalisée par
 Marie-Charlotte Ferran

LIVRE SANTÉ MENTALE, UN DÉFI POUR LE XXI^e SIÈCLE



octobre 2023, Michalon Éditions, 252 p., 21 €

À l'occasion de la Journée mondiale de la santé mentale le 10 octobre, l'épidémiologiste Maria Melchior publie *Santé mentale. Un défi pour le XXI^e siècle*. La directrice de recherche Inserm nous éclaire sur l'interdépendance entre les troubles psychiatriques et de multiples facteurs, biologiques ou extérieurs à la santé. Des programmes fondés sur ce constat agissent à divers niveaux pour prévenir et soigner la souffrance psychique.



© DR
Maria Melchior
Unité 1136 Inserm/Sorbonne Université,
Institut Pierre-Louis d'épidémiologie
et de santé publique, Équipe de
recherche en épidémiologie
sociale

La santé mentale, au cœur des préoccupations sociétales depuis l'épidémie de Covid-19, reste parfois mal comprise.

Maria Melchior : C'est en effet un concept très large ! L'Organisation mondiale de la santé la définit comme « un état de bien-être dans lequel une personne peut se réaliser, surmonter les tensions normales de la vie, accomplir un travail productif et contribuer à la vie de sa communauté ». Il faut bien distinguer cet état psychologique global, positif, d'une humeur ponctuelle : il nous arrive tous d'être triste ! Les troubles psychiatriques qui affectent la santé mentale présentent ainsi des caractéristiques précises, font souvent partie d'un continuum et ont de nombreuses répercussions sur la vie.

Fréquence des troubles, dépenses de santé, retards de soins... Vous dressez un état des lieux assez sévère.

M. M. : De fait, une personne sur cinq souffrira un jour

de troubles psychiatriques. Or, ils surviennent à des périodes de construction : avant 14 ans dans la moitié des cas, et avant 20 ans pour les trois quarts. L'impact colossal sur la scolarité rejaille sur la vie sentimentale, familiale et professionnelle des jeunes concernés. Ces troubles représentent ainsi le premier poste de dépenses de l'Assurance maladie. Malgré tout, la bonne santé mentale demeure un sujet marginal dans les financements de recherche ou les études de médecine. Qui plus est, la psychiatrie fait peur et les personnes atteintes de troubles sont stigmatisées.

Certaines populations sont-elles plus à risque d'en souffrir ?

M. M. : Si les troubles mentaux, multifactoriels, comportent une dimension génétique – qui reste à élucider –, ils sont aussi influencés par les expériences de vie et les déterminants sociaux. Maltraitance infantile, milieu scolaire dégradé, mauvaises conditions de travail, précarité, mal-logement... sont autant de situations qui alimentent des cercles vicieux.

Comment lutter contre ces inégalités sociales de santé mentale ?

M. M. : La présence de troubles psychiatriques chez un parent est le premier facteur de risque pour la santé mentale d'un enfant. Des approches multigénérationnelles et globales, telle la stratégie des 1 000 premiers jours¹, pourraient empêcher les retombées sur toute la famille, mais ceci reste à évaluer. La prévention contre le harcèlement

scolaire va dans le bon sens aussi. Toutefois, l'accès compliqué au système de soin et de prise en charge du handicap, pourtant performant, creuse les inégalités. Parmi les dispositifs pour améliorer le bien-être des personnes qui vivent avec des troubles psychiatriques, citons l'accompagnement personnalisé vers l'emploi au Royaume-Uni ; les formations dès le collège, en Australie, pour améliorer la littératie en santé mentale des jeunes, c'est-à-dire les aider à comprendre, identifier, gérer et prévenir les troubles qui l'affectent ; ou encore les aides financières dans les pays du Sud pour sortir certaines populations de la pauvreté.

Au-delà de la prévention, peut-on soigner ces troubles ?

M. M. : Les médicaments révolutionnaires apparus au xx^e siècle ont mis un terme à l'enfermement dans les asiles. Mais les troubles psychiatriques sont plus ou moins sévères et certaines formes résistent aux traitements. Et quand ces derniers fonctionnent, ils n'ont aucun effet sur la socialisation, les difficultés cognitives... Heureusement, des prises en charge multidisciplinaires apprennent aux patients à vivre avec la maladie, car on parle aujourd'hui plus de rétablissement que de guérison.

Propos recueillis par Annie Metais

1000 premiers jours. Stratégie lancée en France en 2022 pour aider les familles à créer un environnement favorable à l'accueil d'un nouvel enfant et pour identifier de façon précoce les parents et enfants qui rencontrent des difficultés afin de prévenir des risques développementaux et psychologiques à moyen et long termes



BANDE DESSINÉE ELLES SONT L'INSERM

« Elles sont l'Inserm » est une collection de bandes dessinées qui met en lumière les trajectoires de vie différentes et inspirantes de chercheuses de l'Institut. L'objectif : valoriser le parcours de ces femmes pour permettre aux jeunes filles de s'identifier et susciter des vocations.

Des témoignages écrits, des capsules vidéos et, aujourd'hui, une collection de bandes dessinées : depuis deux ans, la série « Elles sont l'Inserm » a pris un bel essor. Portée par les responsables communication des délégations de l'Institut, la déclinaison en bande dessinée prend un ton plus intimiste et les récits proposés invitent à une réflexion sur la place des femmes en général dans le domaine de la recherche. « *Les inégalités professionnelles entre les femmes et les hommes sont une réalité qu'il faut connaître pour pouvoir les combattre*, explique Claudia Pereira, responsable communication Inserm pour la région Occitanie Méditerranée. *La série "Elles sont l'Inserm" nous semblait un bon outil pour avancer dans cette démarche, qui rejoint celle du Plan pour*

l'égalité professionnelle de l'Institut. » Mais comment toucher les 18-25 ans, cœur de cible de ce message ? « *Nous avons déjà des textes et des vidéos. Adapter le concept en bandes dessinées faciles à diffuser sur les réseaux sociaux nous a paru évident !* », raconte Pierre Da Silva, l'homologue de Claudia dans le Grand Ouest. Ne restait plus qu'à trouver la bonne personne pour illustrer les portraits. C'est Fanny Vella qui a été choisie. En effet, cette dessinatrice engagée aborde très souvent dans ses ouvrages des sujets à consonance sociale : éducation, sexisme, handicap... Claudia et Pierre se mettent alors en quête de femmes au parcours inspirant dans les laboratoires de leur région. « *Nous avons contacté respectivement Christine Barul et Isabella Annesi-Maesano, deux épidémiologistes*, explique Claudia. *C'est un hasard qui, finalement, tombe bien. Cela nous a semblé intéressant de raconter comment les cheminements de deux personnalités aussi différentes par leur environnement culturel et social ont pu converger. Christine a grandi dans un milieu populaire en Guadeloupe, tandis qu'Isabella vient d'une famille italienne aisée opposée au régime de Mussolini.* » En plus de leur métier, les deux scientifiques ont un autre point commun : elles n'hésitent pas à témoigner des difficultés pour les femmes à se sentir légitimes dans le monde de la recherche. Les interactions avec les chercheuses se sont aussi

avérées très enrichissantes pour Pierre et Claudia, qui se sont attelés aux scénarios des BD. Des échanges bien loin des interviews classiques ! « *Je ne m'attendais pas à ce qu'Isabella Annesi-Maesano se livre à ce point*, raconte Claudia. *Elle a en effet pris le temps d'évoquer, outre sa carrière, des figures qui ont été pour elle des inspiratrices, des pionnières qui l'ont marquée... Des choses très intimes qu'elle n'aurait peut-être pas racontées dans le cadre d'un entretien classique.* » Postée sur les réseaux sociaux et disponible sur le site inserm.fr, la BD a été diffusée dans les laboratoires de l'Institut et les centres de culture scientifique, technique et industrielle. Prochaine étape ? Pierre Da Silva s'enthousiasme : « *Cette première salve de BD va très certainement connaître une suite. En 2024, nous allons avec nos collègues responsables communication mettre en lumière d'autres chercheuses de l'Institut. Nous pourrions confier chaque portrait à des illustrateurs différents et, pourquoi pas, publier un jour une version papier de la BD ou créer une exposition grand public itinérante !* »

Marie-Charlotte Ferran

Christine Barul : unité 1085 Inserm/ Université de Rennes/École des hautes études en santé publique, Institut de recherche en santé, environnement et travail

Isabella Annesi-Maesano : unité ad hoc 11 Inserm/Université de Montpellier, Institut Desbrest d'épidémiologie et de santé publique

Lire la BD :
inserm.fr/culture-scientifique

Découvrir l'univers de Fanny Vella :
instagram.com/fannyvella



FESTIVAL



SUD DE SCIENCES

Sud de sciences est un festival du film scientifique entièrement gratuit qui offre au public des projections suivies de discussions avec des chercheurs. Pour sa 6^e édition, il proposera deux catégories de films : certains réalisés par des professionnels, d'autres par des étudiants. L'Inserm est partenaire de cet événement organisé par l'université de Montpellier.

27 novembre - 3 décembre 2023
Montpellier et sa métropole
Programme :
> suddesciences.edu.umontpellier.fr

RENCONTRES PATIENTS-CHERCHEURS QP2R 2023

Quelles conséquences concrètes les travaux de recherche en cancérologie actuellement menés au sein d'équipes de pointe peuvent-ils avoir sur les traitements futurs, la vie des patients et la mobilisation

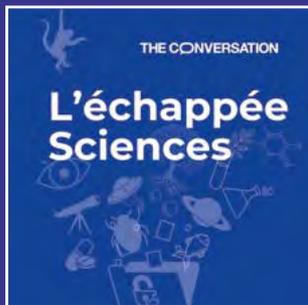


de leur entourage ? Tel est l'objet de ces rencontres entre chercheurs et associations de patients, patients ou citoyens. L'Inserm est co-organisateur, avec le labex Primes, de ces rencontres qui fêteront cette année leur 10^e édition.

5 décembre 2023 - 9 h 00 - 17 h 30
Centre culturel et de la vie associative, Villeurbanne
Inscription et programme :
> primes.universite-lyon.fr

PODCAST

JEUNES ET CANNABIS, AU-DELÀ DES CARICATURES



Dans cet épisode du podcast de The Conversation France, la sociologue Inserm spécialiste des pratiques sociales des usagers de drogues au Centre d'étude des mouvements sociaux à Paris (unité Inserm 1276), Marie Jauffret-Roustide, revient sur les idées reçues, et nous présente l'état des connaissances sur ce sujet sensible. Loin de l'image

d'Épinal d'adolescents des quartiers populaires fumant des « joints », la recherche scientifique dépeint un tableau tout en nuances des habitudes de consommation des jeunes. Elle ouvre aussi des pistes pour mettre en place des politiques de santé publique mieux adaptées, à même d'aider ceux qui en ont réellement besoin.

Écouter l'épisode :
> theconversation.com

LA VOIX DES INTESTINS

L'Inserm est partenaire du projet *Le French Gut*, porté par INRAE, qui rassemble de nombreux établissements qui allient leurs forces pour faire avancer la science du microbiote en France. Chaque épisode de la série décrypte des « expressions santé » et fait intervenir un chercheur qui explique comment les bactéries intestinales interagissent avec notre corps : « manger 5 fruits et légumes par jour », « manger bouger », « avoir la boule au ventre » et « prendre un coup de froid » sont d'ores et déjà disponibles.



Écouter la série et suivre le projet :
> lefrenchgut.fr

VIDÉO

QUAND L'INHALATION DE SILICE CRISTALLINE REND MALADE

L'Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset, unité

Inserm 1085) à Rennes lance une collection de vidéos pour mettre en lumière ses recherches. La plupart des professionnels du bâtiment et des travaux publics sont exposés à la silice cristalline, un matériau contenu dans la poussière de pierre. Or, l'inhaler peut entraîner une maladie très invalidante, mais peu connue, la sclérodémie systémique. Valérie Lecureur et Alain Lescoat, tous deux chercheurs au sein de l'équipe Xénobiotiques et barrières de l'irset, étudient cette maladie depuis huit ans pour mieux la comprendre et mieux prendre en charge les patients.



Voir la vidéo :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

À VOS AGENDAS

LIBÉCARE - PENSER LA SANTÉ DE DEMAIN

L'Inserm sera, pour sa deuxième édition, partenaire scientifique du forum santé organisé par le journal *Libération*. Rendez-vous pour trois jours d'échanges autour des enjeux du soin. Cet événement, soutenu et financé par la région Normandie, est destiné aux professionnels de santé, aux collectivités territoriales, mais aussi au grand public, notamment le samedi qui aura pour thème la « réparation » : réparer le système et le parcours de soin et se réparer soi-même.

30 novembre - 2 décembre 2023
MoHo, Caen
Programme et inscription :
> liberation.fr, rubrique Forums & événements

À LA UNE

Mieux vivre avec un diabète**100 réponses pour comprendre sa maladie et mieux se soigner**

Fabrice Bonnet

avril 2023, Marabout, 224 p., 17,90 €

Le diabète concerne près de 5 millions de personnes en France et touche 10 % de la population après 65 ans. En présentant les données scientifiques les plus récentes, cet ouvrage aborde des domaines aussi variés que la prévention, la diététique, l'activité physique, les nouveaux traitements, les innovations technologiques, sans oublier l'influence des facteurs émotionnels. Diabétologue au CHU de Rennes et enseignant, Fabrice Bonnet a encadré des travaux de recherche sur l'épidémiologie du diabète et des maladies cardiovasculaires au sein de l'unité Inserm 1018 à Villejuif.

**La crise de la santé mentale**

Xavier Briffault

septembre 2023, Entremises éditions, coll. « Carte blanche », 94 p., 9,95 €

Dans cet ouvrage, Xavier Briffault, chercheur au Cermes3 (unité 988 Inserm) à Villejuif, fait le point sur ce dont il est question lorsque l'on parle de « santé mentale », de « troubles mentaux » et de « souffrance psychique ». Ces analyses mettent en évidence deux manières de concevoir la santé mentale aujourd'hui. L'une, celle de la psychiatrie scientifique internationale, s'intéresse aux différentes manières d'aller mal et d'y remédier. L'autre, portée par la psychologie, s'intéresse plutôt aux diverses manières d'aller bien et mieux. Comprendre ces deux « courants » ouvre une réflexion autour de la « mesure » en santé mentale et des pratiques sociales qu'elle induit.

**Mémoire et traumatisme**

Francis Eustache

septembre 2023, Dunod, 220 p., 24 €

Grâce à une perspective pluridisciplinaire dans le cadre des travaux sur les attentats du 13 novembre 2015, l'analyse des interactions entre mémoire individuelle et mémoire collective permet une compréhension renouvelée du traumatisme psychique et de ses effets durables sur la mémoire, dans un monde où les échanges entre les individus sont profondément modifiés par les nouveaux moyens de communication. L'ouvrage est dirigé par Francis Eustache, directeur de l'unité Inserm Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine à Caen.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

**Sport-santé : une ambition collective**

Pascale Petit-Sénéchal, Sophie Cha, François Carré

septembre 2023, Hyg e, coll. « Débats sant e social », 152 p., 15 €

En France, la politique de sport-sant e implique la participation d'un grand nombre d'acteurs du monde de la sant e, du sport, de l'éducation et de la vie citoyenne, qui doivent apprendre à collaborer. En 10 questions, l'ouvrage dresse un tableau de la situation à leur usage. Cardiologue et médecin du sport, le chercheur François Carrée est membre du laboratoire Inserm Traitement du signal et de l'image à Rennes.

cancérologie et praticien hospitalier honoraire, poursuit ses recherches à l'Institut d'oncologie de Bordeaux (unité 1312 Inserm).  tat des lieux des pseudo-sciences dans le domaine de la cancérologie, son dernier ouvrage dénonce la « machine à fric » que représentent aujourd'hui les cancers et milite pour de bonnes pratiques dans le cadre de la médecine et de la science.

**L'injustice des in galit es sociales de sant e**

Paul-Loup Weil-Dubuc

octobre 2023, Hyg e, coll. « Controverses », 184 p., 20 €

En France, non seulement les in galit es sociales de sant e persistent, mais elles ne semblent choquer personne. Nous ignorons l'inégalité fondamentale qu'elles révèlent : celle des valeurs de vie. Une réflexion essentielle menée par Paul-Loup Weil-Dubuc, chercheur en philosophie politique et éthique au Centre de recherche en épidémiologie et sant e des populations (unité 1018)   Villejuif.

**Impostures en cancérologie**

Jacques Robert

septembre 2023, H&O  ditions, 320 p., 23 €

Jacques Robert, professeur émérite de

#58
Octobre 2023

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

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

FABRIQUE
EN FRANCE

Directeur de la publication Didier Samuel Directrice de la rédaction Carine Delrieu Directrice adjointe de la rédaction Priscille Riviere
Rédacteur en chef Yann Cornillier Rédactrice en chef adjointe Lucile André Première secrétaire de rédaction, cheffe de rubrique
Marie-Charlotte Ferran Secrétaire de rédaction, rédactrice Annie Metais Ont collaboré à ce numéro Kheira Bettayeb, Alice Bomboy,
Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Caroline Guignot, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Simon Pierrefixe, Aude Rambaud, M ia Rozenbaum,
Bruno Scala Conception graphique Primo&Primo Direction artistique Myriem Belkacem, Primo&Primo Iconographie Cécile Depot
Archives disponibles sur ipubli.inserm.fr Crédit de couverture Illustration : Patrick Gonzales Impression Aubin Imprimeur
N  ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) Dépôt légal Octobre 2023

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.

L'actualité biomédicale gratuitement, quatre fois par an !

Avec le magazine de l'Inserm,
choisissez vos préférences d'abonnement.

Vous êtes soucieux de l'impact du papier ?
Vous n'avez pas le temps de lire
tous les numéros ?

Seuls certains sujets vous intéressent ?
Optez pour le format numérique :
à chaque parution, un e-mail vous annonce
les principaux sujets du magazine et
vous invite à le feuilleter en ligne.

Que les amoureux du papier se rassurent,
nous continuerons à leur envoyer
un exemplaire par voie postale !

**S'abonner ou
gérer son abonnement :**
magazine.inserm.fr



Diagnostic, traitements, recherche :

tout ce qu'il faut savoir sur les troubles bipolaires



Une émission de l'Inserm

**Mardi 28 novembre 2023
à 20 h 30**

en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm

Avec :

- **Marion Leboyer**,
professeure de psychiatrie au
CHU Henri-Mondor,
responsable du laboratoire
Neuropsychiatrie
translationnelle (unité 955
Inserm/UPEC, Institut Mondor
de recherche biomédicale),
Grand Prix Inserm 2021 ;
- **Raoul Belzeaux**,
psychiatre au CHU
de Montpellier ;
- **Émilie Garandel**,
membre de l'association
de patients Argos 2001.

