



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



Inserm

La science pour la santé  
From science to health

le magazine

#59

JANVIER 2024

# Maladies rares

L'ère des  
traitements

Santé des personnes  
transgenres

Un parcours de soins à améliorer

Tango thérapie

Entrez dans la danse

Jeux olympiques

Faut-il craindre le risque  
sanitaire ?



## L'aventure scientifique et humaine continue

### L'Inserm fête cette année ses 60 ans.

Depuis sa création en 1964, l'ensemble de ses personnels – chercheurs, ingénieurs, techniciens, administratifs – œuvrent au quotidien pour faire progresser les connaissances sur le vivant et sur les maladies et pour développer l'innovation dans les traitements afin d'améliorer la santé de tous.

En six décennies, l'Institut a ainsi contribué de manière décisive à des avancées médicales historiques, allant des diagnostics prénataux et de la fécondation in vitro au traitement de certains cancers et à la thérapie génique, sans oublier l'identification du VIH ou le développement de nouvelles technologies d'imagerie. Signe de cette participation majeure à la recherche biomédicale nationale et internationale, l'Inserm figure au 4<sup>e</sup> rang dans le classement français des déposants de brevets et au 2<sup>e</sup> rang européen dans les produits pharmaceutiques et les biotechnologies.

Au-delà de la production de connaissances au meilleur niveau et de leur tra-

duction en innovations thérapeutiques, l'Inserm a développé de longue date un dialogue actif avec la société. L'Institut rapproche ainsi les chercheurs des associations de malades pour que leurs travaux répondent au mieux aux besoins des patients. De même, il se saisit des questions éthiques qui émergent dans les recherches innovantes. Il s'emploie enfin à diffuser la culture scientifique auprès du grand public et à proposer à tous une information en santé de qualité, fiable et accessible.

C'est avec rigueur, agilité et déontologie que l'Inserm fait ainsi rayonner notre recherche biomédicale, en faveur de tous. Et l'aventure continue, car en plus de son rôle d'opérateur de recherche, l'Institut est aujourd'hui doté d'une nouvelle mission d'agence de programmation de la recherche en santé en France : de beaux défis que nous relèverons avec élan.

**Didier Samuel**

président-directeur général de l'Inserm

# La science, CQFD.



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

16H – 17H  
DU LUNDI  
AU JEUDI

Natacha  
Triou



## ÉDITO



© D.R.  
**Agnès Linglart**  
pédiatre et chercheuse spécialisée  
dans les maladies rares (unité  
1185 Inserm/Université  
Paris-Saclay)



© Inserm/F. Guénet  
**Guillaume Canaud**  
néphrologue et chercheur  
(unité 1151 Inserm/CNRS/  
Université Paris Cité)

## Maladies rares : du mieux, mais...

**Les maladies rares bénéficient aujourd'hui d'acquis importants avec les centres de référence, les filières et les plateformes d'expertise dédiées.** Elles sont aussi très bien représentées dans la recherche française, qui a largement contribué aux premiers traitements. Néanmoins, les patients font encore face à un monde médical, paramédical et socio-éducatif qui connaît peu les maladies rares et qui n'est pas toujours au fait de l'existence de centres experts. En outre, ils peinent à obtenir les résultats de tests génétiques malgré les avancées majeures des technologies de séquençage. Des lacunes et le manque d'alignement des stratégies européennes en la matière sont également constatés autour du

diagnostic anténatal et du dépistage à la naissance. Enfin, seuls 5% des maladies rares bénéficient aujourd'hui de traitements. Or, le petit nombre de patients concernés impose de nouveaux modèles de développement et de production pour les traitements de demain, mais aussi des modes de financement innovants car le coût de ces thérapies bouscule nos moyens de prises en charge actuels. C'est à ces enjeux contemporains que le quatrième Plan national maladies rares et ses acteurs - chercheurs, médecins, industriels, associations de patients, agences de régulation - viseront à répondre car les prises en charge et les traitements ne peuvent pas attendre longtemps !

## SOMMAIRE

### 4 À LA UNE

**Santé des personnes transgenres**  
Un parcours de soins à améliorer

### 6 ACTUALITÉS

#### C'EST FONDAMENTAL

**Image légendée** La mouche « Schtroumpf » éclaire le vieillissement

**Toxicologie** Le triclosan cumule les vices

**SARS-CoV-2** Un simple spray nasal contre la Covid-19 ?

### 12 C'EST NOTRE SANTÉ

**Santé mentale** Du gaz hilarant pour traiter la dépression ?

### 16 C'EST POUR DEMAIN

**Bio-impression** Vers des modèles créés de toutes pièces

### 19 C'EST AILLEURS

**États-Unis/Diabète de type 1**  
Vers un pancréas bio-artificiel implantable ?

### 20 TÊTES CHERCHEUSES

#### À L'HONNEUR

**Samira Fafi-Kremer** Pour l'amour des virus

### 22 L'INSTANT OÙ

**Julien Ablain** « J'ai découvert le rôle de la nectine-1 dans le mélanome »

### 23 PREMIER SUCCÈS

**Aurora Pignata** Sclérose en plaques : sur les traces des lymphocytes T résidents

### 36 REPORTAGE

**Tango thérapie** Entrez dans la danse

### 40 ENTREPRENDRE

**Mucoviscidose** L'espoir dans un champignon

### 42 OPINIONS

**Jeux olympiques** Faut-il craindre le risque sanitaire ?

### 44 VIE DE L'INSERM

**Cursus médecine-sciences** L'École de l'Inserm a 20 ans

### 46 BLOC-NOTES

**Livre** Les cellules buissonnières  
**Exposition** Visions chamaniques

## GRAND ANGLE



# 24

## MALADIES RARES

### L'ère des traitements

## SANTÉ DES PERSONNES TRANSGENRES

## Un parcours de soins à améliorer

**Courant 2024, la Haute Autorité de santé devrait publier de nouvelles recommandations médicales pour la prise en charge des personnes transgenres. Comment sont-elles actuellement accompagnées dans leurs soins? Quid de leur parcours de transition? Comment l'améliorer? Des chercheurs de l'Inserm se sont emparés de ces questions.**

**C'**est un chantier immense : depuis plusieurs mois, la Haute Autorité de santé prépare de nouvelles préconisations pour la prise en charge médicale des personnes transgenres.

Annoncée pour « le courant de l'année 2024 », leur publication est très attendue par tous les acteurs impliqués de près ou de loin dans le parcours de soins des personnes transgenres, qui reste à ce jour long et compliqué...

Combien de personnes sont concernées en France ? Selon l'Assurance maladies, en 2020, 8 952 personnes avaient vu leur prise en charge pour « transidentité » remboursée à 100 %. Par définition, une personne transgenre, ou « trans », s'identifie à un genre différent de celui correspondant à son sexe de naissance, le sexe biologique référant aux organes reproducteurs, et l'identité de genre, à la sensation intérieure d'être un homme ou une femme. Nommée « incongruence de genre », et pouvant émerger dès la petite enfance, cette dissonance peut induire une souffrance psychique appelée « dysphorie de genre ». Laquelle peut amener à

désirer modifier son apparence pour qu'elle soit cohérente avec le genre auquel on se sent appartenir. L'accompagnement dans ce parcours de « transition » est initié par le médecin traitant, un psychiatre ou un endocrinologue, formés en général dans des centres hospitaliers universitaires. « Très individualisée en fonction des attentes et du stade de réflexion de la personne concernée, la prise en charge par notre équipe commence par un accompagnement pluridisciplinaire (psychiatre, endocrinologue, urologue, gynécologue...). L'objectif est triple : nous assurer de la stabilité de la demande, vérifier l'absence de contre-indications à un traitement hormonal (trouble de la coagulation grave, maladie cardiaque...) et proposer une aide à la préservation de la fertilité (prélèvement et congélation des spermatozoïdes ou des ovules), le traitement affectant celle-ci », développe **Eva Feigerlova**, endocrinologue et pédiatre au CHRU de Nancy, et chercheuse au sein d'une unité Inserm.

### Une transition longue et complexe

Pierre angulaire du parcours de transition, le traitement hormonal vise à atténuer les caractères sexuels secondaires du genre non désiré (particularités physiques, en dehors des organes sexuels, qui différencient les deux sexes : poitrine plus développée chez les femmes, pilosité et masse musculaire plus importantes chez les hommes...) et à favoriser le développement de ceux du genre souhaité. Cela « grâce à une association d'hormones (analogues de la GnRH, testostérone, œstrogènes...) qui permet de réduire le taux

**Eva Feigerlova :**  
unité 1116 Inserm/université  
de Lorraine, Défaillance  
cardiovasculaire aiguë et chronique

 H. Picard, S. Jutant, *Rapport relatif à la santé et aux parcours de soins des personnes trans.* Ministère des Solidarités et de la Santé, janvier 2022

*d'hormones sexuelles produites naturellement par la personne (testostérone chez celles nées hommes, œstrogènes et progestérone chez celles nées femmes) et de les remplacer par les hormones de l'autre sexe », détaille Eva Feigerlova.*

Suivi à très long terme, parfois plusieurs décennies, ce traitement peut, comme tout médicament, induire des effets indésirables. En particulier, il pourrait fragiliser les os et favoriser les maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC...), comme l'indiquent des études dont les résultats restent à confirmer. Par exemple, lors de travaux publiés en 2022, Eva Feigerlova et ses collègues ont noté « *une proportion non négligeable* » d'événements cardiovasculaires chez les hommes transgenres de moins de 40 ans. D'où la nécessité d'un suivi médical au long court.

Concernant la chirurgie de réassignation, autorisée à partir de 18 ans, elle vise à induire des transformations physiques impossibles ou difficiles à obtenir avec un simple traitement hormonal, notamment la construction d'un vagin (vaginoplastie) ou d'un pénis (phalloplastie). Selon l'Assurance maladie, en 2020, 432 personnes ont demandé une telle chirurgie en France. Ceci dit, elle ne constitue plus un passage obligé : « *Depuis, la loi du 18 novembre 2016 de modernisation de la justice du XXI<sup>e</sup> siècle, l'opération génitale n'est plus indispensable pour changer de genre à l'état civil* », souligne **Caroline Beyer**, spécialiste en droit de la santé trans et chargée de mission à l'Inserm. Dans un ouvrage collectif à paraître en 2024, elle analyse le droit qui encadre le changement de sexe au niveau médical et à l'état civil, en comparant les procédures en France et au Japon. Malgré les récentes évolutions favorables, « *on peut s'interroger sur la nécessité de modifier le droit civil ou le droit médical dans ces deux pays pour améliorer la prise en charge des personnes trans* », conclut la chercheuse.

## Des stéréotypes qui fragilisent la santé

Mais il n'y a pas que le parcours de transition ! La prise en charge médicale des personnes trans implique aussi d'autres pans importants. Notamment la prévention et la lutte contre divers troubles ou maladies auxquels ce groupe est plus exposé que la population générale : les maladies sexuellement transmissibles, notamment l'infection par le virus du sida, le VIH ; les troubles de santé mentale, souvent liés à des discriminations (tentatives de suicide, troubles du comportement alimentaire : anorexie, boulimie...) ; et la consommation de substances psychoactives.

Or voilà : « *Il n'y a pas assez de professionnels de santé bien formés pour bien accueillir et prendre en charge les personnes transgenres* », déplore **Simon Jutant**, codirecteur de l'association de soutien des personnes trans

Acceptess-T, qui collabore à des recherches impliquant l'Inserm. Parmi elles, le projet ANRS Trans & VIH vise à identifier – entre autres – les obstacles à la prise en charge des personnes trans vivant avec ce virus.

Afin de documenter les enjeux sanitaires, sociaux et professionnels de l'organisation actuelle des services de santé destinés aux minorités sexuelles et de genre, dont font partie les personnes trans, **Gabriel Girard**, chercheur Inserm et sociologue à Marseille, mène le projet Sesam-LGBTI+. Cette enquête qualitative porte sur une centaine d'entretiens auprès d'acteurs impliqués : professionnels de santé, militants associatifs et citoyens. « *Nos résultats – qui devraient être publiés fin 2024-début 2025 – mettent en exergue des inégalités territoriales d'accès aux soins, les grandes métropoles étant mieux dotées, ainsi que des inégalités au niveau des financements publics, qui peuvent mettre en concurrence les structures et*

*limitent ainsi leur collaboration. De plus, il apparaît que la santé des personnes trans est souvent cantonnée aux enjeux de santé sexuelle, laissant souvent de côté les questions liées aux barrières systémiques dans l'accès aux soins, à la santé mentale ou aux consommations de drogues...* », révèle le chercheur.

Mais il y a pire. « *Le monde médical est encore très empreint de préjugés, voire de transphobie [hostilité, discrimination envers les personnes transgenres, ndlr.], ce qui nuit à la prise en charge* », ajoute Simon Jutant. Selon une étude auprès de 633 personnes transgenres françaises, plus d'une sur deux a rapporté avoir été victime de transphobie dans des lieux de soins et 45 % ont indiqué éviter ces lieux pour cette raison. Les nouvelles recommandations de la HAS tant attendues changeront-elles la donne ? **Kheira Bettayeb**

## « La santé des personnes trans est souvent cantonnée aux enjeux de santé sexuelle »

↓ L'association Acceptess-T lutte contre les discriminations envers les personnes transgenres et promeut activement leur santé.



© Acceptess-T

### Caroline Beyer :

GIS Inserm/Assurance maladie/ CNRS/CNSA/Drees/Inca/Ined/IRD/ Mldeca/Santé publique France/ ministère chargé de la recherche/ ministère chargé de la santé, Institut pour la recherche en santé publique

### Simon Jutant :

association Acceptess-T, Paris

### Gabriel Girard :

unité1252 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale

↗ M. Yelehe et al. *Fundam Clin Pharmacol.*, 6 juin 2022 ; doi : 10.1111/fcp.12806

↗ C. BEYER. « Le corps transformé. Transitions et conformations en France et au Japon », in Y. Ito, B. Moron-Puech, T. Saito (dir.). *Droits humains des minorités sexuelles, sexuelles et générées. Regards franco-japonais*, Société de législation comparée, à paraître en 2024

↗ Margaux Cosne. « Santé des personnes transgenres 2021. Étude quantitative explorant la santé, l'accès aux soins et les discriminations vécues par les personnes transgenres en France en 2021 », thèse en médecine humaine et pathologie, 2021 ; HAL : dumas-03582506

## IMAGE LÉGENDEE

La mouche « Schtroumpf »  
éclaire le vieillissement

On dirait une sérigraphie de l'artiste américain Andy Warhol, qui dupliqua et peignit avec des couleurs vives les portraits de plusieurs célébrités. L'animal représenté ici, la mouche drosophile, est bien une vedette... mais seulement dans les laboratoires de recherche, où elle fait office de « modèle » pour l'étude des processus biologiques. De plus, il s'agit ici d'une macrophotographie, à savoir un cliché réalisé à dimensions réelles puis tiré à fort grossissement. On n'y voit pas une seule mouche, dupliquée, mais deux, qui ont le même âge et les mêmes « parents ». Celle de droite n'a cependant plus que 3 jours à vivre, versus plus de 20 jours pour sa « sœur ». Elle est dans sa phase *smurf* (« Schtroumpf »), une étape repérable par la couleur bleue au niveau de son abdomen, de son thorax, de sa tête et de ses pattes... Cette teinte est liée au colorant alimentaire FD&C #1, ajouté dans l'alimentation des insectes. Normalement, ce produit non toxique reste limité au

tube digestif, comme chez la mouche de gauche. Mais en fin de vie, la paroi intestinale le laisse passer dans tout le corps. En 2012, l'équipe de **Michael Rera** à Paris, a donc eu l'idée de recourir à ce colorant pour repérer les individus en fin de vie. Lors d'une nouvelle étude, les chercheurs l'ont utilisé pour étudier l'expression de tous les gènes avant et après l'étape *smurf*. Au final, ils ont découvert que l'expression de plusieurs gènes varie énormément entre ces deux phases de la vie. D'où l'hypothèse que le vieillissement n'est pas un phénomène continu mais se produit en deux phases distinctes, et qu'en agissant sur certains gènes, on pourrait repousser la seconde : celle où survient la mort. **Kheira Bettayeb**

**Michael Rera** : unité 1284 Inserm/Université Paris-Cité, Évolution et ingénierie des systèmes dynamiques

F. Zane et al. *Aging Cell*, 12 octobre 2023 ; doi : 10.1111/ace.13946

## MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

# Le placenta est-il le futur de la bio-impression 3D ?

Peu à peu, la bio-impression 3D investit le champ de la médecine. Cette technique consiste à déposer précisément couche par couche des « bio-encre », matériaux composés de cellules vivantes et de biomatériaux, afin de reproduire des tissus biologiques qui ont le potentiel de servir un jour pour des greffes. Mais pour imiter des tissus complexes, il faut trouver la bio-encre adéquate. Les équipes dirigées par **Hugo Oliveira** et **Jean-Christophe Fricain** à Bordeaux, ont découvert un candidat particulièrement intéressant : la membrane amniotique, extraite du placenta lors d'accouchements par césarienne, et déjà employée en clinique pour certaines greffes. Ici, les scientifiques ont montré qu'une « encre » dérivée de la matrice extracellulaire de ce tissu était particulièrement adaptée à la bio-impression. En particulier, les cellules survivent très bien au sein du tissu imprimé. De plus, l'encre supportait très bien l'étape de vasculogénèse, c'est-à-dire la formation des vaisseaux sanguins au sein du tissu, processus indispensable à sa viabilité dans le temps. Et dire que le placenta était jusque-là considéré comme un déchet opératoire ! **B. S.**

**Hugo Oliveira, Jean-Christophe Fricain** : unité 1026 Inserm/Université de Bordeaux, Bioingénierie tissulaire

📄 L. Comperat et al. *Adv Healthc Mater.*, 9 novembre 2023 ; doi : 10.1002/adhm.202303370



🔍 La membrane amniotique humaine sert à fabriquer des encres pour la bio-impression de cellules endothéliales humaines.

© Hugo de Oliveira

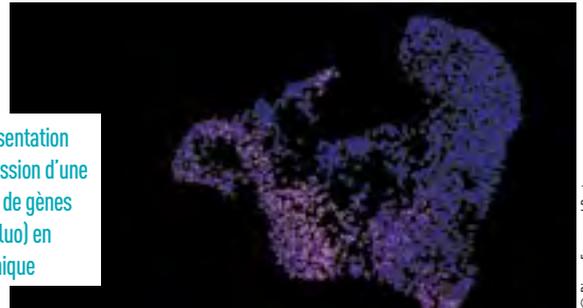
## INFLAMMATION

# La vitamine D : une alliée contre l'obésité

Les cellules du tissu adipeux sécrètent des petites vésicules extracellulaires qui transportent différentes molécules, dont certains lipides. Ces vésicules servent de messagers pour envoyer des signaux aux cellules voisines ou à distance dans l'organisme. Il a été montré qu'elles jouent un rôle dans l'obésité en contribuant à l'inflammation et aux désordres métaboliques tels que la résistance à l'insuline

chez les patients. Une équipe Inserm du Centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition à Marseille a regardé si la vitamine D, qui présente une activité anti-inflammatoire et améliore le profil métabolique des personnes obèses carencées, avait un impact sur ces vésicules. Pour cela, les chercheurs ont exposé in vitro des cellules d'adipocytes à ce micronutriments, dans un contexte

🔍 Représentation de l'expression d'une signature de gènes (en rose fluo) en cellule unique



© Pierre-Emmanuel Bonté

## Immunité

### Le rôle de l'ADN « poubelle »

Représentant jusqu'à 50 % du génome, les éléments transposables sont de petites séquences génétiques capables de se déplacer dans l'ADN. Improprement appelés « ADN poubelle », ils ont longtemps eu la réputation de ne servir à rien. Une étude de l'équipe parisienne de **Sebastian Amigorena** suggère qu'ils pourraient en fait aider à lutter contre le phénomène d'« épuisement » des lymphocytes T, qui survient lors des cancers et rend ces cellules immunitaires inefficaces contre les tumeurs. Grâce

à la technique de transcriptomique unicellulaire (qui permet d'identifier toutes les régions de l'ADN « exprimées » dans une cellule), l'équipe a noté qu'une famille particulière d'éléments transposables est réprimée dans les lymphocytes T dits « épuisés terminaux », mais pas dans les lymphocytes T « progéniteurs ». Or ces derniers conservent un certain pouvoir à tuer les cellules cancéreuses, contrairement aux premiers. D'où l'idée d'augmenter l'expression de ces éléments transposables pour reconstruire des lymphocytes T efficaces contre les cellules tumorales. **K. B.**

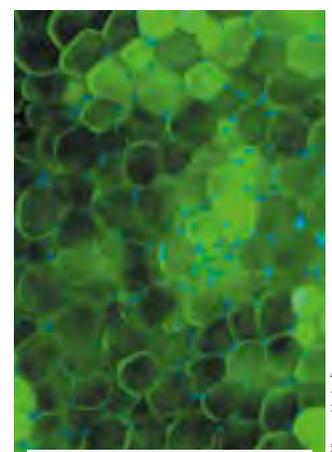
**Sebastian Amigorena** : unité 932 Inserm/Institut Curie, Immunité et cancer ; CIC 1428 Inserm/Institut Gustave-Roussy

📄 P.-E. Bonté et al. *Sci Immunol.*, 27 octobre 2023 ; doi : 10.1126/sciimmunol.adf8838

d'inflammation typique de l'obésité. Ils ont constaté une modification des quantités de certaines espèces lipidiques dans les vésicules sécrétées par ces cellules, avec par exemple plus de cholestérol. « *Nous n'en connaissons pas encore les retombées sur le métabolisme et l'inflammation mais cela permet de mieux comprendre les effets de la vitamine D sur le tissu adipeux* », explique **Thomas Payet**, le premier auteur de ces travaux. **A. R.**

**Thomas Payet** : unité 1263 Inserm/INRAE/Aix-Marseille Université

📄 T. Payet et al. *Mol Nutr Food Res.*, 15 septembre 2023 ; doi : 10.1002/mnfr.202300374



🔍 Tissu adipeux viscéral de souris. Les noyaux des cellules graisseuses sont colorés en bleu.

© Vincent Mairion/Inserm

## TOXICOLOGIE

## Le triclosan cumule les vices

**Biocide que l'on retrouve dans de nombreux produits, le triclosan n'est décidément pas bon pour la santé. Alors qu'il est déjà soupçonné d'être un perturbateur endocrinien, de récentes recherches suggèrent qu'il pourrait affecter le placenta.**

**L'état se resserre sur le triclosan.** En 2021 déjà, une étude épidémiologique menée par des équipes Inserm avait montré que ce biocide, que l'on retrouve dans certains produits cosmétiques et de soins et auquel nous sommes tous exposés, était associé à des modifications en lien avec l'expression des gènes au niveau du placenta, un organe qui régule les échanges entre la mère et le fœtus. « Nous avons mis en évidence que le triclosan était associé à une plus grande méthylation de l'ADN placentaire », rappelle **Claire Philippat**, chercheuse Inserm à l'Institut pour l'avancée des biosciences de Grenoble, qui avait mené ces travaux. En d'autres termes, plus les futures mères étaient exposées au triclosan, plus certains sites de l'ADN du placenta étaient sujets à de petites modifications au niveau des sites associés à l'expression de certains gènes. « Il fallait répliquer ces résultats », explique Claire Philippat. C'est l'un des objectifs de l'étude qu'elle a dirigée avec **Johanna Lepeule**. En mieux ! Notamment grâce à une nouvelle cohorte, baptisée Sépages<sup>1</sup>. « Avec cette cohorte, nous sommes plus précis sur la façon dont nous estimons l'exposition au triclosan. Lors de l'étude précédente, avec la cohorte Eden<sup>2</sup>, nous disposions d'un échantillon d'urine par femme. Or le triclosan est un composé dont la demi-vie est assez courte, ce qui signifie qu'il est rapidement dégradé par l'organisme. » Un meilleur échantillonnage était nécessaire. « Avec Sépages, nous disposons de 42 échantillons urinaires pour

chacune des 400 femmes de l'étude. » Ce qui a permis de mieux estimer l'exposition au triclosan au cours de la grossesse. Les analyses ont permis de confirmer une partie des observations qui avaient été faites en 2021. Pour 18 gènes, il a en effet été retrouvé une association positive entre la méthylation de l'ADN et l'exposition au triclosan. « Parmi eux, certains sont des gènes dits "à empreinte", c'est-à-dire qu'ils sont impliqués dans le développement fœtal », rapporte la chercheuse. L'analyse montre en outre que les effets pourraient être différents suivant le sexe du fœtus. Quand ce dernier est féminin, des associations avec un plus grand nombre de gènes ont été observées. Malgré ces résultats probants, l'interprétation n'est pas triviale. « C'est une pièce du puzzle, il nous faut maintenant les autres, illustre Claire Philippat. La méthylation de l'ADN est l'un des mécanismes qui peut influencer l'expression des gènes, mais il n'est pas possible de conclure, sur la base de nos résultats, que la méthylation observée réduit l'expression des gènes. Pour cela nous devons aller plus loin et nous intéresser à l'ARN », explique la chercheuse. Cela tombe bien, c'est dans cette direction que l'équipe de recherche s'engage. « Nous allons vérifier si l'hyperméthylation observée avec l'exposition au triclosan au niveau de l'ADN se retranscrit par une modification de l'expression des gènes, que l'on observera au niveau de l'ARN. » Par ailleurs, une analyse statistique, dite « analyse de médiation »,

pourrait permettre de comprendre l'effet potentiel sur la santé de l'enfant. L'équipe a également noué des partenariats pour étudier les mécanismes d'action sur des modèles cellulaires et animaux. Déjà suspecté d'être un perturbateur endocrinien, le triclosan pourrait bien voir son tableau toxicologique s'aggraver encore.

**Bruno Scala**

**1 Sépages.** Cohorte créée pour caractériser l'exposition des femmes enceintes et des enfants aux contaminants de l'environnement et étudier leur effet sur la santé de la femme enceinte, du fœtus et de l'enfant

**2 Eden.** Première cohorte française généraliste d'enfants suivis depuis leur période prénatale, qui a inclus 2 000 femmes enceintes entre 2003 et 2006

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

**1** P. Jedynek et al. *Environ Pollut.*, 15 octobre 2023 ; doi : 10.1016/j.envpol.2023.122197

La mesure des expositions au triclosan est dosée dans les urines.



## Leucémie myéloïde aiguë

### La synténine, une arme anticancer ?

La synténine est une protéine cellulaire qui facilite la communication entre les cellules. Selon plusieurs travaux, une concentration élevée de cette protéine favorise l'agressivité de nombreuses tumeurs ; d'où l'idée de développer des molécules pour la bloquer. Or,

la synténine produite par les cellules saines qui entourent la tumeur aurait à l'inverse... un effet antitumoral ! C'est ce que concluent **Pascale Zimmermann, Raphaël Leblanc** et leurs collègues à Marseille, après plusieurs expériences sur des cellules

en culture et chez des souris atteintes de leucémie myéloïde aiguë, un cancer du sang au pronostic sombre. Il est apparu que les cellules leucémiques réduisent la production de synténine par les cellules environnantes. Cela, par le biais d'une petite molécule, miR-155, qui est un microARN, à savoir un petit ARN qui inhibe l'expression de certains gènes. Or la baisse d'expression de la synténine entraîne l'accumulation d'une

autre molécule à la surface des cellules qui entourent la tumeur : le récepteur endogline. Lequel, au final, stimule la survie des cellules leucémiques et augmente leur agressivité. De quoi aider à affiner les thérapies anti-synténine en cours de développement. **K. B.**

**Pascale Zimmermann, Raphaël Leblanc** : unité 1068 Inserm/CNRS/Aix-Marseille Université / Institut Paoli-Calmettes, Centre de recherche en cancérologie de Marseille

R. Leblanc *et al.* *EMBO Mol Med.*, 11 octobre 2023 ; doi : 10.15252/emmm.202317570

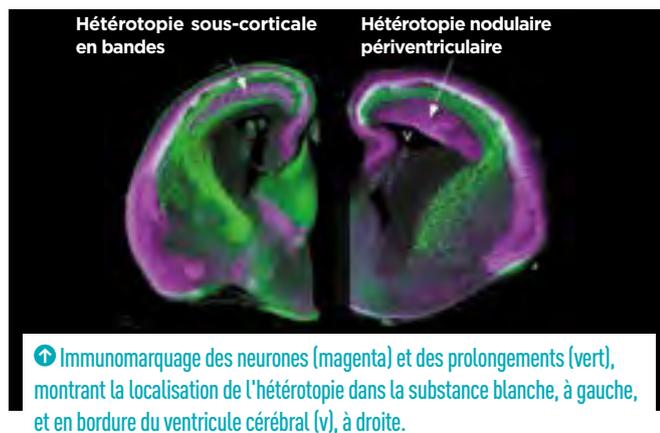
## Neurobiologie

### Un trouble aux deux visages bien distincts

Les hétérotopies de la matière grise (HMG) sont des malformations de la substance grise, la partie du cerveau qui contient les neurones. Elles touchent moins de 0,05 % de la population et sont dues à une mauvaise migration des neurones lors du développement embryonnaire. Il en existe deux sous-types : l'hétérotopie sous-corticale en bandes (HSB), caractérisée par des bandes de substance grise dans la substance blanche (partie du cerveau constituée des prolongements des neurones) ; et l'hétérotopie nodulaire périventriculaire (HNPV), où des grosseurs anormales (nodules) tapissent les ventricules latéraux, des cavités dans les hémisphères cérébraux. Ces deux formes provoquent très fréquemment une épilepsie qui ne répond pas aux traitements, chez l'enfant et l'adolescent. Mais jusque-là, les scientifiques ignoraient si les réseaux de neurones impliqués dans ces troubles étaient les mêmes ou non. Chez la souris, le chercheur Inserm **Jean-Bernard Manent** et ses collègues marseillais ont étudié l'activité électrique et la structure des neurones caractérisant le HSB et le HNPV. Résultats : ces cellules présentent des caractéristiques morphologiques et électriques bien distinctes. **K. B.**

**Jean-Bernard Manent** : unité 1249 Inserm/Aix-Marseille Université, Institut de neurobiologie de la Méditerranée

J.-Ch. Vermoyal *et al.* *Brain*, 19 septembre 2023 ; doi : 10.1093/brain/awad318



© Aurélien Fortoul

## CANCER DU SANG

### Comment l'arsenic guérit

L'arsenic est certes un puissant poison, mais il a aussi un pouvoir guérisseur. Il est en effet capable de venir à bout de la leucémie aiguë promyélocytaire, une forme grave de cancer du sang. Cette maladie est provoquée par l'action d'une oncoprotéine, synthétisée en raison d'une altération génétique. Cette protéine conduit à la désorganisation de compartiments situés dans le noyau de la cellule appelés « corps nucléaires PML », formés par la protéine éponyme (PML), et à la prolifération des cellules cancéreuses. La réparation des corps nucléaires, impliqués dans la mort cellulaire et la sénescence, est indispensable à la guérison des malades. Après avoir montré comment l'arsenic dégrade cette oncoprotéine, l'équipe de **Valérie Lallemand-Breitenbach** et de **Hugues de Thé** à Paris a cette fois-ci découvert comment il induit la réorganisation des corps nucléaires PML. Chez les sujets sains, les protéines PML se lient en trios par un domaine appelé « boîte B2 »,



© Pierre Bercier, Equipe Ude Thér/Lallemand

↑ En haut, cellule exprimant l'oncoprotéine PML-RARA responsable de la leucémie aiguë promyélocytaire. En bas, cellule traitée avec du trioxyde d'arsenic, qui répare les corps nucléaires PML. La protéine PML, dans le noyau, est marquée en vert.

dont les auteurs révèlent la structure 3D, pour former ces compartiments. En situation pathologique, malgré la présence de l'oncoprotéine, l'arsenic s'accroche au cœur de ces trios et provoque la solidification et le rétablissement de la structure saine des corps nucléaires et de leur fonction. Ces découvertes pourraient ouvrir la voie à de nouveaux anticancéreux. **B. S.**

**Valérie Lallemand-Breitenbach, Hugues de Thé** : unité 1050 Inserm/CNRS/Collège de France, Centre de recherche interdisciplinaire en biologie

P. Bercier *et al.* *Cancer Discov.*, 1<sup>er</sup> septembre 2023 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-23-0453

M. Jeanne *et al.* *Cancer Cell*, 13 juillet 2010 ; doi : 10.1016/j.ccr.2010.06.003

## SARS-COV-2

Un simple spray  
nasal contre  
la Covid-19 ?

**Les vaccins classiques ou les vaccins à ARN ont des faiblesses. Ils ne sont pas stérilisants et ne stoppent donc pas totalement la propagation des virus. Un vaccin nasal, qui agit directement sur les muqueuses, en a le pouvoir. Une telle méthode a été testée avec succès contre le SARS-CoV-2 et contre le papillomavirus.**

**On le sait, les vaccins à ARN contre la Covid sont efficaces sur les formes graves.** En revanche, ils ne le sont pas face à la transmission du virus. C'est un écueil important, qui ne permet pas d'éradiquer ce dernier. Une forme de vaccin permettrait pourtant d'empêcher la transmission : les vaccins mucosaux, qui se présentent sous forme de spray nasal. « *La vaccination mucoale est stérilisante*, explique **Ludger Johannes**, directeur de recherche Inserm à l'institut Curie à Paris. *Le virus est éliminé dès le premier contact avec la muqueuse nasale.* » Son équipe a identifié un vecteur capable d'acheminer un antigène – un morceau de la protéine Spike du virus SARS-CoV-2 – jusqu'aux cellules dendritiques de la muqueuse. « *Ces cellules sont les chefs d'orchestre du système immunitaire*, explique Ludger Johannes, qui a mené ces travaux en collaboration avec **Éric Tartour** et **Denis Servent**. *Notre vecteur, le STxB, se fixe à une glycoprotéine (GB3) exprimée par ces cellules dendritiques.* » Ludger Johannes connaît bien STxB, issu d'une toxine bactérienne, qu'il étudie depuis plus de quinze ans avec Éric Tartour. Ce vaccin – le vecteur et l'antigène – a été testé sur des souris, au niveau des voies aériennes et des poumons, dans un contexte

d'infection au SARS-CoV-2. Et les résultats sont prometteurs, comme l'explique Ludger Johannes : « *Nous avons observé deux types de réponse. Une première, cellulaire, avec la prolifération de lymphocytes T résidents mémoires, qui sont des cellules antitumorales et antivirales. Et une seconde, humorale, avec l'induction des anticorps IgA (immunoglobuline de type A) dans la muqueuse, et IgG.* » Ces deux réactions sont primordiales. D'abord, parce que les lymphocytes T résidents mémoires persistent dans les tissus, conférant une immunité à long terme. Ensuite, parce que les IgA ont une capacité à neutraliser les virus bien supérieure aux IgG. Or, les IgA ne sont pas synthétisés suite à une vaccination classique. Non seulement, le vaccin mucosal serait plus efficace que les vaccins intramus-

culaires, mais les chercheurs ont montré qu'il était facile à produire. « *Nous sommes parvenus à synthétiser le vecteur chimiquement* », explique en effet Ludger Johannes. Ainsi, pas besoin de l'extraire des bactéries et de le copier par clonage. Le coût de production en est grandement réduit, ce qui ouvre la voie à une possible industrialisation. Et surtout, cette méthode est facilement adaptable à d'autres pathologies. Des infections aériennes, bien sûr, mais pas seulement. Ainsi, les chercheurs ont testé leur vaccin contre un antigène dérivé du papillomavirus humain (HPV), qui est associé au développement de tumeurs dans la sphère ORL. Dans ce cas, l'antigène vectorisé par STxB était une partie du HPV, et non du SARS-CoV-2. Là encore, le pouvoir vaccinal était accru, montrant la grande adaptabilité de cette technique. **Bruno Scala**

**Ludger Johannes** : unité 1143 Inserm/CNRS/Institut Curie, Chimie et biologie de la cellule

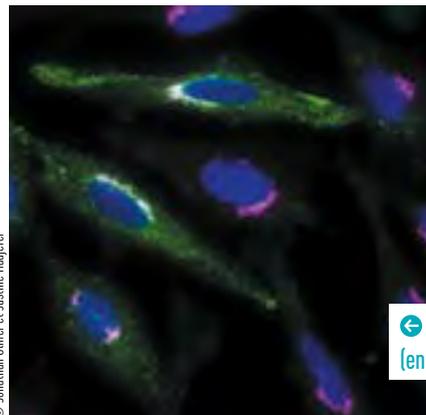
**Éric Tartour** : unité 970 Inserm/Université Paris Cité, Centre de recherche cardiovasculaire de Paris

**Denis Servent** : CEA/université Paris Saclay, Service d'ingénierie moléculaire pour la santé

✎ A. Billel *et al.* *Biomaterials*, novembre 2023 ; doi : 10.1016/j.biomaterials.2023.122298



© Top microbial stock/Adrian Stock



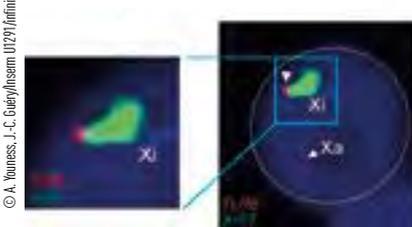
© Jonathan Ulmer et Justine Héjraoui

➡ Migration de STxB vers l'intérieur des cellules humaines (en vert : STxB, en magenta : appareil de Golgi, en bleu : noyau)

## Immunité

### TLR8, une affaire de sexe

Lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (XX)



☞ Noyau (bleu) d'un lymphocyte T de femme. Les transcrits de TLR8 (rouge) près du X inactif, repérable à l'ARN non codant XIST (vert), confirment que le gène échappe à l'inactivation de l'X. Les gènes de ménage (violet) sont exprimés uniquement sur le X actif (Xa).

Les femelles mammifères sont dotées de deux chromosomes sexuels XX alors que les mâles sont XY. Théoriquement, les protéines issues de l'expression des gènes situés sur le chromosome X devraient donc se retrouver en quantité double chez la femelle par rapport au mâle. Pour contrer ce phénomène, l'évolution a opté pour l'inactivation d'un des deux chromosomes X chez la femelle dès le début du développement embryonnaire et pour le restant de la vie. Plusieurs gènes échappent toutefois à cette inactivation. Parmi eux TLR7, un gène impliqué dans la réponse immunitaire. L'équipe de **Jean-Charles Guéry** à Toulouse s'est demandée si TLR8, situé à proximité sur le chromosome X et jouant éga-

lement un rôle dans l'immunité, suivait la même destinée. Leurs travaux montrent qu'en effet TLR8 échappe à l'inactivation du chromosome X chez les femmes et que la protéine TLR8 est présente en quantité supérieure par rapport aux hommes. « Ces résultats pourraient expliquer certains biais de sexe dans plusieurs contextes, estime le chercheur. TLR8 joue un rôle dans la réponse vaccinale, dans la réactivation des réservoirs latents de VIH, dans l'élimination des bactéries intracellulaires ou encore dans la sclérodémie, une pathologie auto-immune », illustre-t-il. **A. R.**

**Jean-Charles Guéry** : unité 1291 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires

☞ A. Youness *et al.* *Biol Sex Differ.*, septembre 2023 ; doi : 10.1186/s13293-023-00544-5

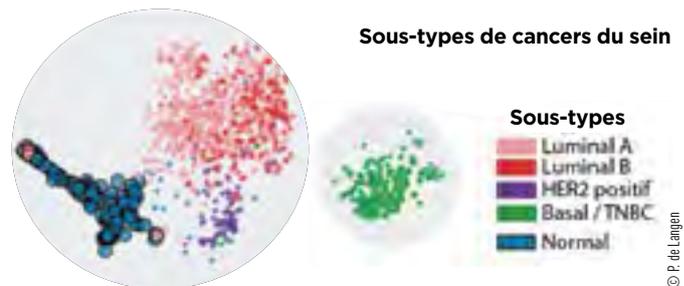
## CANCER

### La transcription cachée du génome

Dans le génome, il n'y a pas que les gènes qui sont intéressants. L'ADN localisé entre les gènes, dit « intergénique », joue également un rôle essentiel grâce à la transcription non codante (qui ne servira pas à synthétiser des protéines). Par des approches bioinformatiques, l'équipe de **Benoît Ballester**, chercheur Inserm à Marseille, a découvert qu'elle pouvait fournir des informations cruciales, notamment dans le cadre de cancers. En exploitant des ressources massives de séquençage, ces chercheurs ont analysé la transcription de 180 000 régions intergéniques, ce qui leur a permis de construire un atlas. Ce dernier a mis en évidence que la transcription intergénique porte une signature : les données issues de tissus cancéreux se distinguent ainsi nettement de celles des tissus sains. Mieux, ces signatures permettent de différencier certains types de cancers. Ainsi, la transcription intergénique apparaît comme un biomarqueur innovant pour ces cancers, et fournit également des informations sur la survie des patients. **B. S.**

**Benoît Ballester** : unité 1090 Inserm/Aix-Marseille Université, Théories et approches de la complexité génomique

☞ P. de Langen *et al.* *Cell Genom.*, 29 septembre 2023 ; doi : 10.1016/j.xgen.2023.100411



☞ La transcription intergénique de tissus cancéreux présente des signatures différentes selon les sous-types de cancer du sein.

© P. de Langen

QESACO

### TasP

Identifié il y a 40 ans, le virus responsable du sida, le VIH, contamine encore plus d'un million de personnes dans le monde chaque année. Une solution thérapeutique efficace existe cependant : le traitement comme prévention (TasP, de l'anglais *treatment as prevention*), qui évite aux personnes déjà infectées de transmettre le virus. Après plus de six mois de prise d'antirétroviraux, si la personne séropositive a poursuivi son traitement correctement et

que la charge virale est devenue indétectable, le risque de transmission du VIH lors d'un rapport sexuel non protégé est en effet quasi nul (moins de 0,01 %). Or, ces aspects préventifs du traitement sont parfois méconnus des populations à risque, comme celles originaires d'Afrique subsaharienne, qui représentaient en 2018 environ un tiers des découvertes de séropositivité en France. **Annabel Desgrées du Loû**, démographe à l'Institut de recherche pour le développement, et ses collègues de l'unité Inserm Santé, genre et vulnérabilités au Sud, se

sont donc intéressés aux migrants subsahariens en situation précaire en Île-de-France. Leurs travaux montrent le bénéfice de campagnes d'information sur les traitements préventifs. À l'issue de l'étude Makasi, les immigrants interrogés étaient en effet davantage en mesure d'agir en faveur de leur santé sexuelle. **A. M.**

**Annabel Desgrées du Loû** : unité 1244 Inserm

☞ K. Koulibaly *et al.* *SSM Popul Health.*, septembre 2023 ; doi : 10.1016/j.ssmph.2023.101468

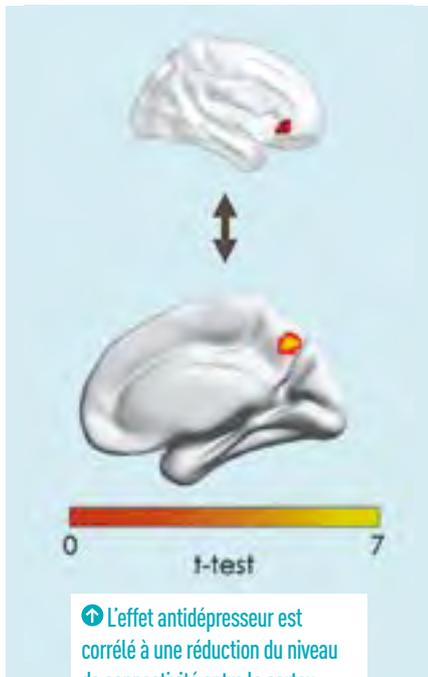
En savoir plus : [projet-makasi.fr](http://projet-makasi.fr)

## SANTÉ MENTALE

## Du gaz hilarant pour traiter la dépression ?

Connu des médecins comme anesthésique et analgésique mais également des jeunes pour ses effets euphorisants, le protoxyde d'azote, aussi appelé « gaz hilarant », pourrait transformer la façon de traiter la dépression, notamment pour certains patients résistants aux antidépresseurs usuels.

**Soigner les personnes dépressives avec du gaz hilarant ? C'est une blague ?** Au contraire, c'est du sérieux. Depuis quelques années, plusieurs études



↑ L'effet antidépresseur est corrélé à une réduction du niveau de connectivité entre le cortex cingulaire antérieur et le précunéus détecté en IRM fonctionnelle.

© Helmet Karim

à travers le monde ont en effet identifié le protoxyde d'azote comme un potentiel antidépresseur à effet rapide. Ce gaz incolore de formule  $N_2O$ , peu coûteux et déjà employé en milieu hospitalier pour ses effets anesthésiants et antidouleur, pourrait changer la donne en matière de prise en charge des personnes dépressives. Car, s'il existe bien des antidépresseurs pour soigner les 5 à 10 % de la population qui souffrent de cette maladie psychique, leurs effets ne se font sentir qu'après quelques semaines, voire plusieurs mois... quand ils sont efficaces. Environ 30 % des patients sont ainsi résistants à toute forme de traitement pharmacologique. Mais le gaz hilarant manque de crédibilité et souffre d'une mauvaise image, tout particulièrement à cause de son utilisation récréative non dénuée de risques (voir encadré). Afin de valider et de crédibiliser sa prescription dans le traitement de la dépression, le psychiatre **Thomas Desmidt** du CHU de Tours et ses collègues de l'unité Inserm iBrain ont identifié les mécanismes cérébraux associés aux effets antidépresseurs du  $N_2O$  grâce à des techniques d'imagerie médicale. À ce titre, ils ont réuni un groupe de trente femmes de 25 à 50 ans : vingt avec une dépression résistante et dix volontaires saines. Toutes ont été exposées pendant une heure, sous contrôle médicalisé, à un mélange gazeux contenant autant d' $O_2$  que de  $N_2O$ . Cette formulation, appe-

lée « mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote » (Meopa), est la forme la plus commune d'utilisation du gaz hilarant en milieu médical. Administré par masque, le Meopa est notamment employé pour soulager douleur et anxiété chez les enfants lors de soins. Dans l'étude coordonnée par Thomas Desmidt, l'exposition à ce mélange a permis de réduire nettement les symptômes de 45 % des patientes dépressives sévères. Chez certaines d'entre elles, ces effets ont même duré plusieurs mois. « Ces résultats sont positifs : plusieurs de nos patientes se sont transformées et sont aujourd'hui en rémission », se réjouit le psychiatre, qui rappelle que dans la littérature scientifique les réponses positives au  $N_2O$  dans la dépression sont de l'ordre de 20 à 40 %, après une seule exposition au produit.

## Éteindre le réseau des ruminations

Afin de mieux comprendre l'effet du  $N_2O$  sur le cerveau, toutes les participantes ont réalisé une IRM fonctionnelle avant et après l'exposition au Meopa. « Les données, analysées par des collaborateurs de l'université de Pittsburgh aux États-Unis, montrent chez les neuf patientes qui répondent positivement au traitement une très forte diminution de la connectivité

**Thomas Desmidt** : unité 1253 Inserm/Université de Tours



© New Africa/Adobe Stock

cérébrale du cortex cingulaire antérieur avec le précunéus, poursuit le chercheur. Or, ces aires cérébrales, situées respectivement à l'avant et à l'arrière du cerveau, sont connues pour s'activer de façon synchrone chez les patients dépressifs. La séance de Meopa permet "d'éteindre" ce réseau cérébral dont l'hyperactivité est synonyme de souffrance dépressive et de ruminations. » Outre ces données d'IRM, les chercheurs ont également appliqué pendant le traitement une méthode par ultrasons développée depuis une dizaine d'année dans le laboratoire iBrain. « Celle-ci nous renseigne sur les phénomènes biomécaniques qui se déroulent à l'intérieur du cerveau, notamment au niveau vasculaire. Chez les patientes qui répondent au N<sub>2</sub>O, nous avons observé dès les premières minutes de traitement une importante augmentation de l'amplitude des pulsations cérébrales. Cela traduit

## Le proto, c'est pas forcément rigolo !

Depuis plusieurs années, le protoxyde d'azote ou « proto » est détourné pour être consommé à des fins récréatives, notamment par des jeunes. Facilement disponible en ligne ou dans les supermarchés, dans les cartouches des siphons à chantilly par exemple, le gaz hilarant a un effet euphorisant et planant. Mais cette utilisation pure n'est pas dénuée de dangers, loin de là ! « D'abord, il existe un risque majeur d'asphyxie à court terme : le N<sub>2</sub>O pur peut occasionner un blocage des échanges gazeux au niveau des alvéoles pulmonaires, explique Thomas Desmidt. Au long cours et en grande quantité, des lésions neurologiques très sévères peuvent aussi apparaître, comme des paralysies et des lésions de la moelle épinière. »



© Ink (irrig)Alto Stock



↳ L'étude Protobrain réalisée au CHU de Tours analyse les effets du Meopa dans la dépression résistante. Ici, une patiente est exposée à ce mélange et le protoxyde d'azote tandis que ses pulsations cérébrales sont enregistrées par ultrasons.

© T.Desmidt/CHU Tours

certainement une hausse du débit sanguin dans le cerveau due aux propriétés vasodilatatrices du protoxyde d'azote. » Un mécanisme qui contribue probablement à l'effet antidépresseur du N<sub>2</sub>O.

## Vers une nouvelle génération d'antidépresseurs

« Ce travail s'inscrit dans une dynamique récente qui vise à repositionner d'anciens médicaments et des substances actives, comme le LSD ou la psilocybine présente dans les champignons hallucinogènes, pour agir plus rapidement sur les symptômes dépressifs », déclare **Philippe Fossati**, psychiatre à l'hôpital parisien de la Pitié-Salpêtrière qui n'a pas participé à cette étude mais travaille notamment sur la kétamine, un produit anesthésique qui s'est également révélé être un antidépresseur à effet rapide. « L'originalité de cette étude est de mettre en lumière les mécanismes d'action du gaz hilarant sur le cerveau des patients, poursuit le psychiatre, qui est aussi chercheur Inserm à l'Institut du

cerveau. Il reste toutefois à valider ces résultats sur un plus grand nombre de patients. » Thomas Desmidt et ses collègues sont d'ailleurs en train de mettre en place plusieurs essais thérapeutiques randomisés, notamment chez des personnes âgées dépressives mais aussi chez des usagers qui se présentent dans un service d'urgences avec des idées suicidaires. « Ces études nous permettront de valider notre travail mais également d'affiner le protocole, entre autres le pourcentage de N<sub>2</sub>O

« Cette étude met en lumière les mécanismes d'action du gaz hilarant sur le cerveau des patients »

dans le mélange, la durée d'exposition ou encore le nombre de séances nécessaires à une action durable dans le temps, explique Thomas Desmidt. Dans quatre à cinq ans, nous devrions avoir suffisamment d'éléments en main, je l'espère, pour utiliser le protoxyde d'azote en routine clinique. » Et

permettre ainsi de soulager plus rapidement de nombreux patients qui souffrent de dépression sévère. **Simon Pierrefixe**

**Philippe Fossati** : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau

T. Desmidt et al. *Mol Psychiatry*, 17 août 2023 ; doi : 10.1038/s41380-023-02217-6

## GROSSESSE

## Prévoir les accouchements prématurés

Les naissances prématurées (avant 37 semaines de gestation) constituent la première cause de mortalité et de morbidité néonatales. Si quelques facteurs de risque (accouchements avant terme antérieurs, origine, faible indice de masse corporelle de la mère...) et critères cliniques (col court) sont identifiés, dépister précocement et suivre les femmes à risque reste un enjeu majeur. Afin d'identifier un biomarqueur

prédictif, l'équipe de **Nadia Alfaidy**, chercheuse Inserm à Grenoble, a mesuré les taux de EG-VEGF (*endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor*) sur 200 femmes enceintes à risque de développement de pathologies de la grossesse. L'expression de ce facteur spécifique des glandes endocrines et impliqué dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins varie au cours de la grossesse. En outre, son



© iresh photography/Adobe Stock

taux augmente avec les fausses couches récurrentes et certaines maladies placentaires comme la prééclampsie. L'étude, menée par **Tiphaine Barjat**, a montré que les femmes qui accouchent de façon prématurée avaient des taux supérieurs aux 24<sup>e</sup>, 28<sup>e</sup> et 32<sup>e</sup> semaines de grossesse par rapport à celles qui accouchent à terme.

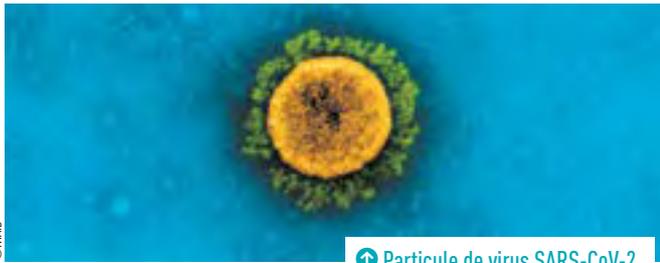
Preuves que EG-VEGF, selon des mécanismes probablement en lien avec l'inflammation, est un biomarqueur prédictif pertinent des accouchements prématurés. **A. F.**

**Nadia Alfaidy, Tiphaine Barjat** : unité 1292 Inserm/CEA/Université Grenoble-Alpes, Biologie et biotechnologies pour la santé

T. Raia-Barjat *et al. Sci Rep.*, 14 novembre 2023 ; doi : 10.1038/s41598-023-46883-6

## Covid-19

## Une simple expiration pour dépister le virus



© NIMRO

Particule de virus SARS-CoV-2

L'air que nous expirons contient des composés volatils qui reflètent notre métabolisme cellulaire et qui constituent également la signature des maladies qui nous affectent. Les biomarqueurs spécifiques de la Covid-19 peuvent être détectés dans l'air expiré des malades infectés par SARS-CoV-2 grâce à la spectrométrie de masse, une technique qui permet d'identifier des molécules en mesurant leur masse. **Stanislas Grassin-Delyle** et son équipe francilienne viennent de montrer que cette méthode d'analyse très sensible et rapide peut servir d'outil diagnostique dans les services d'urgences hospitalières. Ils ont utilisé des techniques d'intelligence artificielle et d'apprentissage automatique pour construire un modèle mathématique qui permet d'exploiter les résultats d'analyse et les métadonnées des patients (sexe, âge, comorbidités...). L'algorithme développé, sensible et spécifique, identifie avec une grande certitude ceux qui ne sont pas malades. Ceux dont le résultat est positif peuvent ensuite bénéficier d'une confirmation par test antigénique ou RT-PCR. Les avantages de cette approche : un prélèvement non invasif et l'obtention d'un résultat en moins d'une minute pour un coût unitaire inférieur à celui de la RT-PCR. **c. G**

**Stanislas Grassin-Delyle** : unité 1173 Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Infection et inflammation

C. Roquencourt *et al. ERJ Open Res.* 21 juin 2023 ; doi : 10.1183/23120541.00206-2023

## RÉFLEXOLOGIE PLANTAIRE

## Des effets sur la connectivité cérébrale

Quels sont les mécanismes sous-jacents à l'effet de la réflexologie plantaire ? Afin d'évaluer cliniquement cette technique de massage des pieds, l'équipe de **Émeline Descamps** à Toulouse a eu recours à l'imagerie cérébrale fonctionnelle pour mesurer l'impact de cette intervention non médicamenteuse sur la connectivité au sein du cerveau. Dans une cohorte de 30 personnes en bonne santé, les chercheurs toulousains

ont pu montrer un effet de la réflexologie plantaire sur l'amélioration du bien-être associée à des changements de connectivité fonctionnelle cérébrale (qui retranscrit les activations neuronales à l'état de repos) au niveau de certains réseaux cérébraux en lien avec l'introspection, la douleur, le toucher. Ces résultats, similaires à ceux du massage contrôle qui ne sollicite pas les points réflexes, sont probablement dus à des effets non spécifiques des interventions non médicamenteuses, qui restent un outil de choix dans une optique de soin et non de traitement curatif. Ce type d'études cliniques améliore la compréhension des mécanismes des interventions non médicamenteuses et apporte un éclairage scientifique sur leur efficacité. **A. F.**

**Émeline Descamps** : unité 1214 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Toulouse neuroimaging center

E. Descamps *et al. Sci Rep.*, 10 octobre 2023 ; doi : 10.1038/s41598-023-44325-x



© Adobe Stock

## Dépression

### Un antidépresseur testé par plaisir olfactif

Lors d'un épisode dépressif, les capacités olfactives peuvent être affectées. Des études ont décrit que la capacité à identifier une odeur agréable et celle à en tirer plaisir (valence hédonique) est plus rétablie chez les personnes dépressives en rémission que chez les autres. **Wissam El Hage** et son équipe de Tours ont souhaité savoir si suivre l'évolution de la perception olfactive durant la prise d'un antidépresseur (escitalopram) pouvait refléter l'efficacité du traitement. Ils ont invité une cohorte de patients à sentir deux odeurs agréables et deux désagréables avant le début du traitement, puis huit semaines après. Ceux dont la dépression avait régressé tiraient aussi davantage plaisir des odeurs agréables, sans que leur perception des odeurs désagréables ne change. En revanche, aucune évolution des capacités olfactives n'a été observée chez ceux qui n'avaient pas répondu au traitement antidépresseur. L'olfaction pourrait donc être utilisée de manière à suivre simplement l'amélioration de l'humeur sous traitement antidépresseur. **C. G**

**Wissam El Hage** : CIC 1415 Inserm/CHRU de Tours ; unité 1253 Inserm/Université de Tours, Imagerie et cerveau (iBrain)

F. Kazour *et al. Braz J Psychiatry*, 19 juillet 2023 ; doi : 10.47626/1516-4446-2023-3107

⬇ La perception des odeurs agréables s'améliore quand la dépression recule.



© Équipe ExtraPsy/Unit253 iBrain/Inserm/Univ. Tours

## CANCER DU FOIE

### Comment prédire la réponse au traitement

La combinaison atezolizumab-bevacizumab est l'un des traitements de référence des formes avancées du cancer du foie, mais son efficacité est limitée à une minorité de patients dont la tumeur exprime certains gènes spécifiques. L'étude de ces derniers est très coûteuse et ne peut être envisagée en dehors de la recherche clinique. **Julien Calderaro** et son équipe de Créteil ont voulu savoir si cette information pourrait être indirectement présente dans les données dont les médecins disposent au cours de la prise en charge d'un patient. Leur attention s'est portée sur l'échantillon tumoral (ou biopsie) qui est prélevé pour confirmer le diagnostic : à partir d'une base de centaines de patients différents, dont l'expression des gènes par la tumeur était connue, ils ont entraîné et



⬆ Carcinome hépatocellulaire

© Crystal Light/Adeline Stock

validé un algorithme apprenant d'intelligence artificielle qui a été capable de repérer d'infimes variations, non identifiables à l'œil nu, et de prédire ainsi cette expression et la réponse au traitement. Cette approche pourrait aider les médecins à prédire plus efficacement celle d'autres types de cancer. **C. G.**

**Julien Calderaro** : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil, Institut Mondor de recherche biomédicale

Q. Zeng *et al. Lancet Oncol.*, décembre 2023 ; doi : 10.1016/S1470-2045(23)00468-0

5 694

C'est le nombre de personnes qui ont participé à [Grippenet.fr/Covidnet.fr](https://grippenet.fr/Covidnet.fr) l'an dernier. Comme chaque année depuis 2012, cette étude en ligne ouverte à tous permet un suivi de l'épidémie de grippe et, depuis 2020, des infections respiratoires au sens large. Complémentaire aux systèmes de surveillance épidémiologique classiques, cette enquête de terrain touche

une population diversifiée et recueille des informations sur des thématiques variées (vaccination, recours aux soins, santé mentale, piqûres de tiques, Covid long...). Lors de l'enquête 2022-2023, sur les 5 694 participants, dont 58 % de femmes et 71 % de diplômés (baccalauréat et au-delà), plus de 1 participant sur 5 a éprouvé au moins une fois des symptômes de type infection respiratoire aiguë, avec un pic mi-décembre puis fin janvier. À vos claviers pour contribuer à l'enquête 2023-2024 ! **A. F.**

[grippenet.fr](https://grippenet.fr)

## BIO-IMPRESSION

Vers des modèles  
créés de toutes  
pièces

Assembler des tissus vivants en trois dimensions, telle est la promesse de la bio-impression. Au-delà des applications cliniques, ce procédé de fabrication permet aussi le développement de modèles expérimentaux évolutifs pour mieux comprendre le fonctionnement de notre organisme et l'apparition de maladies ou encore pour évaluer l'effet de nouvelles stratégies thérapeutiques.

La bio-impression promet de révolutionner la médecine de demain. Fondés sur l'impression 3D, ces procédés de fabrication additive permettent d'assembler en laboratoire, couche par couche, des tissus biologiques. Ceux-ci peuvent être utilisés dans le cadre de la médecine dite « régénératrice » mais aussi pour développer des modèles expérimentaux innovants. Indispensables à la recherche pour élaborer et valider des hypothèses, de nombreux types de modèles sont aujourd'hui disponibles mais beaucoup reposent sur des expérimentations complexes sur des animaux. Pour limiter le recours à celles-ci, plusieurs techniques de culture cellulaire ont été mises au



Structure tridimensionnelle bio-imprimée grâce à une nouvelle génération d'hydrogel imprimable

point depuis le milieu du xx<sup>e</sup> siècle. Elles ont permis de grandes avancées en médecine et en biologie mais se heurtent à plusieurs écueils, notamment au fait que l'environnement tridimensionnel des cellules n'est pas reproduit dans ces cultures en 2D. Par ailleurs, les cellules n'interagissent pas seulement entre elles mais aussi avec la matrice extracellulaire, ce réseau de longues chaînes moléculaires qui organise les tissus. Pour pallier ces limites et mimer au mieux les conditions dans lesquelles évoluent les cellules dans les tissus, le recours à la bio-impression 3D est une stratégie très attrayante. « Ces technologies d'intérêt dans l'espace des cellules et une matrice extracellulaire synthétique afin de repro-

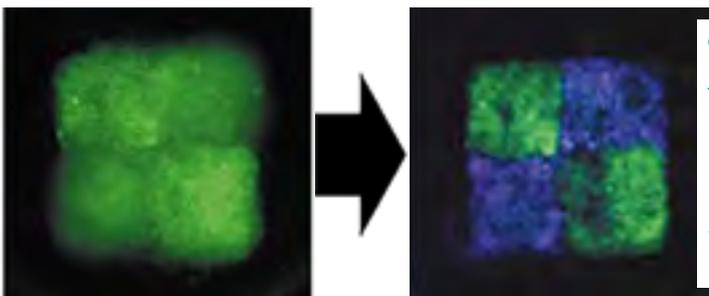
duire les fonctions biologiques de tissus naturels », déclare **Vianney Delplace**, chimiste et chercheur Inserm à Nantes.

## Des hydrogels pour mimer les tissus biologiques

Encore faut-il disposer de matériaux imprimables compatibles avec la présence de cellules vivantes et qui présentent une composition et des propriétés physiques proches de celles des tissus. Pour relever ce défi technologique, une catégorie de matériaux suscite beaucoup d'intérêt dans le monde biomédical : les hydrogels. « Constitués d'un réseau de chaînes de polymères hydratés, ces biomatériaux présentent une forte concentration en eau et des propriétés viscoélastiques qui miment l'environnement naturel des cellules », explique Vianney Delplace. Avec ses collègues, le chercheur a d'ailleurs réussi à créer un hydrogel à base d'acide hyaluronique, un polymère naturellement présent dans la matrice extracellulaire, qui conserve sa forme après écoulement. Cela leur a permis d'imprimer des objets de forme donnée

**Vianney Delplace** : unité 1229 Inserm/Nantes Université/Oniris, Médecine régénératrice et squelette (RMES)

P. Tournier *et al.* *Adv Sci (Weinh.)*, 15 septembre 2023 ; doi : 10.1002/advs.202300055



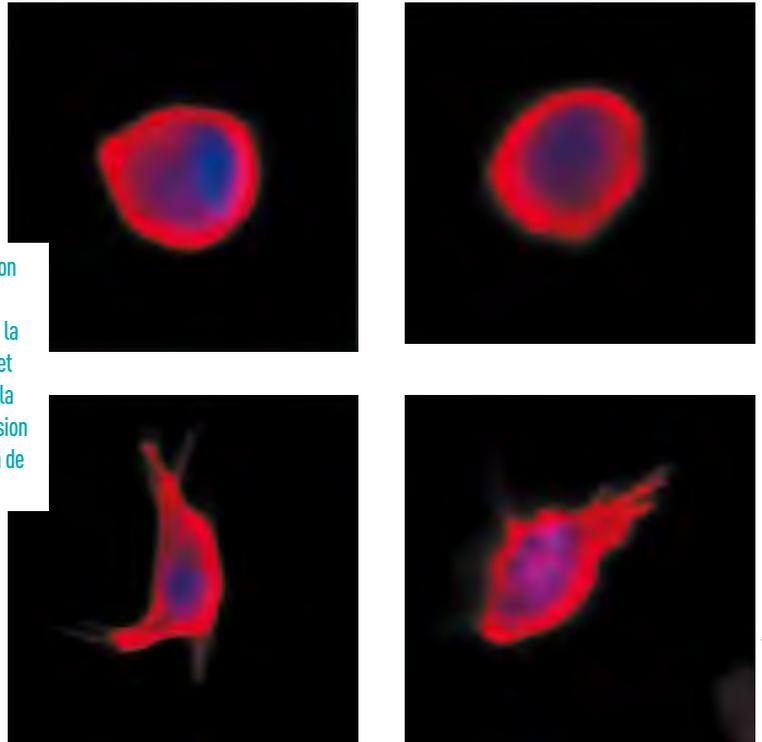
La bio-impression juxtaposée d'hydrogels cliquables ou non permet d'immobiliser des molécules d'intérêt (ici de l'acide hyaluronique fluorescent) de manière contrôlée dans l'espace.

en présence de cellules. Dans un second temps, le groupe de recherche est parvenu à ajuster les propriétés de ces objets après leur impression. « *Nous avons ajouté à l'hydrogel de petites molécules qui réagissent avec d'autres molécules complémentaires préalablement immobilisées sur les polymères d'acide hyaluronique. Leurs réactions permettent de modifier la composition de l'hydrogel, d'augmenter sa rigidité ou encore d'améliorer l'adhésion des cellules à la matrice synthétique.* » Ces modifications pourraient se faire à différents temps donnés et donc permettre de faire évoluer les paramètres de ces biomatériaux, appelés « bioencres dynamiques cliquables<sup>❄</sup> », dans la quatrième dimension. « *C'est un premier pas vers la modélisation in vitro de maladies ou encore de processus de dégénérescence et de vieillissement* », estime Vianney Delplace.

## Modéliser l'évolution de l'arthrose

Le jeune chercheur vient d'ailleurs de recevoir un financement de l'Agence nationale de la recherche pour développer un tel modèle expérimental de l'arthrose\*. Caractérisée par une dégradation marquée du cartilage, cette maladie articulaire, qui occasionne douleurs, raideurs et une perte de mobilité, ne dispose pas de traitement à l'heure actuelle. Modéliser l'articulation arthrosique en laboratoire permettrait donc de mieux comprendre les processus dégénératifs qui prennent place dans l'articulation et de tester des stratégies thérapeutiques mises au point dans le laboratoire. Pour ce projet baptisé DYNAM-OA, Vianney Delplace et ses collègues s'efforceront d'imprimer trois types de tissus différents dans un même modèle expérimental. En effet, « *tous les tissus de l'articulation sont affectés dans l'arthrose, non seulement le cartilage mais aussi la membrane synoviale, qui produit un liquide permettant la bonne lubrification de l'articulation, et l'os sous-chondral, qui se situe entre le cartilage et l'os de l'articulation,* précise le chercheur. *Une fois ce modèle validé, nous*

➔ La combinaison de l'hydrogel imprimable et de la chimie clic permet de déclencher, à la demande, l'adhésion cellulaire au sein de l'hydrogel.



© Garance Saint-Pé/Inserm U1229

*déclencherons en condition de culture un processus dégénératif pour mimer l'arthrose in vitro afin d'examiner comment les différents tissus communiquent et interagissent au cours du temps.* »

## Bienvenue dans la quatrième dimension

Outre l'arthrose, de nombreuses pathologies pourraient ainsi être modélisées par bio-impression 4D. « *Une fois au point, cette technologie permettra de réaliser des modèles simples, maîtrisés et modifiables dans le temps qui peuvent être suivis de manière répétée afin d'étudier le fonctionnement de tissus normaux ou pathologiques ainsi que les processus biologiques associés* », confirme **Baptiste Charbonnier**, spécialiste des matériaux et chercheur Inserm dans le même laboratoire. Ce dernier travaille d'ailleurs à la mise au point de modèles imprimés multi-matériaux os-gencive pour mieux comprendre les maladies parodontales, qui représentent

la première cause de perte de dents dans le monde. Au-delà d'une meilleure compréhension des mécanismes biologiques, ces modèles permettront aussi de tester des approches thérapeutiques tout en limitant les expérimentations animales. « *Il y a aujourd'hui beaucoup d'intérêt à générer des tissus modèles en biologie et en recherche médicale pour des questions éthiques* », insiste Baptiste Charbonnier. Les travaux des chercheurs nantais ouvrent donc de belles perspectives pour la recherche biomédicale, qui devrait rapidement se saisir de cet outil pour comprendre comment fonctionne et dysfonctionne notre organisme, et cela de manière plus éthique. **Simon Pierrefixe**

\* Voir *Le magazine de l'Inserm* n° 56, Grand angle « Articulations. Des rouages vitaux à mieux protéger », p. 24-35

❄ **Cliquable.** Issu de la chimie clic. La chimie clic est un ensemble de réactions permettant de « clipser » une molécule biologique à une autre espèce chimique, dans des conditions compatibles avec les milieux biologiques.

**Baptiste Charbonnier** : unité 1229 Inserm/Nantes Université/Uniris, Médecine régénératrice et squelette (RMES)



CHINE

## CELLULES SOUCHES

## Naissance inédite d'un macaque chimérique

Donner naissance à un primate chimérique, c'est-à-dire qui possède deux ADN différents. Tel est le défi que s'est lancé l'équipe de Zhen Liu de l'Académie

des sciences de Shanghai. Tout d'abord, les chercheurs ont isolé neuf lignées de cellules souches chez un embryon de macaque crabier 7 jours après sa fécondation. Après les avoir modifiées en cellules pluripotentes induites<sup>1</sup> et dotées d'un gène de fluorescence, les chercheurs les ont injectées dans 74 embryons receveurs de macaques : ces derniers acquièrent ainsi un deuxième patrimoine génétique. Après implantation de ces embryons à double ADN dans une quarantaine de mères porteuses, un seul singe

chimérique avec des yeux et phalanges de couleur vert fluo (due au gène de fluorescence) a été viable pendant une dizaine de jours. Sur les 26 types de tissus analysés, la part de cellules issues du donneur s'étendait de 21 à 92%. Cette proportion oscillait seulement entre 0,1 et 4,5 % dans les travaux précédents. Cette preuve de concept, encore perfectible, est un grand pas pour la recherche biomédicale. Et notamment pour créer des singes modèles de maladies humaines intégrant des modifications génétiques sophistiquées.



↑ Jeune macaque crabier dans la forêt à Bali en Indonésie

© Brayden/Adobe Stock

<sup>1</sup>Cellule pluripotente induite. Cellule souche capable de se multiplier à l'infini et de se différencier dans tous les types de cellules qui composent un organisme adulte

↑ J. Cao *et al.* *Cell*, 9 novembre 2023 ; doi : 10.1016/cell.2023.10.005



ALLEMAGNE



↑ Les racines de chicorée contiennent de grandes quantités d'inuline.

## NUTRITION

## Éviter les fringales grâce aux prébiotiques

La flore intestinale est impliquée dans le comportement alimentaire en modifiant les signaux entre l'intestin et le cerveau. Partant de ce constat, des chercheurs supervisés par Veronica Witte de l'université de Leipzig ont voulu évaluer l'impact d'une supplémentation en prébiotique<sup>1</sup> chez 59 jeunes adultes en surpoids. Après deux semaines de prise quotidienne d'inuline, une fibre alimentaire qui peut entrer en fermentation, le groupe expérimental a présenté une activité cérébrale diminuée dans les régions responsables du plaisir et de la prise de décision à la vue d'aliments gras, salés et sucrés. Reste désormais à réitérer ce travail sur des temps plus longs pour évaluer l'efficacité d'une prise de prébiotiques sur le surpoids et l'obésité.

<sup>1</sup>Prébiotique. Sucre complexe qui n'est pas digéré et sert de substrat sélectif pour certaines bactéries bénéfiques du côlon

↑ E. Medawar *et al.* *Gut*, 4 octobre 2023 ; doi : 10.1136/gutjnl-2023-330365



SUÈDE

## MÉNOPAUSE

## L'influence du syndrome prémenstruel

Les troubles prémenstruels, caractérisés par une série de symptômes physiques et psychiques avant les règles, touchent 20 à 30 % de la population féminine mondiale en âge de procréer. En questionnant 3 635 Américaines entre 1991 et 2017, l'équipe de Donghao Lu de l'institut Karolinska de Stockholm a conclu que le syndrome prémenstruel est associé à un risque accru de ménopause précoce. Les cliniciens pourront donc s'appuyer sur cette corrélation pour cibler davantage les femmes susceptibles de vivre prématurément leur ménopause.

↑ Y. Yang *et al.* *JAMA Netw Open*, 5 septembre 2023 ; doi : 10.1001/jamanetworkopen.2023.34545



© Adobe Stock



ESPAGNE

## IST

## 1 homme sur 3 touché par le papillomavirus

Le virus du papillome humain (HPV) chez les femmes est bien documenté. Pour mieux connaître l'épidémiologie de cette infection génitale chez les hommes, Mélanie Taylor de l'Organisation mondiale de la santé et son équipe ont passé au crible 65 études internationales datant de 2015 à 2022 et incluant 44 769 hommes. Bilan : un tiers d'entre eux est infecté par tout type de HPV, et 21 % seraient porteurs d'un HPV qui favorise le développement d'un cancer. D'où l'importance d'inclure les hommes dans les stratégies de prévention.

↑ L. Bruni *et al.* *Lancet Glob Health*, septembre 2023 ; doi : 10.1016/S2214-109X(23)00305-4



↑ Virus du papillome humain (HPV)

© NIH

## DIABÈTE DE TYPE 1

# Vers un pancréas bio-artificiel implantable ?



Chez les patients atteints de diabète de type 1, le pancréas ne fabrique plus d'insuline, une

hormone qui régule le taux de sucre dans le sang. Les injections d'insuline stabilisent la glycémie,

mais il existe une alternative : greffer dans le foie des cellules pancréatiques appelées « îlots de Langherans », capables de détecter la glycémie et de sécréter l'insuline si besoin. Cependant, une telle greffe a des limites : le patient doit prendre un traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet de la greffe, et une partie des cellules greffées finissent par mourir en quelques jours par manque d'oxygène. Pour relever ce double défi, des chercheurs du Massachusetts Institute of Technology (MIT) de Boston ont conçu un boîtier miniature souple, implantable

sous la peau et autonome. Il encapsule des centaines d'îlots de Langherans pour les protéger des cellules immunitaires du patient. Le dispositif comprend également un système électronique de production d'oxygène à partir de la vapeur d'eau corporelle. Une fois implanté chez des souris diabétiques, ce dispositif a maintenu leur glycémie stable pendant un mois. Un premier pas important avant de réaliser des tests précliniques sur des mammifères plus grands dès 2024. **J. P.**

S. R. Krishnan *et al.* *PNAS*, 22 septembre 2023, doi : 10.1073/pnas.2311707120



© Felice Frankel/MIT

⬆ Dispositif implantable mis au point par les ingénieurs du MIT transportant des centaines de milliers d'îlots de Langherans ainsi que sa propre usine d'oxygène



## LE POINT AVEC



© Coll. Privée

### Abdelkader Zebda

chargé de recherche au laboratoire Techniques de l'ingénierie médicale et de la complexité - informatique, mathématiques et applications de Grenoble (TIMC-IMAG, UMR 5525)

biopancréas. Ces bioréacteurs s'adressent aux personnes diabétiques de type 1, en premier lieu, ayant un diabète instable et chez qui la pompe à insuline ne permet pas de réguler efficacement la glycémie. Des dizaines d'équipes dans le monde travaillent sur cette approche très prometteuse et nécessitant une intervention chirurgicale légère.

### Quelles sont les prochaines étapes avant une application chez l'humain ?

**A. Z. :** Ici, les chercheurs utilisent un courant électrique pour récupérer l'oxygène présent dans les vapeurs d'eau corporelles et le fournir aux cellules pancréatiques, une technique appelée « électrolyse ». L'intérêt est d'éviter de travailler avec un voltage trop élevé, source de production de molécules toxiques. Le revers de la médaille est une production moindre d'oxygène. L'idée est ingénieuse, mais ma seule inquiétude c'est que, chez l'humain, nous aurons besoin de centaines de milliwatts pour alimenter l'électrolyseur. En comparaison, un pacemaker fonctionne en moyenne à seulement 0,05 milliwatt. Il faudra donc intégrer une batterie implantable, rechargeable de l'extérieur, d'une taille assez volumineuse, et le patient subira

une nouvelle dépendance, non plus à l'insuline mais à l'énergie électrique. Il faudra aussi veiller à ce qu'une fibrose, une modification des tissus due à l'intervention chirurgicale, ne survienne pas autour du dispositif implantable. Il est donc nécessaire de mettre au point des matériaux évitant l'accumulation de matière biologique à la surface de l'implant, et faiblement biodégradables dans le temps.

### Vous travaillez également sur l'élaboration d'un bioréacteur pancréatique. Quel est l'avenir de cette approche ?

**A. Z. :** Une fois les défis liés au développement d'un pancréas bio-artificiel relevés, nous pourrions travailler sur le type de cellules à encapsuler. Selon ma conviction, la voie la plus intéressante est l'utilisation de cellules souches différenciées de pancréas. Pour pallier le futur manque de dons d'îlots pancréatiques, rien ne nous empêche d'avoir recours à ces cellules indifférenciées capables de générer des cellules spécialisées ou bien à des cellules pancréatiques porcines. Nous espérons débiter les premiers essais cliniques chez l'humain d'ici quatre à cinq ans.

**Propos recueillis par Julie Paysant**

### En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

**Abdelkader Zebda :** La technologie est innovante puisqu'elle cherche à traiter les patients avec un organe artificiel : un

Franco-marocaine, femme, jeune, Samira Fafi-Kremer était loin d'avoir une carrière toute tracée. Pourtant la force, la volonté et la curiosité innées de la virologue en ont fait un monument scientifique respecté et récompensé. Elle est nommée chevalier de la Légion d'honneur de la République française en 2021, puis rentre dans le classement des 40 femmes Forbes 2023. Un succès qu'elle partage aujourd'hui en transmettant ses valeurs à une nouvelle génération de scientifiques, en particulier des femmes de son pays d'origine.

## SAMIRA FAFI-KREMER

# Pour l'amour des virus

**A**rrivée en France à l'âge de 18 ans, **Samira Fafi-Kremer** se rappelle : « À l'époque, partit seule à l'étranger, pour faire des études longues, était compliqué à tous les niveaux. Néanmoins, je me suis accrochée, et suis très fière d'y être parvenue. » Encouragée et soutenue par ses parents qui restent au Maroc à Meknès, la jeune femme s'installe à Grenoble pour suivre des études de pharmacie et « déchiffrer les compositions des médicaments ». Son intérêt pour la microbiologie naît d'un stage qui l'amène à côtoyer le monde hospitalier. De fil en aiguille, elle y découvre la virologie médicale et la recherche appliquée. Éprise par cette facette de sa spécialité, elle relate : « Vers la fin de mon internat, j'assiste à un cours sur le virus d'Epstein-Barr (EBV) qui m'a fascinée. Le professeur me propose de faire une thèse de sciences sur le sujet. Au fur et à mesure que j'avais dans mes travaux, je suis littéralement tombée amoureuse de ce virus. » Samira Fafi-Kremer endosse avec joie les aspects cliniques de sa recherche, en suivant les patients de son étude pendant un an. Elle obtient un doctorat d'État de pharmacie et un diplôme d'études spécialisées de pharmacie en recherche et biologie médicale en 2001, suivis d'une thèse de sciences à l'université de Grenoble en 2005. Elle déménage en octobre 2005 à Strasbourg,

où elle adapte son activité aux études sur place. De l'EBV, elle passe au virus de l'hépatite C, avec un intérêt particulier pour les anticorps et les transplantés d'organe qui la suivra tout le long de sa carrière. « C'est tout aussi enrichissant que difficile de passer d'un virus à un autre, décrit Samira Fafi-Kremer. Une fois qu'on a commencé à bien en comprendre un, changer pour un autre vient avec son lot de défis. Peut-être que mon seul regret est de ne pas avoir pu continuer d'étudier l'EBV, mon premier amour de virus, mais la vie en a décidé autrement. »

En 2013, un nouveau type de traitement contre l'hépatite C voit le jour, forçant la chercheuse à explorer de nouvelles avenues. « Je devais repartir de zéro, trouver des financements et une nouvelle thématique de travail accompagnée seulement d'une étudiante en master 2. Nous avons passé des moments extrêmement difficiles, d'autant qu'en tant que femme, jeune, en début de carrière, on doute beaucoup, se souvient-elle. Ce fut un vrai challenge. Mais, passionnée, j'ai foncé tête baissée, sans me soucier à l'avance des difficultés que je risquais de rencontrer, avec un seul credo, l'optimisme. »

Samira Fafi-Kremer plonge alors dans l'univers d'un virus peu étudié, bien que très répandu, le virus BK, qui doit son nom aux initiales du premier patient chez qui

il a été identifié. Quiescent chez plus de 90 % de la population générale, le virus tend à se réactiver dans un contexte de diminution de l'immunité. Son pouvoir pathogène s'exprime principalement chez les transplantés rénaux, que la chercheuse connaît bien. Tout était à faire, retrace-t-elle. « On ne savait pas dire qui était réellement à risque d'infection grave par le virus BK, ni comment prévenir l'infection ou la traiter une fois installée. J'ai eu de la chance. Mon activité hospitalière et ma proximité avec les néphrologues me permettaient d'étudier les patients transplantés en vie réelle. Les problématiques rencontrées constituaient une source intarissable d'idées de recherche : la première visait à trouver un marqueur capable d'identifier les patients à risque. » De découvertes en découvertes, l'équipe de Samira Fafi-Kremer s'étoffe, s'agrandit et prospère. Elle obtient de nombreux financements, dont un de l'Agence nationale de la recherche pour développer un traitement antiviral, avec l'équipe grenobloise de Pascal Poinard, pour lequel ils attendent aujourd'hui l'approbation d'un brevet. En parallèle, début 2020, la virologue et son équipe se retrouvent sur le front de la lutte contre la Covid-19. L'Alsace est l'une des premières régions de France touchée par la pandémie, et son laboratoire est propulsé en première ligne. « En tant que cheffe de service de virologie, j'ai dû tout

*réorganiser avec mon équipe pour mettre en place la plateforme de test à l'hôpital pour toute l'Alsace », se souvient la chercheuse. Mais même en période de crise, Samira Fafi-Kremer n'en oublie pas son amour pour les virus et les découvertes médicales. Elle pousse, avec le soutien de ses collègues, pour monter un projet clinique qui suit les patients infectés et étudie leur réponse humorale, c'est-à-dire l'immunité adaptative par production d'anticorps. En collaboration avec l'institut Pasteur, elle montre notamment que les femmes présentent une immunité plus longue que les hommes face au nouveau coronavirus. Elle raconte : « Pour une virologue, étudier un virus au tout début de sa découverte, en temps réel, est une opportunité rare et excitante. Les autres virus, on les apprend et on les comprend dans les livres. Là, on faisait des découvertes tous les jours sur le terrain. C'était exaltant. »*

Après 23 ans de service dans le secteur de la santé, en décembre 2020, Samira Fafi-Kremer est nommée chevalier de la Légion d'honneur de la République française. *« Ce fut un moment inoubliable, décrite-elle. J'étais entourée de tous mes proches et collègues, tous ceux qui m'ont aidée et soutenue. Pour une femme chercheuse étrangère, recevoir la plus haute distinction française représente une énorme fierté, une consécration pour ma carrière et un modèle qui, j'espère, inspirera au-delà des frontières. »* Cet exemple, la scientifique souhaite le porter. Elle participe notamment à la promotion des femmes dans la recherche dans son pays d'origine, à travers des collaborations et interventions au sein du réseau international des Compétences médicales et scientifiques des Marocains du monde. *« C'est important d'encourager les femmes, exprime-t-elle haut et fort. On peut tout faire : entreprendre une carrière longue, avoir des enfants et endosser de grandes responsabilités. Mais il faut croire en soi, et rester optimiste ! Notre culture marocaine est une richesse inestimable dont on doit être fières. Mais au-delà de nos origines, de notre sexe, si on s'accroche à nos rêves et qu'on persévère, on peut y arriver. »* Ce message, le magazine américain *Forbes* l'entend, et intègre Samira Fafi-Kremer dans le classement des 40 femmes qui ont marqué l'année 2023, une nouvelle source d'inspiration pour les générations de chercheuses – et de chercheurs – à venir.

Mia Rozenbaum

**Samira Fafi-Kremer** : unité 1119 Inserm/Université de Strasbourg, Immunologie et rhumatologie moléculaire

🔗 S. Fafi-Kremer *et al.* *J Exp Med.*, 16 août 2010 ; doi : 10.1084/jem.20090766

🔗 M. Solis *et al.* *J Am Soc Nephrol.*, 17 octobre 2017 ; doi : 10.1681/ASN.2017050532

🔗 L. Grzelak *et al.* *J Infect Dis.*, 17 septembre 2021 ; doi : 10.1093/infdis/jiab127

🔗 F. Gallais *et al.* *J Heart Lung Transplant.*, 16 juillet 2022 ; doi : 10.1016/j.healun.2022.07.008

## DATES CLÉS

**1990.** Arrivée en France pour des études de pharmacie

**2005.** Doctorat en sciences, université de Grenoble

**2007.** Maîtresse de conférences-praticienne hospitalière en virologie, faculté de médecine de Strasbourg

**2013.** Professeure des universités-praticienne hospitalière

**2015.** Directrice de l'Institut de virologie de l'université de Strasbourg



Dans le mélanome, une tumeur de la peau, le gène *NECTIN-1* est très souvent muté. Des cohortes de patients atteints de ce cancer montrent que c'est même l'un des plus fréquemment inactivé. C'est pourquoi Julien Ablain, chercheur Inserm à Lyon, a décidé de s'attaquer à cette anomalie. Cela lui a valu le prix Delheim 2023 du Collège de France.

Le jour où j'ai découvert avec mon équipe le rôle d'une protéine, la nectine-1, dans le mélanome, j'ai apporté une nouvelle clé de compréhension sur l'apparition des métastases dont on sait qu'elles sont la cause majeure de décès des patients. Cela a été une grande satisfaction et en même temps un soulagement d'arriver à mes fins car nous partions dans cette voie à l'aveugle. Pour étudier l'inactivation du gène *NECTIN-1* dans le mélanome, nous avons utilisé nos modèles de poisson-zèbre car leurs mélanocytes, cellules capables de produire la mélanine et qui pigmentent la peau, sont très proches de ceux des humains. Rien ne garantissait une découverte importante car de nombreuses mutations rapportées dans différents types de cancer s'avèrent parfois sans conséquence majeure. D'ailleurs, nous étions circonspects car l'activité de cette protéine consiste théoriquement à faire adhérer entre elles des cellules autres que les mélanocytes. Nous n'avions donc aucune idée de la façon dont elle pourrait intervenir dans le processus tumoral. Ce travail d'exploration a été long et a nécessité de nombreuses expériences mais nous avons finalement découvert de quoi il retournait. La nectine-1 n'agit pas seule mais avec un partenaire appelé IGF-1 impliqué dans la croissance osseuse et musculaire, dont nous avons également décrit le rôle ici. Leur coopération provoque la migration des mélanocytes et

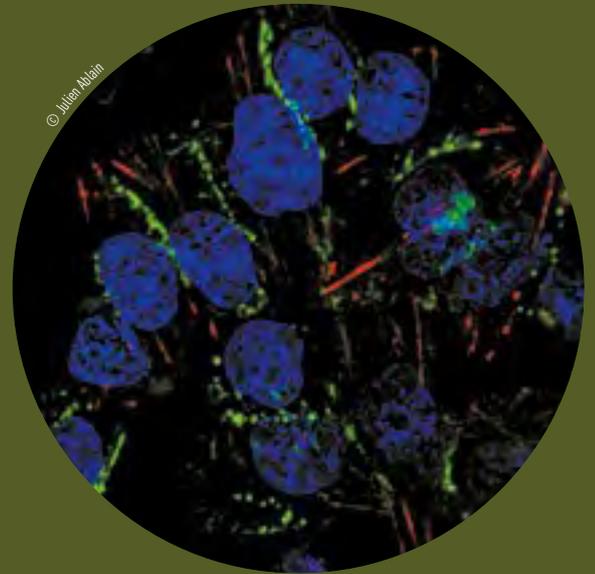
## « J'ai découvert le rôle de la nectine-1 dans le mélanome »



© Marial Esomba

**Julien Ablain**

unité 1052 Inserm/CNRS/  
Université Claude-Bernard - Lyon 1/  
Centre Léon Berrard, Centre  
de recherche en cancérologie  
de Lyon



© Julien Ablain

Les cellules de mélanome humain (cytosquelette en rouge, noyau en bleu) forment des contacts cellule/cellule (jonctions adhérentes en vert) dépendant de *NECTIN-1*, en réponse à l'absence du facteur de croissance IGF-1, ce qui les empêche de se disséminer.

l'apparition de métastases. Ce jour-là, j'ai vraiment eu le sentiment d'avoir fait une découverte importante et un pas supplémentaire vers une caractérisation fine des mécanismes métastatiques. À terme, j'espère que j'aurai contribué à mieux prévenir l'apparition des métastases en cas de diagnostic de mélanome à un stade localisé. **Propos recueilli par Aude Rambaud**

J. Ablain et al. *Nat Genet.*, 13 octobre 2022 ;  
doi : 10.1038/s41588-022-01191-z

# SCLÉROSE EN PLAQUES : SUR LES TRACES DES LYMPHOCYTES T RÉSIDENTS

**Aurora  
Pignata**

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

**Lauréate du prix Jeunes talents France L'Oréal-Unesco pour les femmes et la science 2023, Aurora Pignata cherche à mieux comprendre le développement et la contribution des lymphocytes T résidents dans les pathologies chroniques du système nerveux central telles que la sclérose en plaques.**

Depuis toujours, Aurora Pignata tend des passerelles entre des mondes différents. Entre l'Italie du Sud, où elle a grandi, et celle du Nord, où elle a poursuivi ses études, puis la France, qui l'a vue débiter sa carrière de chercheuse. Entre les disciplines aussi : alors qu'elle a commencé par étudier les langues et la littérature latine et grecque, une formation qui lui a transmis les bases du raisonnement critique, elle se passionne pour la biologie. Dans ses recherches également, puisque la jeune scientifique travaille sur une passerelle jusque-là insoupçonnée entre les systèmes immunitaire et nerveux. Au sein de l'Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires, Aurora Pignata se concentre sur la caractérisation des sous-populations de cellules immunitaires spécifiques, les lymphocytes T CD4+ résidents : leur présence a été récemment décrite dans le liquide cébrospinal<sup>❖</sup> et les biopsies post mortem de patients atteints de sclérose en plaques, suggérant qu'ils pourraient jouer un rôle dans les phases chroniques de la maladie. Alors qu'elle vient de recevoir le prix Jeunes talents France L'Oréal-Unesco pour les femmes et la science 2023, la jeune femme y voit déjà l'opportunité de tendre une autre passerelle, cette fois entre la science et les jeunes collégiennes et lycéennes. « Cette récompense va aussi me permettre de continuer à organiser des ateliers qui visent à discuter avec les jeunes de la recherche et de l'image des femmes dans le domaine scientifique. Cela est important pour créer des nouvelles vocations afin d'améliorer la représentativité des femmes dans la science », s'enthousiasme-t-elle.

**Alice Bomboy**

❖ **Liquide cébrospinal.** Autrefois appelé liquide céphalorachidien, dans lequel baignent le cerveau et la moelle spinale. Son rôle est d'amortir les chocs pouvant endommager le cerveau et d'éliminer les déchets produits au niveau du cerveau, assurant ainsi un rôle immunitaire.



---

**GRAND ANGLE**

---

# MALADIES RARES

## L'ère des traitements

Dossier réalisé par  
**Françoise  
Dupuy Maury**

Les maladies rares passent fréquemment sous les radars médiatiques... et même médicaux, si ce n'est peut-être la mucoviscidose ou la myopathie de Duchenne.

Et pourtant, on en dénombre plus de 6 000 qui concernent 3 millions de personnes rien que dans notre pays ! Or, ces dix dernières années, des traitements souvent innovants, et pour lesquels la France a été pionnière, ont été développés grâce à l'effort de chercheurs et de médecins, mais aussi d'associations de patients. Néanmoins, des défis restent à relever car la moitié des malades n'a toujours pas de diagnostic précis et ils ne sont que quelques milliers à être traités alors qu'ils sont plusieurs centaines de millions à en souffrir dans le monde.

« Une maladie rare est une pathologie qui touche moins de 50 personnes sur 100 000 », telle est la définition appliquée dans l'Union européenne. À l'échelle de la population française, une maladie est donc rare si elle touche moins de 34 000 personnes. C'est peu en effet au regard du million de personnes qui contractent la grippe tous les ans, ou encore des plus de 60 000 cancers du sein diagnostiqués rien qu'en 2023. Pour autant, « *il n'est pas rare d'être rare !* » souligne **Ana Rath**, directrice d'Orphanet, la plateforme – coordonnée par l'Inserm – d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, c'est-à-dire les traitements destinés à un nombre restreint de patients et dont le développement est incitatif afin d'intéresser les industriels. En effet, « *avec Eurordis [une alliance européenne fondée en 1997 par cinq associations françaises de patients et qui, aujourd'hui, en regroupe plus de 1 000 issues de 74 pays, ndlr.], nous avons estimé que les maladies rares concernent entre 18 et 30 millions d'Européens et 263 à 446 millions de personnes dans le monde, soit 3,5 à 5,9 % de la population mondiale* », indique-t-elle. Les malades ne sont donc pas rares, pas plus que leurs maladies, qui sont chroniques, invalidantes et souvent sévères : plus de 6 000 sont recensées à ce jour, dont environ 72 % sont d'origine génétique et 70 % apparaissent dès l'enfance. Des chiffres qui cachent des disparités. Seuls 2 % des maladies rares regroupent... près de 80 % des malades ! En miroir donc, « *98 % des pathologies rares ne comptent que quelques patients, parfois seulement deux ou trois. Cependant, il ne faut pas stratifier les maladies*, souligne la directrice d'Orphanet. *La rareté suffit à poser tous les problèmes qui définissent la situation des malades. Leur manque de visibilité dans les systèmes de santé,*

« Sous l'impulsion du mouvement associatif, les maladies rares sont devenues une préoccupation de santé majeure, avec le soutien constant des pouvoirs publics »



© Jean-Yves Seguy/AFM-Téléthon

leur dispersion dans le monde, la difficulté d'avoir des masses critiques de données pour mener des recherches et la complexité de l'évaluation des traitements, notamment chez les enfants, impactent le diagnostic et la prise en charge, même s'il y a eu des avancées ces dernières années. » Enfin, une autre spécificité des maladies

rares réside dans l'implication des malades et de leurs associations dans la recherche, une démarche appelée « recherche participative ». « *En la matière, l'AFM-Téléthon est clairement un moteur de l'innovation de longue date* », assure Ana Rath. En outre, selon le ministère en charge de la Santé, c'est « *sous l'impulsion du mouvement associatif, [que] les maladies rares sont devenues une préoccupation de santé majeure, avec le soutien constant des pouvoirs publics* » qui s'est traduit par la mise en place d'un premier Plan national maladies rares (PNMR) en 2005. Depuis, trois plans se sont succédé. Le troisième, co-coordonné par **Sylvie Odent**, cheffe du service de génétique clinique au CHU de Rennes, et **Yves Lévy**, alors président-directeur général de l'Inserm, vient

Le marathon télévisé du Téléthon, créé en 1987, est organisé par l'association AFM-Téléthon à qui elle permet de recueillir des dons pour financer la recherche contre les maladies rares.

de s'achever. « *Il avait pour objectif un diagnostic, un traitement et des innovations pour chacun*, indique la médecin généticienne. *Grâce à lui et aux précédents PNMR, le parcours de soins des malades s'est structuré et amélioré, les recherches se sont multipliées, certaines ayant abouti aux premiers traitements. Néanmoins, il reste du travail car seules 5 % des maladies rares ont un traitement spécifique et la moitié des malades n'a pas de diagnostic précis ; d'où la nécessité du PNMR 4.* » Ce quatrième plan, coordonné par **Agnès Linglart** et **Guillaume Canaud**, chercheurs Inserm, respectivement cheffe du service d'endocrinologie et diabète de l'enfant

**Ana Rath** : unité de service Inserm 14

**Sylvie Odent** : CIC 1414 Inserm/Université de Rennes 1, Module plurithématique

**Yves Lévy** : unité 955 Inserm/Université Paris - Est - Créteil - Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale

**Agnès Linglart** : unité 1185 Inserm/Université Paris-Saclay, Physiologie et physiopathologie endocrinienne

**Guillaume Canaud** : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, Institut Necker-Enfants malades

S. Nguengang Wakap *et al.* *Eur J Hum Genet.*, février 2020 ; doi : 10.1038/s41431-019-0508-0

sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares

à l'hôpital Bicêtre au Kremlin-Bicêtre et néphrologue à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris, débutera courant 2024.

## Un diagnostic semé d'embûches

Le constat que, pour traiter un malade, il faut savoir ce qu'il a sonne comme une lapalissade, mais obtenir le diagnostic précis d'une maladie rare est souvent un parcours du combattant. Selon l'enquête Erradiag menée en 2016, avec le soutien de l'Inserm, par l'Alliance maladies rares qui regroupe 240 associations de malades, la moitié des patients interrogés avait obtenu un diagnostic un an et demi après la survenue des premiers symptômes et un quart avait attendu plus de cinq ans. Une errance qui était en outre « genrée ». « *Il est fréquent que les femmes s'entendent dire par les médecins : "c'est dans votre tête, madame. Ce n'est pas somatique"* », illustre Clément Pimouguet, responsable des affaires scientifiques de l'Alliance. *Plus largement, lors de nos campagnes de communication, de nombreux médecins de ville – généralistes et spécialistes – assurent qu'ils n'ont pas de maladies rares dans leur patientèle. C'est peu probable, mais ils n'ont pas encore le réflexe de se dire : et si c'était une maladie rare ?* » Une question à laquelle ils peuvent mainte-

→ L'objectif du séquençage de l'ADN est de repérer les variations génétiques qui peuvent expliquer une maladie.

nant répondre grâce à l'application gratuite web et mobile RDK™ (pour Rare Disease Knowledge) développée par Orphanet dans le cadre d'un partenariat public-privé. En pratique, à partir des symptômes, RDK™ indique les maladies rares susceptibles d'y correspondre et surtout les coordonnées des centres experts dédiés. « *L'application s'attaque à l'errance diagnostique en mettant Orphanet dans la poche de tous les*

*professionnels susceptibles de croiser un jour un patient atteint d'une maladie rare !* » résume Ana Rath. En effet, dans les centres experts, les malades sont suivis par des spécialistes, ce qui augmente la probabilité d'obtenir un diagnostic précis. Mais la démarche reste longue et n'est pas toujours couronnée de succès.

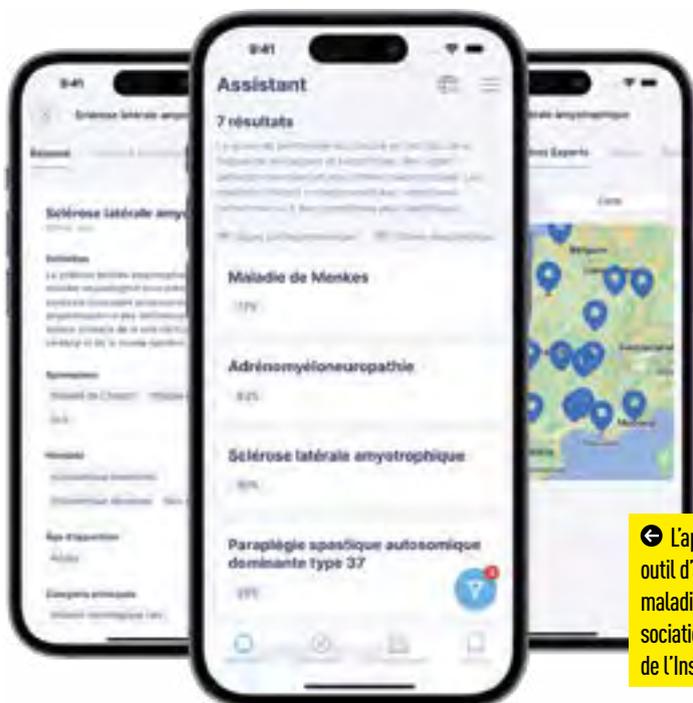
Il faut alors regarder au-delà des gènes déjà connus pour être impliqués dans une maladie grâce aux analyses d'exomes ciblés ou entiers – c'est-à-dire les séquences de l'ADN qui codent des protéines – ou de la totalité du génome. En France, depuis 2019, les plateformes Auragen pour le Sud et l'Est du territoire et Sequoia pour le Nord et l'Ouest assurent ces séquençages à très haut débit, c'est-à-dire très rapides. Or si l'obtention d'une séquence entière, en quelque sorte le texte de l'ADN, est rapide, son interprétation ne l'est pas. Il faut y repérer la faute d'orthographe, le contresens ou le mot manquant, qui a un potentiel impact sur l'apparition de la maladie, car nombre de variations ne sont pas pathogènes. Enfin, le « soupçon » doit être confirmé en laboratoire.

« *Globalement, ce processus d'accès au diagnostic génétique comprend plusieurs étapes – soumission de la demande, réalisation des analyses, validation des ré-*

← L'application RDK™ est un outil d'aide au diagnostic des maladies rares développé en association avec la base Orphanet de l'Inserm.

↳ Alliance maladies rares. Erradiag. L'errance diagnostique dans les maladies rares, février 2016

↳ RDK™ sur Internet : [rdk.asweknow.com/assistant](http://rdk.asweknow.com/assistant). Application disponible sur l'App Store et Google Play



## L'innovation française, booster du projet Génome humain

En 1988, après le premier Téléthon, Daniel Cohen, du Centre d'étude du polymorphisme humain, rencontre Bernard Barataud, alors président de l'AFM-Téléthon. Il lui explique que pour accélérer le projet d'analyse du génome humain initié par les Américains, « *il faudrait qu'on arrive à faire de la génétique comme on fait les yaourts [dans l'industrie], c'est-à-dire avec des machines automatiques* ». Convaincue, l'association finance un laboratoire dédié à cette approche, Généthon, qui ouvre ses portes à Évry en 1990. Jean Weissenbach, qui dirigeait une équipe mixte de recherche Inserm et CNRS à l'institut Pasteur à Paris, rejoint l'aventure. Deux ans plus tard, les chercheurs français fournissent les premières cartes du génome humain à la communauté scientifique mondiale. Le *Human genome project* avait pris dix ans d'avance !

F. Dupuy-Maury. *Med Sci. (Paris)*, mai 2009 ; doi : 10.1051/medsci/2009252s5

J. Weissenbach *et al. Nature*, 29 octobre 1992 ; doi : 10.1038/359794a0

D. Cohen *et al. Nature*, 16 décembre 1993 ; doi : 10.1038/366698a0

*sultats – qui sont encore trop longues », souligne Agnès Linglart. De plus, « l'accès à ces plateformes a certes amélioré le diagnostic, mais elles sont fortement sollicitées, complète Sylvie Odent. À terme, il faudra sans doute que l'État en soutienne d'autres, dans diverses régions. »*

Et quand ces analyses n'aboutissent pas, le malade bascule de l'attente d'un diagnostic précis à l'impasse diagnostique. Pour répondre à ces situations, en 2018, des chercheurs européens ont uni leurs forces au travers du consortium Solve-RD, dans lequel figurent Orphanet, ainsi que les équipes Inserm de **Giovanni Stevanin** à l'Institut du cerveau et de **Gisèle Bonne** de l'Institut de myologie à Paris. « *Nous avons mis en place une plateforme de partage des exomes et des génomes qui n'ont pas abouti à un diagnostic, afin de les analyser à nouveau grâce à des recherches poussées dans la littérature scientifique*, explique la chercheuse. *À cela s'ajoutent des données fournies par les "omiques" [c'est-à-dire par exemple*

« **Le processus d'accès au diagnostic génétique comprend des étapes qui sont encore trop longues** »

l'analyse de toutes les protéines ou de tous les ARN messagers..., ndlr.]. *Enfin, pour gagner encore en rapidité, nous développons des algorithmes de réanalyse "automatique" des variants génétiques.* » Lors du premier bilan de Solve-RD en 2021, plus de 8 000 génomes et exomes avaient été analysés et 255 diagnostics génétiques avaient été posés.

### Dépister dès la naissance

Enfin, en France, depuis 1972, certaines maladies bénéficient d'un diagnostic dès la naissance grâce au dépistage néonatal ou test de Guthrie. Durant 30 ans, il a ciblé quatre pathologies pédiatriques graves, détectables avec des analyses biochimiques et traitables par un médicament ou un régime alimentaire. En 2002, la mucoviscidose, une maladie qui touche surtout les systèmes respiratoire et digestif, entre dans le dispositif malgré l'absence de traitement de ses causes, « *car la prise en charge symptomatique précoce avait montré son efficacité* », explique Paola de Carli, directrice scientifique de Vaincre la Mucoviscidose, l'association qui s'était alors fortement mobilisée avec les soignants. En 2014, nouvelle évolution avec la surdité congénitale profonde, dépistée par un test fonctionnel et non biochimique. Puis, la spectrométrie de masse en tandem, une méthode qui permet d'identifier à la fois la nature et les quantités de plusieurs molécules dans un seul échantillon de sang, a ouvert le dépistage à huit autres maladies, dont sept depuis début 2023.

« *Avec 13 maladies dépistées, la France pourtant pionnière n'est aujourd'hui qu'à la vingt-deuxième place des pays*

⬇ Le test de Guthrie réalisé sur les nouveau-nés permet aujourd'hui en France le dépistage de 13 maladies rares.

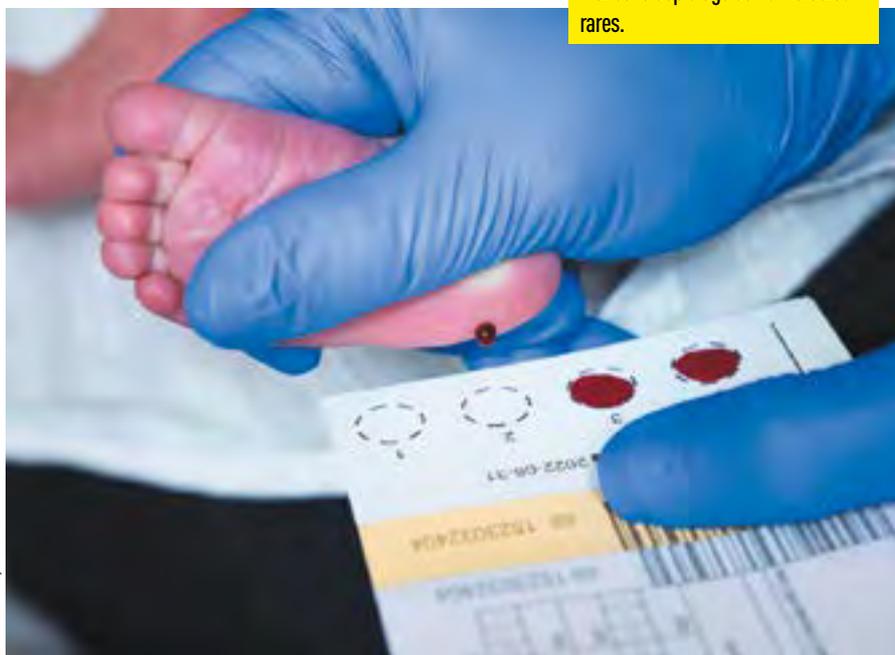
**Giovanni Stevanin** : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau

**Gisèle Bonne** : unité 974 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche en myologie

L. Matalonga *et al. Eur J Hum Genet.*, 1<sup>er</sup> juin 2021 ; doi : 10.1038/s41431-021-00852-7

D. Lagorce *et al. Eur J Hum Genet.*, 6 novembre 2023 ; doi : 10.1038/s41431-023-01486-7

B. Zurek *et al. Eur J Hum Genet.*, 1<sup>er</sup> juin 2021 ; doi : 10.1038/s41431-021-00859-0





© Framastock/Adobe Stock

← Depuis quelques années, l'amyotrophie spinale proximale liée à *SMN1*, qui se manifeste par une faiblesse musculaire, connaît une véritable révolution thérapeutique avec l'arrivée de trois traitements. D'autres médicaments sont en développement pour cette maladie.

européens, loin derrière l'Italie, qui en dépiste plus de 40 », a rappelé **Barbara Girerd**, conseillère en génétique à l'hôpital universitaire Bicêtre Paris-Saclay, à l'occasion du congrès RARE 2023 de la Fondation maladies rares. Mais « la situation est en train de s'améliorer », assure **Didier Lacombe**, médecin au CHU de Bordeaux.

En effet, un nouveau tournant s'amorce avec l'autorisation des analyses génétiques par la loi de bioéthique du 4 août 2021. Une autorisation pour laquelle « il a fallu convaincre les pouvoirs publics et certains médecins », a coutume de rappeler Christian Cottet, ancien directeur général de l'AFM-Téléthon, l'association du projet pilote Dépisma. Celui-ci vise à démontrer, d'ici janvier 2025, la faisabilité du dépistage génétique de l'amyotrophie spinale (SMA), une maladie neuromusculaire pour laquelle trois traitements sont disponibles. « Les premiers résultats sont favorables, d'une part dans le sens de l'acceptabilité puisque les 81 maternités des deux régions pilotes y participent, indique Didier Lacombe. D'autre part, fin décembre, cinq nourrissons s'étaient révélés porteurs de l'anomalie génétique, ce qui est conforme à la prévalence de la SMA. Quatre bébés ont été traités entre 19 et 27 jours après leur naissance, et le cinquième, qui présente une forme moins grave, est suivi par un centre expert. » Grâce aux progrès des analyses biochimiques et à l'évaluation de la faisabilité et

de l'impact du dépistage génétique, la liste des maladies rares éligibles devrait sans doute s'élargir au regard des traitements déjà sur le marché et de ceux à venir.

### Des biothérapies très prometteuses

En matière de traitements, la thérapie génique est aux avant-postes avec de multiples approches dont chercheurs, médecins et associations françaises ont contribué au développement et qui ont aujourd'hui des autorisations de mise sur le marché. Ce « sésame » permet leur prescription à tous les malades et, en France, leur potentiel remboursement par la Sécurité sociale.

Par exemple, « le développement des trois traitements de la SMA débute en 1995 avec **Judith Melki** et **Suzie Lefebvre**, chercheuses Inserm soutenues par l'AFM-Téléthon, qui identifient le gène *SMN* (pour Survival of motor neuron) codant la protéine du même nom défaillante dans les motoneurons des malades, ces neurones qui commandent les muscles », relate Serge Braun, directeur scientifique de l'association. Plus précisément, elles en identifient deux : *SMN1* est muté chez les malades, tandis que *SMN2*, qui diffère de *SMN1* d'une seule lettre, peut être présent en plusieurs copies – jusqu'à huit – chez tout un chacun. Des études ultérieures montrent que la synthèse de la protéine *SMN* par *SMN2* est dix fois moins élevée qu'avec *SMN1*.

Pour augmenter le taux de protéine *SMN* chez les malades, deux types de thérapies géniques in vivo – où la correction est faite dans l'organisme – ont été explorées : agir sur la transcription de *SMN2* ou apporter le gène *SMN1* normal, ce qui est le cas du médicament onasemnogène abéparavec. Ce traitement est issu des travaux de **Martine Barkats**, directrice de recherche Inserm à l'Institut de myologie et à Généthon, « qui en a breveté les résultats avec le CNRS dès 2007 », souligne Serge Braun. La chercheuse a élaboré un vecteur viral – un virus rendu non pathogène – qui véhicule le gène *SMN1* normal dans l'organisme et qui est capable d'atteindre les motoneurons « malades » en passant du sang au cerveau. Aujourd'hui, « plus de 3 000 enfants dans le monde, y compris en France, ont déjà reçu ce traitement », précise Didier Lacombe.

Les deux autres thérapies disponibles, le nusinersen, un petit ARN aussi appelé « oligonucléotide antisens », et le risdiplam, une molécule chimique, ciblent une étape clé de la transcription de *SMN2* en protéine. Lorsque la « copie » à l'identique du gène (le pré-ARN messager) est épissée, c'est-à-dire débarrassée de ses parties non codantes, ils empêchent une des séquences

**Barbara Girerd** : hôpital universitaire Bicêtre Paris-Saclay

**Didier Lacombe** : unité 1211 Inserm/Université de Bordeaux, Maladies rares : génétique et métabolisme

**Judith Melki** : unité AA95 Inserm/Université Paris-Saclay, Maladies et hormones du système nerveux

**Suzie Lefebvre** : unité 1124 Inserm/Université Paris Cité, Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs

**Martine Barkats** : unité 974 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche en myologie

📄 Article L1411-6-1 de la loi de bioéthique du 4 août 2021 du Code de la santé publique

📄 S. Lefebvre *et al. Cell*, 13 janvier 1995 ; doi : 10.1016/0092-8674(95)90460-3

📄 S. Duque *et al. Mol Ther.*, juillet 2009 ; doi : 10.1038/mt.2009.71

📄 S. Benkhelifa-Ziyat *et al. Mol Ther.*, février 2013 ; doi : 10.1038/mt.2012.261



© Loïc Trujillo - Vaincre la Mucoviscidose

La généralisation de l'accès à une trithérapie innovante pour la mucoviscidose est officielle en France depuis 2022.

codantes d'être éliminée avec. L'ARN messager issu de *SMN2* étant alors « entier », il permet la synthèse de la protéine normale. En revanche, ces médicaments étant dégradés progressivement par l'organisme, ils sont administrés régulièrement, alors que l'onasemnogène abéparavec ne nécessite qu'une injection car le gène « médicamenteux » s'implante a priori à vie dans le

noyau des cellules. Enfin, les évaluations des trois traitements montrent que plus ils sont donnés tôt, idéalement avant l'apparition des symptômes, plus ils sont efficaces ; d'où l'importance du dépistage néonatal. Sont également issus des laboratoires français le bétibéglogène autotemcel pour la bêta-thalassémie, le lovotibéglogène autotemcel, pour la drépanocytose, deux pathologies de l'hémoglobine, et l'elivaldogène autotemcel pour l'adrénoleucodystrophie cérébrale liée à l'X, une maladie neurodégénérative. Ce sont des thérapies géniques ex vivo. Des cellules souches du sang prélevées au malade sont génétiquement corrigées en laboratoire en apportant le gène normal, toujours grâce à un vecteur viral. Puis elles lui sont réinjectées dans le sang, d'où elles rejoignent la moelle épinière qui fabrique alors de nouvelles cellules – globules rouges, cellules immunitaires, plaquettes – saines.

Cette approche est directement issue des travaux menés dès les années 1990 par **Alain Fischer**, **Marina Cavazzana** et **Salima Hacein Bay Abina**, à l'hôpital Necker à Paris, qui ont abouti à une première mondiale, toutes thérapies géniques confondues : la guérison des enfants atteints du déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (DICSX) aussi appelés « bébés-bulles » car ils devaient vivre en milieu stérile, loin de tous pathogènes. Outre la faisabilité et l'efficacité de la thé-

rapie génique, « cela a aussi montré les limites des vecteurs viraux de première génération : une leucémie s'est déclarée chez quatre enfants, dont un en est décédé. Ces vecteurs ont donc été modifiés pour les trois traitements actuels, dont toutes les premières évaluations chez les malades ont été faites dans le service Biothérapies et thérapies innovantes que je dirige à l'hôpital Necker », rappelle Marina Cavazzana. C'est sur ces bases que **Philippe Leboulch**, qui partage son temps entre son équipe Inserm-CEA et l'université Harvard aux États-Unis, et qui a fondé la start-up Genetix Pharmaceuticals, devenue Bluebird bio, a développé les traitements pour les maladies de l'hémoglobine. Celui pour l'adrénoleucodystrophie a quant à lui été mis au point par **Nathalie Cartier** et **Patrick Aubourg**, pédiatres et chercheurs, puis évalué chez des patients à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris, la poursuite du développement ayant été confiée à Bluebird bio. Compte tenu de leur efficacité, ce traitement et celui de la bêta-thalassémie ont reçu une autorisation de mise sur le marché européenne respectivement en 2021 et en 2019. Mais n'ayant pas trouvé d'accord financier avec les États membres, Bluebird bio ne les commercialise pas en Europe, au grand dam de l'Association européenne contre les leucodystrophies et de l'AFM-Téléthon, qui avaient soutenu leur développement.

Aujourd'hui, des équipes françaises continuent à apporter la preuve de l'intérêt de ce type de traitements pour bien d'autres pathologies – le syndrome de Wiskott-Aldrich, une maladie rare du système immunitaire, celui de Crigler-Najjar, une pathologie du foie, la neuropathie optique de Leber, une maladie des yeux, la myopathie de Duchenne... –, qui pourraient donc être proposés à encore plus de patients dans les années à venir.

## Des molécules de synthèse bénéfiques aussi

Si pour contrer une anomalie génétique, la thérapie génique semble idéale, l'approche pharmacologique, certes plus classique, est aussi efficace comme en témoigne la trithérapie élexacaftor/ivacaftor/tezacaftor pour la mucoviscidose. Cette maladie est due à plus de 2 000 mutations du gène *CFTR*. Développée pour la mutation la plus fréquente, la trithérapie a récemment bénéficié aux États-Unis

**Alain Fischer** : unité 1163 Inserm/Université Paris Cité, Institut Imagine

**Marina Cavazzana** : unité 1163 Inserm/Université Paris Cité, Institut Imagine ; CIC 1416 Inserm/Hôpital Necker-Enfants malades

**Salima Hacein Bay Abina** : unité 1267 Inserm/Université Paris Cité/CNRS, Unité de technologies chimiques et biologiques pour la santé

**Philippe Leboulch** : CEA, Institut François-Jacob

**Nathalie Cartier** : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau

**Patrick Aubourg** : hôpital du Kremlin-Bicêtre, Université Paris-Saclay

M. Cavazzana-Catvo *et al. Science*, 28 avril 2000 ; doi : 10.1126/science.288.5466.669

E. Magrin *et al. Nat Med.*, janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41591-021-01650-w

N. Cartier *et al. Science*, 6 novembre 2009 ; doi : 10.1126/science.1171242

A. Magnani *et al. Nat Med.*, janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41591-021-01641-x

L. D'Antiga *et al. N Engl J Med.*, 17 août 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa2214084

C. Vignat-Clermont *et al. Am J Ophthalmol.*, mai 2023 ; doi : 10.1016/j.ajo.2022.11.026

C. M. Zaidman *et al. Ann Neurol.*, novembre 2023 ; doi : 10.1002/ana.26755

de l'élargissement de son autorisation de mise sur le marché à 177 autres mutations. « Or, en France, nous sommes allés plus loin. Grâce à la banque d'échantillons biologiques de malades que finance l'association à l'hôpital Necker, l'équipe d'Isabelle Sermet-Gaudelus a démontré que la trithérapie est efficace sur un plus grand nombre de mutations, complète la directrice scientifique de Vaincre la Mucoviscidose. Puis, 84 malades très atteints et qui présentent des mutations rares ont été traités dans une étude élaborée par les médecins et l'association, grâce au cadre de prescription compassionnelle. » Ce dispositif réglementaire unique au monde permet aux médecins de prescrire, pour une pathologie grave, rare et/ou invalidante dont le traitement est urgent, un médicament autorisé ou en cours de développement pour une autre maladie. « Après 4 à 6 semaines de traitement, la trithérapie s'est révélée efficace chez 45 malades avec une amélioration des symptômes ; un n'avait plus besoin de transplantation pulmonaire, indique Pierre-Régis Burgel de l'hôpital Cochin. En outre, chez ces malades, 28 mutations ne font pas partie des 177 de l'autorisation de mise sur le marché américaine. »

### L'intérêt de la prescription compassionnelle

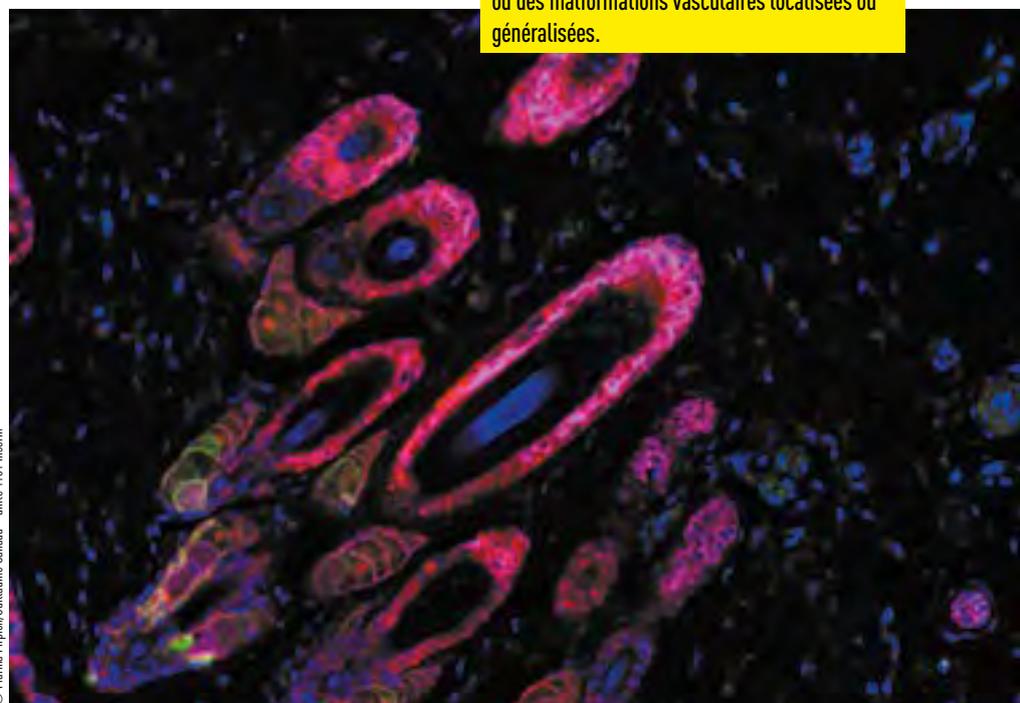
Au vu de ces résultats, en juin dernier, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a étendu la prescription compassionnelle à tous les malades âgés de plus de 6 ans. « Reste à savoir maintenant si le laboratoire propriétaire du traitement demandera l'extension de l'autorisation de mise sur le marché européenne correspondant à ces larges critères », reconnaît Paola de Carli. L'accès compassionnel a aussi contribué à la découverte par Guillaume Canaud d'un traitement du syndrome de Cloves. Cette hypercroissance de divers tissus et

organes qui conduit à des déformations parfois létales est due à des mutations du gène *PIK3CA* qui « suractive » les cellules et qui est aussi impliqué dans des cancers. « En 2015, faute de pouvoir soulager un jeune adulte très sévèrement atteint notamment au niveau des reins, j'ai recherché si des molécules ciblant *PIK3CA* était développées en oncologie, relate le néphrologue. Le *BYL719* de Novartis était le plus "avancé", les essais cliniques dans le cancer du sein ayant débuté. L'ANSM a donné son accord pour une prescription compassionnelle de la molécule que Novartis a accepté de fournir. À peine 15 jours après le début du traitement, à raison d'un comprimé quotidien, le malade ressentait déjà des effets bénéfiques : perte de poids, diminution de la fatigue. » Guillaume Canaud crée alors son équipe de recherche et met au point le premier modèle murin de cette pathologie. En parallèle, l'évolution du malade étant positive, il en traite 18 autres, sévèrement atteints, avec succès aussi. En 2018, les résultats sont publiés et tout s'accélère. Les sollicitations de patients et de médecins du monde entier arrivent à l'hôpital Necker. Le nombre de malades traités augmente. Novartis et le néphrologue élaborent alors un dossier avec toutes les données des 37 premiers malades trai-

tés que le laboratoire présente mi-2019 à l'Agence européenne des médicaments et à son équivalente américaine, la FDA (pour *Food and drug administration*). En avril 2022, l'autorisation de mise sur le marché américaine pour le syndrome de Cloves est accordée au *BYL719*. Et faute d'autorisation européenne, « en France, nous continuons à prescrire le traitement grâce à l'accès compassionnel », précise Guillaume Canaud.

Autre exemple de médicament repositionné, c'est-à-dire développé pour une maladie et efficace sur une autre, le propranolol. En 2006, Christine Léauté-Labrèze, dermatologue pédiatrique au CHU de Bordeaux, administre ce bêta-bloquant très courant à un enfant pour traiter ses troubles cardiaques sévères. Or, ce nourrisson avait aussi un hémangiome, une tumeur rare de la peau, qui s'est mise à régresser dès le jour suivant le début du traitement pour le cœur... Quelques semaines plus tard, la pédiatre observe le même effet chez un autre enfant au profil

📌 Co-marquages de peau de souris exprimant une mutation du gène *PIK3CA*. Les syndromes hypertrophiques liés à ce gène (appelés syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse) sont une famille de pathologies caractérisées par des hypertrophies tissulaires et des tumeurs ou des malformations vasculaires localisées ou généralisées.



**Isabelle Sermet-Gaudelus** : unité 1151 Inserm/CNRS/ Université Paris Cité, Institut Necker-Enfants malades

**Pierre-Régis Burgel** : unité 1016 Inserm/Université Paris Cité, Institut Cochin

**Christine Léauté-Labrèze** : unité 1312 Inserm/ Université de Bordeaux, Institut d'oncologie de Bordeaux

📄 P. R. Burgel *et al.* *Eur Respir J.*, 16 février 2023 ; doi : 10.1183/13993003.02437-2022

📄 Q. Venot *et al.* *Nature*, juin 2018 ; doi : 10.1038/s41586-018-0217-9

© Marine Fripion/Guillaume Canaud - unité 1151 Inserm

## Périgénoméd : le dépistage néonatal génétique à grande échelle

Séquencer le génome humain est rapide et de moins en moins coûteux, ce qui rend envisageable le dépistage néonatal de plusieurs maladies à la fois ; un dépistage en cours d'évaluation dans le monde. En France, la question est étudiée depuis 2020 par le projet Périgénoméd (pour *Perinatal genomic medicine*) coordonné par **Laurence Faivre** du CHU de Dijon. En matière d'acceptabilité sociale, les premiers résultats présentés au congrès RARE 2023 indiquent que la majorité des professionnels de santé et des futurs ou jeunes parents est favorable à un élargissement du dépistage, y compris avec le séquençage génétique. Le projet doit maintenant établir une liste de gènes qui pourraient être dépistés selon divers critères, comme par exemple l'âge d'apparition des symptômes et/ou la disponibilité de traitements ou d'une prise en charge, mais aussi les impacts psychosociaux potentiels d'une telle information, ou encore l'organisation pratique. Une fois ces questions résolues, ce dépistage pourrait commencer à être évalué début 2025.

**Laurence Faivre** : unité 1231 Inserm/Université de Bourgogne, Centre de médecine translationnelle et moléculaire

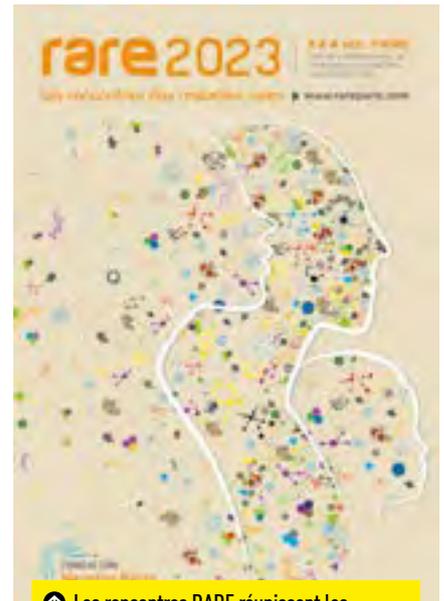
identique. Neuf jeunes malades seront alors traités avec succès et les résultats publiés en 2008. En 2014, le propranolol a reçu une autorisation de mise sur le marché pour l'hémangiome infantile dont il est depuis le traitement de première intention.

### Les défis de demain

Ces thérapies abouties montrent que les maladies rares sont entrées dans l'ère des traitements, mais les spécialistes l'assurent, tout n'est pas résolu, voire de nouvelles questions se posent.

C'est le cas par exemple des réactions immunitaires qui limitent la thérapie génique. Lorsque notre système immunitaire rencontre un virus pour la première fois, non seulement il le détruit, mais il en mémorise les caractéristiques au cas où l'intrus se représenterait. C'est le principe de la vaccination. Bilan : les thérapies géniques, qui nécessitent que le gène thérapeutique soit véhiculé par un vecteur viral, ne s'adressent qu'aux malades qui n'ont jamais croisé le virus utilisé. Un frein en passe d'être levé.

**Sébastien Lacroix-Desmazes**, du Centre de recherche des Cordeliers à Paris, et **Federico Mingozzi**, directeur de recherche Inserm à Généthon, ont réussi à museler temporairement le système immunitaire de souris grâce à l'imlifidase, déjà administrée pour éviter le rejet des greffes rénales\*. L'enjeu est tel que Sarepta therapeutics, AskBio et Généthon ont passé des accords avec le laboratoire propriétaire de la molécule afin de la développer comme traitement préalable aux thérapies géniques. Plus largement, repositionner un médicament permet un développement plus « rapide » des traitements car les effets indésirables et le devenir dans l'organisme sont connus. Ces analyses n'ont donc pas besoin d'être faites à nouveau ; un gain de temps et d'argent qui pourrait être salutaire notamment pour les maladies ultrarares qui peinent à intéresser les industriels. C'est dans cet esprit que travaillent Guillaume Canaud et **Laurent Guibaud**, radiologue à l'Hôpital femme-mère-enfant de Bron. « *Plutôt que de tester au hasard des médicaments, ce qui aboutit*



Les rencontres RARE réunissent les acteurs de la communauté maladies rares et offrent un espace de réflexion centré sur la recherche dans toutes les dimensions du parcours du patient.

© Fondation maladies rares

*rarement, nous identifions le mécanisme délétère induit par les mutations d'un gène, puis nous recherchons des molécules déjà développées en cancérologie qui agissent sur ce même mécanisme, explique le néphrologue. Nous venons ainsi d'évaluer avec succès chez des malades atteints d'une malformation artérioveineuse rare un traitement qui sera publié sous peu.* » Cibler un mécanisme biologique est aussi l'approche retenue par le consortium européen Dreams financé par Horizon Europe et coordonné par I-Stem, le laboratoire Inserm - Université d'Évry-Val d'Essonne -

\*Voir Magazine de l'Inserm n° 57, Grand angle, « Le sang. Soigner ses maladies et plus encore », p. 24-35

**Sébastien Lacroix-Desmazes** : unité 1138 Inserm/Université Paris Cité/Sorbonne Université, Centre de recherche des Cordeliers

**Federico Mingozzi** : unité 951 Inserm/Université d'Évry, Approches génétiques intégrées de découvertes thérapeutiques pour les maladies rares

**Laurent Guibaud** : Hôpital femme-mère-enfant, Bron

C. Léauté-Labrèze *et al. N Engl J Med*, 12 juin 2008 ; doi : 10.1056/NEJMc0708819

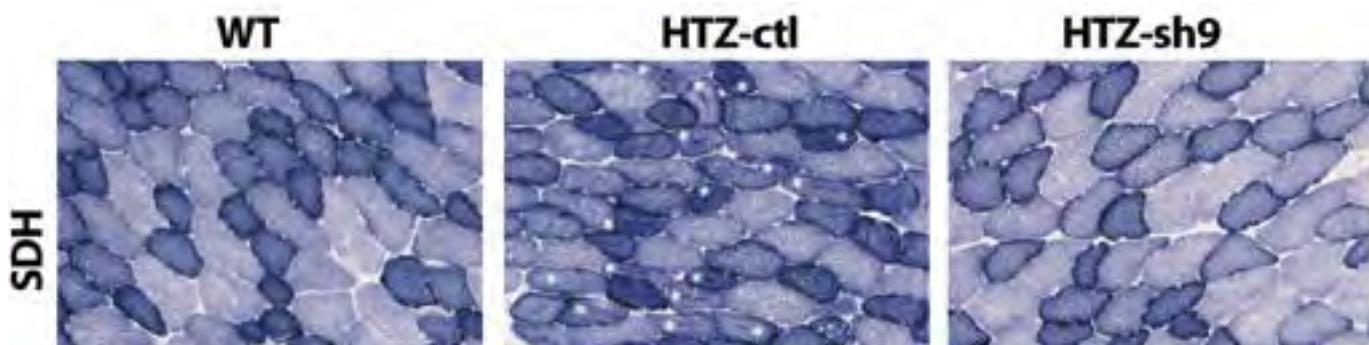
M. Bou-Jaoudeh *et al. Haematologica*, 1<sup>er</sup> mai 2023 ; doi : 10.3324/haematol.2022.281895

C. Leborgne *et al. Nat Med*, juillet 2020 ; doi : 10.1038/s41591-020-0911-7

Hansa Biopharma : hansabiopharma.com/our-pipeline-and-products/pipeline

Marquage des flux autophagiques dans des cellules musculaires traitées par un inducteur de l'autophagie (projet Dreams)

© Emilie Peltier pour I-Stem



➔ Marquage de muscles de souris saines (WT), malades (HTZ-ctl) et traitées (HTZ-sh9). Les astérisques indiquent les fibres présentant des accumulations centrales anormales, dans la myopathie centronucléaire dominante.

AFM-Téléthon spécialisé dans les cellules souches, et Kantify, une biotech axée sur le développement de médicaments grâce à l'intelligence artificielle. Très schématiquement, « 3 500 médicaments vont être testés sur les modèles cellulaires de cinq maladies neuromusculaires afin d'identifier ceux qui sont efficaces sur deux mécanismes biologiques communs. L'un des processus biologiques ciblé dans ce projet est l'autophagie. Dans Dreams, les chercheurs stimuleront pharmacologiquement ce mécanisme qui permet aux cellules d'éliminer et de recycler leurs constituants inutiles, défectueux ou toxiques. Une fois le criblage effectué, un algorithme "nourri" avec ces données nouvelles et celles connues de ces molécules et de ces pathologies prédira comment ces médicaments agissent sur telle ou telle maladie, explique **Xavier Nissan**, chercheur à I-Stem et responsable scientifique du projet. L'objectif est triple : trouver les médicaments les plus efficaces et qui ont le moins d'effets secondaires pour ces cinq maladies, identifier d'autres pathologies sur lesquelles ils pourraient agir, puis développer des molécules entièrement nouvelles. »

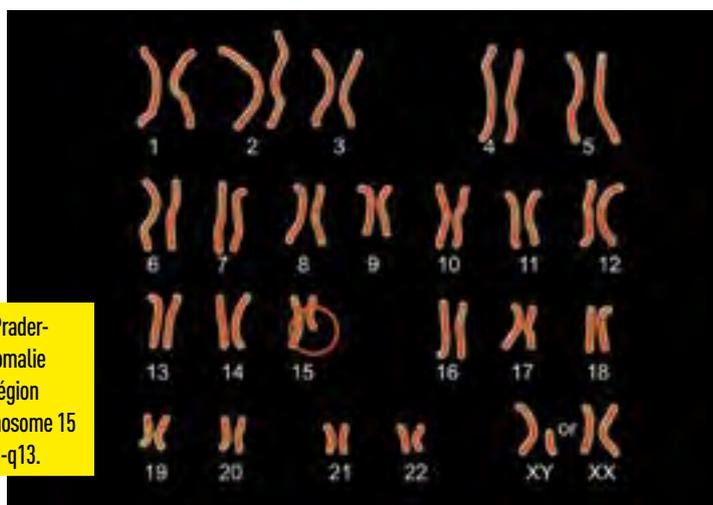
### Main dans la main avec les associations

Un autre défi consiste à développer de nouvelles approches de thérapie génique par exemple avec les petits ARN inter-

férents (siRNA pour *small interfering RNA*). « Ils peuvent réduire au silence uniquement les ARN issus de la copie mutée du gène, tout en épargnant ceux de la version normale, ce qui permet de préserver la synthèse de la protéine saine », explique **Marc Bitoun** du Centre de recherche en myologie. Une spécificité dont il a montré l'intérêt pour la myopathie centronucléaire dominante et que l'équipe étudie maintenant pour le syndrome PACS1 (*Phosphofurin acidic cluster sorting protein 1*) ou Schuurs-Hoeijmakers, une pathologie du neurodéveloppement. Un choix qui ne tient pas au

hasard. « Afin de proposer cette approche à d'autres maladies, nous avons contacté la Fondation maladies rares, qui nous a mis en relation avec l'association française Syndrome PACS1 Schuurs-Hoeijmakers, qui, de son côté, cherchait des équipes pour travailler sur sa pathologie, relate Marc Bitoun. Au-delà de l'enjeu scientifique, ce qui est très intéressant est que malgré la rareté du syndrome – 250 malades ont été diagnostiqués dans le monde –, la fondation américaine PACS1 a mis en place tout ce qu'il faut pour aller du laboratoire aux patients en soutenant des

« Un algorithme "nourri" avec ces données nouvelles et celles connues de ces molécules et de ces pathologies prédira comment ces médicaments agissent sur telle ou telle maladie »



➔ Le syndrome de Prader-Willi est dû à une anomalie génétique dans une région particulière du chromosome 15 appelée région 15q11-q13.

**Xavier Nissan** : unité 861 Inserm/Université d'Évry-Val d'Essonne/Genopole d'Évry, Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques

**Marc Bitoun** : unité 974 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche en myologie

S. Dudhal et al. *Mol Ther Nucleic Acids*, 13 août 2022 ; doi : 10.1016/j.omtn.2022.08.016

recherches pour comprendre les mécanismes altérés, développer des modèles animaux afin de tester des approches thérapeutiques et identifier des paramètres d'efficacité. C'est un modèle d'implication des malades, gage sans doute de la réussite future des recherches menées. »

Un constat mis en œuvre par le Programme commun européen sur les maladies rares (European joint programme on rare diseases), coordonné par l'Inserm, qui vise à créer un environnement favorable à la recherche et qui inclut justement des fondations et des associations de patients aux côtés des chercheurs, des agences de financement et des hôpitaux. Dans le même ordre d'idée, « dans le cadre du consortium européen de coordination et d'action de soutien à la recherche sur les maladies rares (Erica), Orphanet et l'ONG lyonnaise Mapi Research Trust ont construit avec les associations et les experts une base de données qui regroupe les mesures de résultats centrés sur le patient, indique Ana Rath. L'objectif est que les évaluations des traitements tiennent compte de ce qui impacte vraiment la vie des malades. »

« La recherche participative ouvre aussi la voie à l'exploration d'autres questions scientifiques y compris en sciences humaines et sociales longtemps sous-estimées malgré les réponses qu'elles apportent », estime Laura Benkemoun, conseillère recherche auprès des associations à la Fondation maladies rares. Par exemple, l'étude Coord-Prader a défini un dispositif qui vise à ce que les adultes atteints du syndrome de Prader-Willi aient un parcours de vie approprié. « Ce syndrome fait partie des handicaps rares car il présente des niveaux de complexité supplémentaires. En effet, il se traduit par une envie permanente de manger, une certaine lenteur et des difficultés à gérer les émotions qui se manifestent par des crises parfois violentes dirigées contre le malade ou les autres, à l'origine d'exclusion des structures de vie et/ou de travail des adultes, explique Marie-Chantal Hennerick, à l'initiative de l'étude et cor-



➔ Pour vivre le mieux possible avec une maladie rare, de nombreux patients s'appuient sur des groupes où ils rencontrent d'autres malades. Ces échanges peuvent aussi les aider à franchir le cap de la guérison et à devenir ainsi d'anciens malades.

respondante Île-de-France de l'association Prader-Willi France. Durant deux ans, 15 adultes ont bénéficié d'une coordination renforcée assurée par Sophie Alassimone de l'Équipe relais handicaps rares d'Île-de-France. Cela a montré que pour être acteurs de leur projet de vie, ces patients ont besoin de l'écoute d'un coordinateur formé à ce syndrome et qui a aussi apporté son soutien à la famille, aux professionnels de l'accompagnement et aux institutionnels. Au terme de la recherche, 10 jeunes étaient stabilisés, dont 8 étaient apaisés, et les 2 qui étaient en rupture de parcours de vie ne l'étaient plus. » Au vu de ces résultats, l'Agence régionale de santé Île-de-France pourrait inclure ce dispositif dans l'équipe support dédiée au syndrome qu'elle va financer.

### Penser l'accompagnement dans sa globalité

Par ailleurs, qui dit traitements, dit aussi parfois changement radical de vie. La recherche Revivre copilotée par **Élise Ricadat**, maîtresse de conférences en psychologie clinique, et **Céline Lefève**, professeure de philosophie de la médecine à l'Institut de la personne à Paris, s'intéresse aux difficultés psychosociales de certains adultes qui bénéficient de la

greffe de cellules souches du sang pour la drépanocytose ou de la trithérapie pour la mucoviscidose. « Nous avons été sollicités par Vaincre la Mucoviscidose, via la Fondation maladies rares, et par l'équipe d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis, qui avaient observé ce phénomène. En effet, la guérison "médicale" est certes souvent vécue comme une renaissance, mais le passage du statut de malade à celui d'ancien malade vient aussi

« La recherche participative ouvre aussi la voie à l'exploration d'autres questions scientifiques »

bouleverser l'identité et demande de se redéfinir, ce qui constitue une épreuve pour certains, explique la philosophe. Désormais, surgit une nouvelle logique du soin : la médecine doit accompagner des vies délivrées de la maladie, mais construites autour d'elle et fragilisées par elle. L'objectif de l'étude est de déterminer, avec les patients traités, les associations et les médecins, les besoins et les moyens pour construire des dispositifs et réseaux d'accompagnement global, spécifiques à chacune de ces maladies, où la médecine n'est pas le seul soin. »

Enfin, la recherche participative est aussi au cœur du réseau Vision (pour Initiative interdisciplinaire pour la santé de l'interface neuroérotinienne) coordonné par **Stéphane Chavanas**, du Centre de neuroimagerie de Toulouse, pour les

**Élise Ricadat** : unité 988 Inserm/CNRS/Université Paris Cité, Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale et société

**Céline Lefève** : université Paris Cité, laboratoire Sphère

**Stéphane Chavanas** : unité 1214 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Toulouse neuroimaging center

neuropathies optiques héréditaires, des maladies dégénératives de la rétine et du nerf optique. Cette approche multidisciplinaire vise à étudier toutes les composantes cliniques, psychosociologiques et biologiques par l'imagerie et la modélisation de la maladie. « *L'association Ouvrir les yeux et les malades sont partenaires à part entière du réseau car on a besoin de leurs connaissances pour coconstruire notre démarche scientifique*, explique le chercheur Inserm. *Eux seuls savent ce qu'ils voient et comment. Nous allons donc déterminer ensemble comment stimuler la vision pour les études d'imagerie cérébrale. De même, ils*

**« Il est important que les malades soient impliqués dans la recherche, le développement des traitements et même leur évaluation par les agences réglementaires »**

*apporteront leur expertise aux psychosociologues afin d'affiner les questionnaires pour comprendre le fardeau de la maladie et l'impact psychologique de la perte de la vision, en fonction de chaque malade, et donner aux médecins par exemple des clés pour l'annonce diagnostique.* » Une démarche soutenue bien sûr par Maryse Leleu, présidente d'Ouvrir les yeux. « *Il est important que les malades soient impliqués dans la recherche, le développement des*

*traitements et même leur évaluation par les agences réglementaires, souligne-t-elle. En la matière, nous avons dû nous battre pour que le médicament idébénone, qui a certes une efficacité variable selon les personnes, continue d'être remboursé. Il faut comprendre que passer de 1/50<sup>e</sup> d'acuité*

*visuelle à 1/20<sup>e</sup>, ça peut paraître de minuscule à un peu moins minuscule, mais ça change énormément le quotidien ! »*

Ces exemples illustrent le rôle indispensable qu'ont joué et que continuent à jouer les patients et leurs associations aux côtés des chercheurs et des médecins dans l'amélioration du diagnostic et des prises en charge, la disponibilité des premiers traitements, la multiplication des pistes thérapeutiques... De fait, les maladies rares sont enfin sorties de leur ornière. Néanmoins, on parle de plus de 6 000 pathologies dont le nombre augmente chaque année et dont la complexité ne se dément pas. D'autres innovations sont donc encore nécessaires pour répondre aux besoins de toutes. ■

#### ERRATUM

Une erreur s'est glissée dans la signature du Grand angle « Vieillessement : Et si on pouvait l'inverser ? » du numéro 58 du *Magazine de l'Inserm* (octobre 2023). Le Grand angle a en effet été réalisé par Kheira Bettayeb. Merci à elle pour ce travail !

⬇ Environ 1 000 personnes étaient réunies pour la marche des maladies rares organisée le 9 décembre 2023 à Paris à l'occasion du Téléthon.



Lucile André

Photos : Inserm/François Guénet

## TANGO THÉRAPIE

ENTREZ DANS  
LA DANSE

Et un, deux, trois et quatre... Dans ce numéro, on vous emmène danser le tango. Mais pas n'importe lequel : du tango thérapeutique. Direction le centre hospitalier gériatrique d'Albigny-sur-Saône, au nord de Lyon, où une vingtaine de résidents s'apprentent à entrer dans la danse, guidés par un accordéoniste et un danseur professionnel. « *Le tango est la danse qui se rapproche le plus de la marche naturelle* », nous explique d'emblée ce dernier. C'est pourquoi il est particulièrement adapté à un public âgé. Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, sa pratique régulière permet de réapprendre des gestes simples, mais oubliés : se balancer d'un pied sur l'autre, faire demi-tour, reculer... En plus d'améliorer la motricité, le tango thérapeutique stimule la mémoire, favorise le contact avec l'autre et augmente la qualité de vie globale. Autant d'effets positifs que l'équipe de recherche de **France Mourey** a pu démontrer, en mesurant les capacités des résidents avant et après trois mois d'ateliers de tango thérapeutique. Allez, faites votre plus beau port de tête, et laissez-vous guider par ce rythme venu d'Argentine !





**France Mourey** : unité 1093 Inserm/Université de Bourgogne, Cognition action et plasticité sensori-motrice (CAPS)

L. Bracco *et al.* *BMC Geriatrics*, 24 octobre 2023 ;  
doi : 10.1186/s12877-023-04342-x



**En guise d'échauffement, les résidents sont d'abord invités à chanter** « Le

plus beau tango du monde » de Tino Rossi. « *J'adore ! C'est que du bonheur* », s'exclame la résidente Mariane Le Cosquino.

**Le musicien Patrick Bullier les accompagne à l'accordéon.** Dès

les premières notes, certains se lèvent pour chanter. « *C'est le partage dans la musique, on arrive à créer des émotions comme ça.* »



« *Le tango thérapeutique aide à se reconnecter aux résidents, on les redécouvre. Pour certains d'entre eux, ça été une révélation* », nous confie Jaël Gelay, psychomotricienne (à droite).



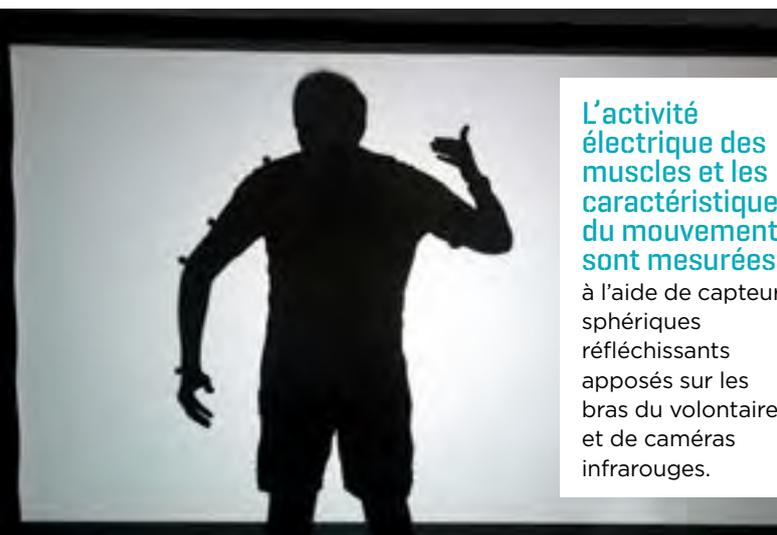
**Le tango est avant tout une danse qui invite au contact.** « On a des résidents qui ne regardaient plus personne, qui finissent par aller chercher l'autre pour danser », se félicite l'équipe de soignants, très investie.



**Ceux qui le veulent peuvent aussi taper la cadence avec des instruments de percussion.** Une manière de se réapproprier le sens du rythme. Au centre, Renaud Jamet, infirmier en pratique avancée, vient donner le tempo.



**C'est à Dijon que le volet recherche est réalisé.** Au cœur du laboratoire CAPS, on demande à des volontaires, comme Pascal Godon, de réaliser une série de mouvements qui sont enregistrés.

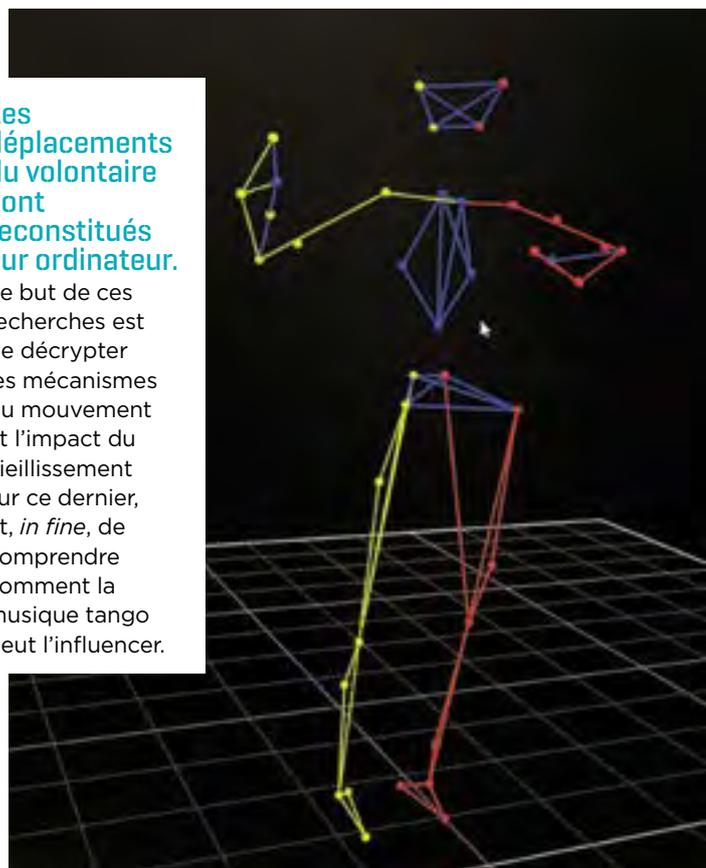


**L'activité électrique des muscles et les caractéristiques du mouvement sont mesurées**

à l'aide de capteurs sphériques réfléchissants apposés sur les bras du volontaire, et de caméras infrarouges.

**Les déplacements du volontaire sont reconstitués sur ordinateur.**

Le but de ces recherches est de décrypter les mécanismes du mouvement et l'impact du vieillissement sur ce dernier, et, *in fine*, de comprendre comment la musique tango peut l'influencer.



Près de quarante établissements pour personnes âgées ont adopté la thérapie par le tango : dans le cadre des maladies neurodégénératives, elle constitue une alternative ou un complément aux traitements pharmacologiques. ■

# MUCOVISCIDOSE

## L'espoir dans un champignon

**Genvade Therapeutics, spin-off de l'Inserm, travaille à un traitement à destination de patients atteints d'une mucoviscidose due à la mutation « Stop ». Un traitement novateur qui puise ses racines dans un champignon courant dans nos forêts.**

La mucoviscidose est une maladie génétique très fréquente qui touche 6 000 personnes en France, avec 200 naissances d'enfants atteints chaque année. Elle peut être induite par différentes mutations du gène qui permet la fabrication de la protéine CFTR, avec pour conséquence de rendre le mucus visqueux et collant. Ce dernier retient alors les microbes dans les bronches, ce qui génère des infections et une inflammation persistante qui porte atteinte aux poumons. Les malades respirent de plus en plus mal jusqu'à en décéder. Depuis une dizaine d'années, des traitements améliorent l'état général de 90 % des malades atteints de certaines mutations génétiques. Malheureusement, ils s'avèrent inefficaces sur les mutations dont souffrent les 10 % restant. Parmi celles-ci, les mutations appelées « Stop » parce qu'elles bloquent prématurément la synthèse de la protéine CFTR. Une spin-off de l'Inserm, Genvade Therapeutics, travaille toutefois sur une molécule, fabriquée par un champignon commun de nos forêts, le clitocybe inversé, qui pourrait corriger ses effets. Cette découverte, on la doit à **Fabrice Lejeune**, cofondateur de Genvade Therapeutics, qui n'est pourtant pas mycologue. Biologiste, il a réalisé sa thèse sur la régulation de l'épissage alternatif à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Illkirch. Son post-doctorat à



⬆ Le clitocybe inversé (*Paralepista inversa*) pourrait corriger certaines mutations génétiques responsables de la mucoviscidose.

l'université de Rochester dans l'État de New York porte sur le mécanisme génétique dit *nonsense-mediated mRNA decay* (NMD). Un gène permet de produire une protéine qui a une fonction précise. Lorsqu'il subit une mutation « Stop », la production de la protéine s'interrompt prématurément. « Le NMD est le mécanisme de surveillance qui empêche alors la production de la protéine tronquée. D'une façon générale, c'est un système qui protège les cellules des effets délétères d'une protéine incomplète. » Si le gène à l'origine de la protéine CFTR est atteint d'une mutation « Stop », le NMD empêche la production de celle-ci. Le gène est ainsi réduit au silence.

### Des mutations sous haute surveillance

Fabrice Lejeune rejoint l'Inserm en 2005 et intègre un laboratoire CNRS de l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier. « À la recherche d'inhibiteurs de NMD, nous en avons identifié un, NMDI1, qui a donné lieu à publication et à brevet », raconte le chercheur. En janvier 2008, il est lauréat d'un financement Avenir de l'Inserm. Il réunit une équipe à l'Institut Pasteur de Lille. Son objectif est de créer un système de criblage de molécules, où elles sont testées une par une, pour identifier de nouveaux inhibiteurs de NMD. « Nous en avons passé en revue plusieurs milliers et nous avons trouvé l'amlexanox, un agent anti-allergique », se souvient Fabrice Lejeune.

Un brevet est déposé avec l'Institut Pasteur, l'Université de Lille et l'Inserm et les résultats sont publiés en 2012. Non seulement, l'amlexanox inhibe le NMD mais il induit également une petite activité de translecture, un mécanisme qui permet à la production de la protéine d'arriver à son terme. Le biologiste poursuit : « La translecture est très intéressante dans le cadre d'approches thérapeutiques des maladies génétiques liées à une mutation "Stop", c'est pourquoi nous avons recherché d'autres molécules qui permettent une translecture plus efficace malgré le NMD, présent dans les cellules des patients. Une particularité par rapport à d'autres équipes dans le monde qui ne prenaient pas en compte la présence de NMD. Leurs molécules se sont donc avérées peu efficaces, voire inefficaces, lorsqu'elles ont été testées sur des cellules humaines. » En 2012, le programme Avenir arrive à son terme. Le chercheur intègre l'unité Mécanismes de la tumorigénèse et thérapies ciblées à Lille, où il poursuit ses recherches. « Grâce à un financement de 12 000 euros de la Fondation maladies rares, j'ai testé 20 000 extraits de plantes,

⚡ **Épissage alternatif.** Processus qui permet de produire plusieurs ARN messagers correspondant à des protéines distinctes à partir d'une séquence génomique unique

**Fabrice Lejeune :** unité 1277 Inserm/CNRS/Université de Lille/CHU de Lille, Hétérogénéité, plasticité et résistance des cancers aux thérapies, équipe Approches thérapeutiques moléculaires des maladies génétiques et du cancer

📄 S. Gonzalez-Hilarion et al. *Orphanet J Rare Dis.*, 31 août 2012 ; doi : 10.1186/1750-1172-7-58

de champignons et de micro-organismes marins de la chimiothèque nationale. Un seul extrait en provenance du Muséum national d'histoire naturelle avait une activité de correction de la mutation "Stop" extrêmement efficace. C'est l'extrait d'un champignon comestible appelé *Paralepista inversa*, ou *clitocybe inversé* », s'enthousiasme Fabrice Lejeune.

## Un champignon aux pouvoirs hallucinants

En 2013, il identifie les deux molécules de l'extrait responsables de l'activité de correction, dont la 2,6-diaminopurine (DAP), qui a une activité de translecture très efficace. L'idée de la création d'une entreprise pour développer un traitement germe. Le chercheur se rapproche de la SATT<sup>∴</sup> Lutech afin de bénéficier d'un programme de maturation. En 2016, il dépose un brevet sur le mode d'action de l'extrait de champignon et de la DAP sur des cellules de patients. Jusqu'en 2021, il teste la DAP sur des organoïdes<sup>∴</sup> de malades et sur des modèles de souris porteurs d'une mutation « Stop ». « Nos résultats affichaient des niveaux d'efficacité dans le cadre d'un traitement de la mucoviscidose largement au-dessus d'autres molécules qui étaient déjà en essai clinique. » En juillet 2021, il crée Genvade Therapeutics avec son épouse, biologiste expérimentée dans le développement de projets indus-

↓ Fabrice Lejeune crible 300 molécules du champignon à l'aide d'une pipette multicanaux.



© Inserm/François Guénet



© Inserm/François Guénet

↑ Fabrice Lejeune analyse l'expression de la protéine CFTR, défectueuse dans la mucoviscidose, sur des coupes de poumons et d'intestins de souris juvéniles.

triels, et une amie, spécialisée en gestion de licence, négociation et valorisation dans l'industrie pharmaceutique au Canada. Les résultats des effets de la DAP sont publiés dans la revue *Molecular Therapy* début 2023. Bpifrance<sup>∴</sup> leur accorde une bourse French Tech de 90 000 euros et l'association Vaincre la Mucoviscidose, un financement de 100 000 euros. « Il nous faut maintenant déterminer la forme pharmaceutique de la molécule pour les patients, indique Fabrice Lejeune. L'étape suivante sera de réaliser les tests de toxicité réglementaires. Cela nécessitera d'obtenir un financement, environ un million d'euros. » Si ces tests s'avèrent concluants, il faudra encore plusieurs millions d'euros pour produire la molécule aux normes réglementaires et lancer les essais cliniques. Le chercheur l'envisage à l'horizon de deux ans s'il obtient les financements.

### Pascal Nguyen

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

∴ **Organoïde**. Structure cellulaire cultivée in vitro mimant les fonctions d'un organe

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

↗ C. Leroy et al. *Mol Ther.*, 14 janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.ythe.2023.01.014

## RETOUR SUR...

# Hemerion lance son essai clinique

Lorsque nous avons rencontré Maximilien Vermandel et Clément Dupont, deux des cinq fondateurs de Hemerion Therapeutics, en février 2021, la *spin-off* était en recherche de financements pour débiter la phase industrielle et réglementaire de son traitement du glioblastome, tumeur cérébrale très agressive. Ce traitement intervient pendant la chirurgie, juste après l'ablation de la tumeur, pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles qui provoquent des récurrences. La solution thérapeutique combine un médicament photosensible et un procédé d'illumination qui permettent de détruire sélectivement ces cellules. Depuis notre visite, l'entreprise a réussi à lever des fonds. Suffisamment pour annoncer le lancement de son essai clinique aux États-Unis fin 2023, la FDA ayant donné son accord en juillet dernier.

\* voir S&S n° 49, *Entreprendre* « Des cellules tumorales détruites au laser », p. 40-41

**Maximilien Vermandel, Clément Dupont** : unité 1189 Inserm/Université de Lille/CHU de Lille, Thérapies assistées par lasers et immunothérapies pour l'oncologie (OncoThAI)

# Jeux olympiques Faut-il craindre le risque sanitaire ?

*Doit-on redouter les prochains Jeux olympiques et paralympiques sur le plan sanitaire ? La question mérite d'être posée. Du 26 juillet au 8 septembre 2024, l'organisation de cet événement en France attirera jusqu'à 15 millions de visiteurs en plus des milliers d'athlètes, de volontaires ou encore de journalistes... Des zones de très forte affluence sont prévues : les sites olympiques mais aussi le lieu de la cérémonie d'ouverture, les fan zones un peu partout en France, le club de France à la Villette à Paris... Autre facteur à prendre en compte, de nombreux visiteurs viendront de l'étranger. Ils en profiteront pour concilier Jeux et tourisme, et pourront potentiellement importer des maladies de zones endémiques et favoriser leur dispersion. Plusieurs types de risques sanitaires sont donc envisagés, notamment la canicule et le risque infectieux. Autorités de santé et acteurs de la surveillance et des soins se préparent à toutes les éventualités.*

Propos recueillis par Aude Rambaud

**Marie Bâville**

sous-directrice de la veille et de la sécurité sanitaire à la direction générale de la Santé



© DGS

**NON  
MAIS...**

**Les risques susceptibles de survenir lors des Jeux olympiques ont été recensés et hiérarchisés dans le cadre d'une analyse réalisée par l'ensemble des acteurs nationaux.**

Sur le plan sanitaire nous anticipons notamment une possible canicule à cette période de l'année ainsi que la diffusion d'agents infectieux au regard des flux touristiques attendus. Les risques infectieux les plus probables sont les intoxications alimentaires collectives compte tenu des regroupements et des consommations sur place, les maladies transmises par les moustiques (dengue, Zika, chikungunya), les infections respiratoires aiguës dont la Covid-19 et les maladies à surveillance obligatoire comme les méningites, la rougeole, la diphtérie. À ce jour il n'y a toutefois pas de motif d'inquiétude ni de signe d'alerte particulier. Néanmoins, nous restons prudents et nous nous organisons pour parer à toutes les éventualités car le brassage de milliers d'individus pourrait favoriser les transmissions. Nos outils de surveillance permettent de suivre de façon rapprochée l'état sanitaire de la population et de détecter d'éventuels signaux faibles. En outre, la direction générale de la Santé prépare, en lien avec les agences sanitaires et les acteurs territoriaux, les dispositifs et moyens de réponse pour faire face à toutes les situations sanitaires exceptionnelles. De très nombreux scénarios sont anticipés. En cas de menace, l'objectif sera d'informer rapidement le grand public sur les mesures de protection éventuelles à prendre et d'organiser la montée en puissance du système de santé et l'orientation des patients vers les filières de prise en charge adaptées. La sécurité sanitaire constitue un enjeu majeur pour les Jeux olympiques.

### Dominique Costagliola

directrice de recherche émérite  
Inserm à l'institut Pierre-Louis  
d'épidémiologie et de santé  
publique, Grand Prix  
Inserm 2020



©Inserm/Françoise Gaiénet

### Pierre-Yves Boëlle

directeur de recherche  
Inserm à l'institut Pierre-Louis  
d'épidémiologie et de santé  
publique



©Inserm/Françoise Gaiénet

## OUI MAIS...

**Parmi les risques infectieux, il y a ceux liés à la santé sexuelle.** Or, des millions de personnes sont attendues pour cette manifestation sportive mais aussi festive. Il n'est pas exclu que dans ce contexte d'échanges, il y ait davantage de rapports sexuels improvisés et non protégés. Ce risque est difficile à évaluer car nous ne connaissons pas précisément le profil des visiteurs lors de cet événement. Il semble que le public sera majoritairement familial mais il y aura aussi certainement un grand nombre de personnes qui seront là pour se retrouver et faire la fête. Et si les risques d'infection au VIH concernent davantage les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes, la surveillance effectuée par Santé publique France montre que les autres populations ne sont pas épargnées. Il y a en outre les infections bactériennes à *Chlamydia trachomatis* et à gonocoque, ou encore la syphilis. Le risque infectieux en cas de rapports non protégés peut donc concerner tout le monde. **Sur le terrain, il faudra se préparer à l'éventualité d'une augmentation des situations d'urgence pour des prescriptions de traitement post-exposition contre le VIH ou de dépistages d'infections sexuellement transmissibles.** Cela impactera les services d'urgence. Or, on sait qu'ils rencontrent régulièrement des difficultés organisationnelles l'été. Il y a aussi heureusement les centres de santé sexuelle et les Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles et des hépatites virales (CeGIDD). Toutefois, il serait utile de prévoir pendant cette période une communication accrue sur le traitement post-exposition contre le VIH et de faciliter l'accès gratuit aux préservatifs.

## NON MAIS...

**Un risque de flambée épidémique paraît peu probable lors des Jeux olympiques.**

L'été est peu propice aux épidémies virales et la population française, qui représentera l'essentiel des spectateurs, possède globalement une bonne couverture vaccinale contre les maladies usuelles. La possibilité de résurgence de virus de type variole du singe ne peut cependant pas être écartée. Pour cela, le travail des autorités sanitaires consistera à accentuer la surveillance pendant la durée des Jeux dans le but de détecter un signal à bas bruit, c'est-à-dire des cas d'infections peu nombreux mais susceptibles d'annoncer un foyer infectieux, afin d'intervenir rapidement. **Plusieurs systèmes de surveillance seront mis à contribution dont le réseau Sentinelles que nous coordonnons, qui collecte des données auprès des médecins généralistes pour une dizaine de maladies de type infections respiratoires aiguës, diarrhées aiguës...** Nous aurons la possibilité de concentrer l'analyse des données sur les sites où se déroulent les Jeux et de fournir des résultats plus réguliers qu'à l'accoutumée. Cela permettra de faire ressortir d'éventuelles altérations du signal. Nous l'avons fait pendant la Coupe du monde de football en 1998 sans cependant constater quoi que ce soit d'anormal. Il y a d'autres réseaux de cliniciens ou encore de laboratoires d'analyse, par exemple pour suivre les maladies vectorielles, les méningites, les infections sexuellement transmissibles bactériennes... Une vigilance accrue devra être portée sur l'activité des centres d'urgence ou des structures comme SOS médecins, qui sont les plus à même de voir des cas de maladies infectieuses sévères d'évolution rapide.

## CURSUS MÉDECINE-SCIENCES

# L'École de l'Inserm à 20 ans

**Les filières médecine-sciences offrent à des étudiants en médecine, en pharmacie ou en odontologie une formation précoce et pluridisciplinaire à la recherche. Grâce au soutien financier de la fondation Bettencourt-Schueller, l'École de l'Inserm Liliane-Bettencourt propose depuis 2003 un tel cursus au niveau national. Retour sur ce dispositif avec deux anciens lauréats, Céline Greco et Thomas Bienvenu.**

**Pourquoi avoir choisi un double cursus ?**

**Céline Greco :** Je suis entrée en faculté de médecine avec la volonté de faire aussi de la recherche, mais aucune filière n'existait. Par chance, l'École de l'Inserm a ouvert pour ma deuxième année et j'ai pu m'engager dans un double cursus. Le soutien de la fondation Bettencourt-Schueller m'a permis ensuite de reprendre mes études de médecine après la thèse de sciences, et même de financer mes projets de recherche.

**Thomas Bienvenu :** Pour ma part, j'ai eu un coup de foudre pour la recherche lors d'un stage en laboratoire à la fin de ma première année de médecine. J'ai découvert l'existence de l'École de l'Inserm, encore confidentielle, et l'ai intégrée dès la rentrée suivante, en 2005. Ce cursus nécessite un engagement fort sur 15 à 20 ans, mais j'étais déterminé.

**Quelles ont été les répercussions sur votre carrière ?**

**C. G. :** Je pense que je suis devenue un meilleur médecin ! En l'absence de traitement pour un patient, j'explore la littérature et contacte des chercheurs à l'étranger pour trouver comment améliorer les thérapies disponibles ou accéder à des solutions innovantes. Une approche qui m'a conduit à déposer de nombreux

brevets thérapeutiques. Quand j'évoque mes projets auprès de chercheurs, ils sont d'emblée intéressés car leurs travaux seront assez vite appliqués en clinique.

**T. B. :** Moi aussi, je parle autant le langage des médecins que celui des chercheurs. Je peux donc mener des projets de recherche pour vérifier chez l'humain les résultats que j'ai obtenus sur la souris. Depuis que j'ai eu un poste de chef de clinique-assistant avec un temps de recherche protégé, je suis sollicité pour des travaux à l'interface des deux métiers et par des groupes de réflexion, l'occasion de partages extrêmement enrichissants.

**Et sur le plan humain, qu'en avez-vous retiré ?**

**C. G. :** Il y a une véritable émulation qui me passionne et qui fait émerger de nouvelles pistes de traitement ! Un jour, j'ai entendu dans un congrès un chercheur parler des nanoparticules qu'il avait mises au point. Je l'ai invité à l'hôpital pour lui proposer de réfléchir à leur utilisation à visée antalgique. Nous avons réuni quatre équipes autour d'un projet dans lequel chacune à son rôle : mise au point du médicament, test in vitro, puis chez l'animal et en clinique.

**T. B. :** L'École de l'Inserm Liliane-Bettencourt a constitué pour moi une aventure incroyable, source de rencontres avec des personnes captivantes de tous horizons. La double filière a une dimension familiale : les élèves, issus de toutes les facultés de médecine, se connaissent et nouent des liens durables. L'esprit visionnaire des deux fondateurs de l'école, Jean-Claude Chottard et Philippe Ascher, plane au-dessus de nous !

**Que conseilleriez-vous aux étudiants désireux de se lancer ?**

**C. G. :** Réaliser une thèse de sciences dans un domaine sans lien avec sa spécialité

© Brigitte de Lécluse



**Céline Greco**

unité 1310 Inserm/Université Paris-Saclay,  
Modèles de cellules souches malignes :  
applications thérapeutiques

**Thomas Bienvenu**

unité 1215 Inserm/Université de  
Bordeaux, Neurocentre  
Magendie

© A. Rodriguez/Neurocampus Bordeaux



médicale ne bloque aucune porte : les bifurcations, toujours possibles, sont source d'enrichissement. Et face aux contraintes de service, l'organisation reste le maître-mot.

**T. B. :** C'est un parcours exigeant, qui vaut le coup. Quelle que soit l'issue, cette ouverture à la recherche et ce compagnonnage permettent de préciser ses envies et, qui sait, de faire de grandes découvertes !

**Propos recueillis par Annie Metais**

**En savoir plus :**

[inserm.fr/nous-connaître/  
école-de-linserm-liliane-bettencourt](http://inserm.fr/nous-connaître/école-de-linserm-liliane-bettencourt)

[inserm.fr/cursus-medsci/  
le-reseau-national-des-filières-médecine-sciences](http://inserm.fr/cursus-medsci/)

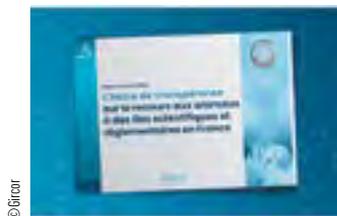
## Recours aux animaux à des fins scientifiques

### Parution du rapport annuel de la Charte de transparence

Le rapport annuel de la Charte de transparence sur le recours aux animaux à des fins scientifiques et réglementaires en France vient de paraître. Publié par le Gircor (Groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche), il analyse l'action des signataires de la charte, dont l'Inserm, pour une communication ouverte et

transparente auprès du grand public et des médias.

**Lire le rapport :**  
[gircor.fr](http://gircor.fr)



©Gircor

## POLITIQUE DE RECHERCHE

### Un nouveau Conseil présidentiel de la science

Annoncé par le président de la République française Emmanuel Macron le 7 décembre 2023, le Conseil présidentiel de la science composé de douze scientifiques représentant toutes les disciplines a pour enjeu de faire le lien entre l'exécutif et le monde de la recherche. À l'instar du conseil scientifique qui avait accompagné le gouvernement durant la crise de la Covid-19 en 2020, ce nouveau conseil permanent aura pour but de « *mettre pleinement la science au cœur de nos décisions* ». Avec une « *liberté de parole et méthode* », il se réunira « *au moins une fois par trimestre* » et aura pour missions d'aider le chef de l'État à « *voir les émergences qu'il nous faut commencer à penser, alerter sur les dysfonctionnements, essayer de bâtir des projets nouveaux et aller vers des projets de rupture indépendamment des politiques publiques* ». Cette annonce fait suite au rapport Gillet, remis à la ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche en juin dernier. Ce conseil compte trois chercheurs et chercheuses Inserm ou liés à l'Institut : Aude Bernheim, chercheuse Inserm en microbiologie à Paris (unité Inserm 1284), Fabrice André, oncologue à Gustave-Roussy (unité Inserm 981), et l'ophtalmologiste José-Alain Sahel, chercheur, fondateur de l'Institut de la vision (unité Inserm 968) et Prix Opecst-Inserm 2015.



©Rephael Lafigne/P001-REA

## PROGRAMME DE RECHERCHE

### Bioproduction et biothérapies

Le programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes, un des piliers de la stratégie d'accélération du même nom pilotée par l'Agence de l'innovation en santé dans le cadre de France 2030, a été officiellement lancé le 21 décembre dernier, au sein du laboratoire Recherche translationnelle en thérapie génique, en présence de la direction générale de l'Inserm et du CEA. Porté conjointement par les deux organismes, ce PEPR est doté d'une enveloppe de 80 millions d'euros sur 7 ans pour faire progresser la recherche dans le domaine des biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes et créer des technologies de rupture d'ici 5 à 10 ans. « *Les biothérapies sont aujourd'hui un atout incontournable pour développer des thérapies innovantes et aboutir à une offre de soin toujours plus personnalisée*, a indiqué Didier Samuel, PDG de l'Inserm. *Nous sommes heureux du renforcement de notre collaboration avec le CEA à travers le pilotage conjoint de ce programme national d'envergure qui vise non seulement à optimiser des techniques déjà existantes en biothérapie mais aussi à faire émerger des technologies de rupture dans ce domaine, dans l'optique d'obtenir de véritables avancées pour les patients.* »

**Plus d'informations :**  
[france2030.gouv.fr](http://france2030.gouv.fr)



©Pressmaster / Adobe Stock

### Handicap L'Inserm s'engage

Une convention entre l'Inserm et le Fonds pour l'insertion des personnes handicapées dans la fonction publique (FIPHFP) a été signée le 16 novembre dernier. Elle a pour ambition de développer, de consolider et de structurer la politique de l'Institut en matière de handicap. Six axes d'action sont définis,

dont l'accessibilité numérique pour laquelle l'Inserm s'est doté d'un référent. Des webinaires, l'un dédié au handicap invisible, l'autre à l'accessibilité numérique, ont contribué à la formation des personnels de l'Institut sur ces thématiques. Grâce à sa politique inclusive et engagée, l'Inserm souhaite continuer à favoriser l'emploi des personnes en situation de handicap.

**Rubrique réalisée par**  
**Marie-Charlotte Ferran**

## LIVRE

# LES CELLULES BUISSONNIÈRES



septembre 2023, Premier Parallèle, 192 p., 19 €

**La journaliste scientifique Lise Barnéoud publiait en septembre dernier *Les cellules buissonnières*. *L'enfant dont la mère n'était pas née et autres folles histoires du microchimérisme*, une enquête palpitante, aux confins entre biologie, philosophie et sociologie. Nathalie Lambert, spécialiste du microchimérisme à Marseille, éclaire cette notion et l'état des lieux des connaissances que dresse la journaliste.**



**Nathalie Lambert**

unité 1097 Inserm/  
Aix-Marseille Université,  
Arthrites auto-immunes

### Quel rapport entre la chimère mythologique et le concept biologique de microchimérisme ?

**Nathalie Lambert :** Cet animal fabuleux représente bien notre organisme, en partie constitué de cellules qui ne nous appartiennent pas, c'est-à-dire dont l'ADN diffère du nôtre. Ces cellules étrangères représentent cependant moins de 0,1 % de l'ensemble de nos cellules, d'où le préfixe « micro ». Nous héritons tous lors de notre séjour *in utero* de cellules maternelles et, en tant que fœtus, quelques-unes de nos cellules migrent dans la circulation sanguine de notre mère. Une femme qui a au moins une grossesse peut donc, en plus des cellules maternelles, recevoir des cellules de ses enfants, nés ou non, et retransmettre celles acquises de sa mère à ses enfants. Enfin, les cellules

des aînés présentes dans le sang maternel peuvent aussi se retrouver chez les cadets. Les cellules souches microchimériques restent en dormance jusqu'à ce qu'un signal les fasse migrer et se différencier en cellules du sang, de la thyroïde, du pancréas, du cœur, et même en neurones ! Nous les conservons toute la vie.

### Cette découverte vertigineuse bouleverse-t-elle les fondements de la biologie cellulaire ?

**N. L. :** Tout à fait ! Le microchimérisme permet de mieux comprendre comment l'organisme maternel tolère ce corps étranger qu'est le fœtus, et inversement. Les cellules fœtales qui traversent le placenta se rendent dans le thymus maternel, la glande de l'immunité, tandis que des cellules maternelles migrent dans les ganglions lymphatiques du fœtus. Grâce à ces signaux de reconnaissance, les deux organismes apprennent à s'accepter, brouillant la frontière entre « soi » et « non-soi ». Autre dogme qui vole en éclat : l'hérédité génétique, selon laquelle nous recevons la moitié de nos chromosomes de notre mère et l'autre de notre père. Le microchimérisme dévoile un héritage inversé – à rebours du temps –, voire parfois horizontal – à l'intérieur d'une fratrie.

### Quelles sont les conséquences sur notre santé ?

**N. L. :** Les cellules chimériques jouent un rôle très important, même à dose infinitésimale. Au départ bénéfiques, elles facilitent les greffes d'organe au sein d'une

famille, même lorsque les groupes sanguins ne sont a priori pas compatibles. En cas d'inflammation, elles sont capables de voler au secours de l'organe endommagé chez leur hôte. Mais lorsqu'elles prennent trop de place en cas de lésion étendue, elles pourraient engendrer une réaction dite « auto-immune », qui n'est pas en réalité une attaque contre « soi » mais contre « l'autre ». Le microchimérisme pourrait aussi avoir un rôle dans les cancers, les maladies neurodégénératives...

### La synthèse de Lise Barnéoud vous ouvre-t-elle de nouvelles perspectives ?

**N. L. :** Depuis longtemps, je n'envisage plus le patient de manière isolée mais l'étudie sur trois générations, d'autant plus que je travaille sur des maladies auto-immunes, qui concernent à 80 % des femmes. L'essai de Lise Barnéoud, parfaitement vulgarisé mais jamais simplificateur, m'a donné envie d'explorer davantage le rôle du placenta, fascinant exemple de coopération mère-enfant, de la peau, type cellulaire qui concentre le plus de cellules chimériques, mais aussi de la jumeauté, source de chimérisme. La réflexion pluridisciplinaire que mène la journaliste interroge en outre sur l'identité et la notion d'écosystème : à l'échelle de l'évolution, le microchimérisme, pourrait favoriser la lactation et l'attachement et être à l'origine de la survie du groupe !

**Propos recueillis par Annie Metais**



## ÉVÈNEMENT

### SEMAINE DU CERVEAU

La Semaine du cerveau, ce sont sept jours pour découvrir cet organe et les avancées en neurosciences. Au programme : conférences, ateliers, expos, projections et rencontres avec des acteurs de la recherche. Cette manifestation est organisée simultanément dans une centaine de pays et plus de 120 villes en France sous la houlette de la Société des neurosciences.

À noter cette année à Paris, deux soirées en présence de chercheurs Inserm :

- le 12 mars à 19 h : soirée jeux et quiz sur le thème des sens au *Dernier bar avant la fin du monde* avec Clara Dussaux, chercheuse

Inserm de l'Institut de l'audition, et Dollyane Muret, chercheuse Inserm de l'unité Neurodiderot ;

- le 13 mars à 19 h, soirée « Le cerveau : entre neurones et légendes » à *Ground Control*. L'Inserm se plongera dans la filmographie de Leonardo DiCaprio pour explorer et révéler les mécanismes du rêve, de la mémoire émotionnelle et de la créativité cérébrale. Au programme, des mini-conférences animées par des chercheuses et chercheurs, des quiz interactifs et une fresque collective pour donner forme à ses rêves les plus fous !

11-17 mars 2024  
120 villes en France et 100 pays du monde  
Programme :  
> [semaineducerveau.fr](http://semaineducerveau.fr)

## À VOS AGENDAS

### NEUROPLANÈTE

Rendez-vous pour la 9<sup>e</sup> édition de Neuroplanète, l'événement sur le cerveau et les neurosciences organisé par *Le Point* à Nice et dont l'Inserm est partenaire. Les neuroscientifiques se passionnent depuis fort longtemps pour nos différents sens : ils comprennent chaque jour un peu mieux leurs mécanismes et leurs interrelations ainsi que les causes de leurs déficits. La technologie permet aujourd'hui parfois de corriger ces derniers et les promesses pour l'avenir sont immenses ! Retrouvez de nombreux chercheurs, dont Lionel Naccache, de l'Institut du cerveau à Paris, Benjamin Morillon, chercheur Inserm à l'Institut de neurosciences des systèmes à Marseille, et Serge Picaud, chercheur Inserm et directeur de l'Institut de la vision à Paris.



© Neuroplanète

15 - 16 mars 2024

Centre universitaire méditerranéen, Nice

Programme :

> [evenements.lepoint.fr/neuroplanete](http://evenements.lepoint.fr/neuroplanete)

## FESTIVAL

### LA SCIENCE SE LIVRE

La 28<sup>e</sup> édition du festival La science se livre, initié par le département des Hauts-de-Seine, met à l'honneur le sport et l'activité physique à l'approche des Jeux olympiques et paralympiques 2024. Cent cinquante rendez-vous scientifiques seront donnés : ateliers interactifs, rencontres, visites, spectacles, expositions, projections de films... Retrouvez notamment, le

3 février 2024 à 18 h, à la médiathèque de Fontenay-aux-Roses, le chercheur Nicolas Vignier du Centre de recherche en myologie à Paris, qui animera une conférence intitulée « Les secrets de la contraction musculaire ».

20 janvier - 11 février 2024

Département des Hauts-de-Seine  
Programme complet :

> [hauts-de-seine.fr/lascienceselivre](http://hauts-de-seine.fr/lascienceselivre)



## CINÉ-DÉBAT

### LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS THE FATHER

Le film *The Father* de Florian Zeller raconte la trajectoire intérieure d'un homme de 81 ans, Anthony, dont la réalité se brise peu à peu sous nos yeux. Mais c'est aussi l'histoire d'Anne, sa fille, qui tente de l'accompagner dans un labyrinthe de questions sans réponses. Dans le cadre d'un partenariat avec les cinémas MK2, l'Inserm et le CNRS proposent un ciné-débat avec des chercheurs à l'issue de la projection.

26 février à 20 h

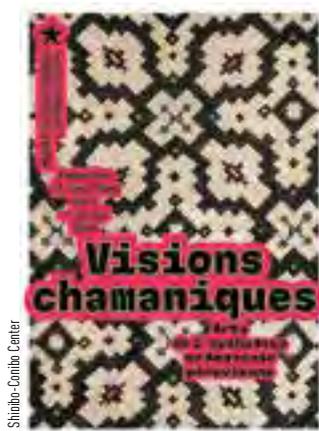
MK2 Bibliothèque, Paris 13<sup>e</sup>



© Szalapszany/Akiba Stock

## EXPOSITION VISIONS CHAMANIKES

L'ayahuasca occupe une place centrale dans la vie des sociétés d'Amazonie occidentale. De l'émergence d'un art visionnaire autochtone aux contrecultures occidentales, l'exposition *Visions chamaniques. Arts de l'ayahuasca en Amazonie péruvienne* au musée du quai Branly, illustre la diversité des représentations des « visions » induites par ce breuvage hallucinogène. Conçu sous la houlette de David Dupuis, anthropologue et chargé de recherche à l'Inserm, assisté par Élise Grandgeorge, doctorante en histoire de l'art contemporain, cet événement permet de « vivre » une des expériences psychédéliques les plus puissantes au monde !



© The Shipibo-Konibo Center

« Une exposition sur une drogue ? » : telle a été la première interrogation d'Akram, élève de 3<sup>e</sup> en stage d'observation à l'Inserm, qui a eu l'occasion de visiter l'exposition, pour le moins déroutante, du Quai-Branly ! Car l'« ayahuasca », qui désigne à la fois une liane et la décoction aux propriétés psychotropes dont elle est l'ingrédient principal, est bien plus qu'une « drogue ». Il se révèle non seulement un vecteur d'inspiration artistique, mais aussi une pratique thérapeutique, de lutte politique, de développement personnel... et ce depuis le Moyen Âge. La première partie du parcours met à l'honneur les représentations artistiques historiques et

contemporaines inspirées par les visions produites par l'ayahuasca chez les Shipibo-Konibo, un peuple d'Amazonie péruvienne. On y découvre un art raffiné composé de rythmes graphiques et géométriques – les kené –, qu'ils représentent sur des textiles, des poteries, des sculptures...

Le visiteur découvre ensuite l'art de la *Beat Generation*, pictural mais aussi littéraire (avec notamment les récits de voyage d'Allen Ginsberg), et ses œuvres « trippantes », traduction des visions chamaniques dans la création occidentale américaine des années 1960, à l'origine d'une forme de « tourisme psychotropique » toujours d'actualité. Une section est aussi consacrée à l'étude de l'ayahuasca par les scientifiques qui ont découvert l'action combinée de la liane et de différents végétaux contenant de la diméthyltryptamine (DMT) comme source des effets psychotropes du breuvage. Ces molécules, qui permettent une certaine plasticité cérébrale, pourraient préserver la

mémoire et la capacité d'apprentissage mises à mal dans les maladies neurodégénératives et la dépression. Cependant, l'ayahuasca reste aujourd'hui encore un mystère et la recherche continue à s'y intéresser\*. Mais le « clou » de l'exposition réside dans l'œuvre de réalité virtuelle créée par le cinéaste français Jan Kounen, qui plonge le visiteur dans une forme de transe directement inspirée du rituel. Guidé par le chant d'un guérisseur traditionnel shipibo, le visiteur se retrouve plongé dans une expérience hallucinatoire de 18 minutes. Un voyage très apprécié par le jeune Akram et qu'il n'aurait jamais imaginé vivre... lors d'un stage « dans un institut aussi sérieux que l'Inserm ! »

**Marie-Charlotte Ferran**

\* Voir *Le magazine de l'Inserm* n° 52, C'est notre santé « Santé mentale. Thérapies psychédéliques : une panacée ? » p. 12-13

À partir de 14 ans  
Jusqu'au 26 mai 2024, tous les jours sauf le lundi de 10 h 30 à 19 h et jusqu'à 22 h le jeudi  
Musée du quai Branly - Jacques-Chirac, Paris 7<sup>e</sup>

**Réservation et infos pratiques :**  
[quaiبرانلي.fr](http://quaiبرانلي.fr)



➔ Robert Venosa, *Ayahuasca Dream (Rêve d'ayahuasca)*, 1994, huile sur toile

➔ Jarre du Pérou en terre cuite peinte ornée de kené

© Photo Pauline Guyon, Musée du quai Branly - Jacques Chirac



## EXPOSITION



© Pierre-Jérôme Adjedj

### POSER POUR LA LIBERTÉ/STANDING FOR FREEDOM

Cette exposition est le résultat du projet photographique Restricta (Regards sur les exils scientifiques contraints d'hier et d'aujourd'hui), initié en 2018 par l'universitaire Pascale Laborier avec Pierre-Jérôme Adjedj, photographe français installé à Berlin, avec le soutien du programme PAUSE, dont l'Inserm est partenaire, et de l'Open Society Foundation. En trois ans, 51 portraits de chercheurs et scientifiques en exil, mais aussi d'accueillants, ont été réalisés. Quinze d'entre eux figurent dans l'exposition, dont le parcours est scandé en quatre thèmes autour de l'exil. La majorité des autres portraits est visible dans une vidéo dans l'exposition.

**Plus d'informations :**  
> [poserpourlaliberte.fr](http://poserpourlaliberte.fr)

## PODCAST

### EN TOUSTES CONSCIENCE

L'IRD s'associe à Radio campus Montpellier et à l'association Femmes & sciences pour un projet de podcasts qui vise à mettre en lumière les violences sexistes et sexuelles dans le monde de la recherche. Retrouvez notamment une émission consacrée au plafond de verre, à l'effet Matilda et à la recherche de financement avec

Florence Apparailly, chercheuse Inserm à Montpellier et représentante de Femmes & sciences.



© IRD

### Écouter la série :

> [radiocampusmontpellier.fr/en-toustes-conscience](http://radiocampusmontpellier.fr/en-toustes-conscience)

## PROJET

### LE PIOLET DE VERRE

Fabienne Sicot-Personnic est la première personne au monde à gravir l'Everest avec un double handicap. Cette infirmière montpelliéraine, atteinte de spondylarthrite ankylosante et de la maladie des os de verre, a choisi de reverser l'ensemble des fonds récoltés pour son exploit à l'Inserm. Un parcours inspirant à suivre sur les réseaux sociaux #lepioletdeverre.



© Mingmar Tamang

## ÉVÈNEMENT

### JOURNÉE INTERNATIONALE DES FEMMES ET DES FILLES DE SCIENCES

La Journée internationale des femmes et des filles de science, célébrée chaque année le 11 février, a été adoptée par l'Assemblée générale des Nations unies afin de promouvoir l'accès et la participation pleine et équitable des femmes et des filles à la science. Cette journée permet de rappeler que celles-ci jouent un rôle essentiel dans la communauté scientifique et technologique et que leur participation doit être renforcée. Découvrez, sur le site de l'Unesco, de nombreuses ressources en français sur cette thématique.

> [unesco.org/fr/days/women-girls-science](http://unesco.org/fr/days/women-girls-science)

## PODCAST

### AU VILLAGE ALZHEIMER, À LA RECHERCHE DE LA MÉMOIRE PERDUE

Le magazine de l'Inserm avait consacré, en janvier 2022, un reportage sur le village

expérimental créé dans les Landes pour les malades d'Alzheimer. Dans ce cadre qui se veut le plus proche possible d'un « vrai » village et où les soignants ne portent pas de blouse blanche, des patients vivent de manière autonome tandis que des chercheurs de l'Inserm étudient leur évolution et leur rapport au monde. L'émission « Interception » propose un émouvant reportage sonore en immersion dans ce lieu.



© Inserm/François Guénet

**Écouter le podcast :**  
> [radiofrance.fr](http://radiofrance.fr)

### Relire le reportage :

*Magazine de l'Inserm* n° 52, Reportage « Alzheimer : À la découverte d'un village expérimental », p. 36-39

## PAROLES DE CHERCHEURS

### JULIEN DIANA

Dans le dernier épisode de la série « Paroles de chercheurs », découvrez Julien Diana, directeur de recherche à l'Inserm (unité 1151 inserm/CNRS /Université Paris Cité). Depuis une décennie, il dirige une équipe dédiée à la recherche sur le diabète auto-immun, une pathologie chronique qui affecte principalement les enfants.

### À voir sur :

> la chaîne YouTube de l'Inserm



© Pflie.com, IDF, Inserm/Maudeline Autoumisset

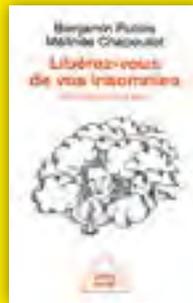
## À LA UNE

## Libérez-vous de vos insomnies. Plus belle sera la nuit

**Benjamin Putois, Mélinée Chapoutot**

août 2023, Odile Jacob, 272 p., 24,90 €

Le sommeil ne se commande pas, il s'apprivoise. Ce guide, plein de science et d'expérience, montre comment douceur et lâcher-prise peuvent écarter progressivement les insomnies et la peur de ne pas dormir. Ce programme simple et facile à appliquer est proposé par deux ex-insomniaques : Benjamin Putois, chercheur en sciences cognitives associé à l'Inserm (Centre de recherche en neurosciences de Lyon), et Mélinée Chapoutot, psychologue clinicienne.



Badinter selon toutes les disciplines de recherche. Chercheuse à l'Institut du thorax à Nantes (unité Inserm 1087), Patricia Lemarchand s'intéresse aux liens entre genre et santé. Muriel Salle est historienne spécialiste de l'histoire des femmes.



## Introduction à la santé globale

**Fanny Chabrol, Jean-Paul Gaudillière**

novembre 2023, La découverte, coll. « Repères », 128 p., 11 €

Jean-Paul Gaudillière, historien des sciences et de la médecine, est chercheur au Cermes 3 (unité Inserm 988) et Fanny Chabrol, socio-anthropologue. Ensemble, ils décortiquent cette notion de mondialisation de la santé et en particulier les liens entre la santé et le développement, les politiques du médicament, les circulations de la biomédecine et le tournant néolibéral en santé.



## Comprendre le cancer : l'objectif et le subjectif

**Claude Debru, Romain Parent**

novembre 2023, Hermann, coll. « Philosophie », 300 p., 27 €

À la fois discipline scientifique et domaine médical, la cancérologie ne peut pas ne pas s'ouvrir à des approches anthropologiques. Ce livre, fruit de la rencontre entre ses deux auteurs, cherche à saisir certaines dimensions psychiques et psychophysiologiques ainsi que leurs conséquences organiques. Claude Debru est historien et philosophe des sciences et Romain Parent, chargé de recherche Inserm au Centre de recherches en cancérologie de Lyon.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran



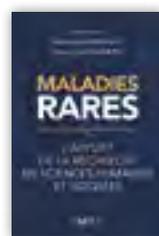
## Éloge de l'imprévu

**Jean-Claude Weill**

octobre 2023, Belin Éducation, coll. « Un monde qui change », 240 p., 19,90 €

Qui pense que « la vie un long fleuve tranquille » ?

Pas Jean-Claude Weill, en tout cas, qui, en revenant sur la vie de grands chercheurs, montre à quel point les itinéraires qui mènent à la réussite sont remplis de virages et d'imprévus. L'ouvrage fait également découvrir la carrière de l'auteur, codirecteur scientifique d'une unité Inserm à l'institut Necker-Enfants malades à Paris et Prix d'honneur de l'Inserm en 2017.



## Maladies rares

**L'apport de la recherche en sciences humaines et sociales**

**Marcela Gargiulo, Jean-Louis Mandel (dir.)**

août 2023, Érès, 240 p., 28 €

Soutenues par la Fondation maladies rares, les recherches présentées visent à mieux comprendre les conséquences individuelles, familiales et sociales spécifiquement liées à la rareté de la maladie. Chaque chapitre rapporte les résultats marquants d'une recherche menée

par des équipes interdisciplinaires, dont de nombreuses équipes Inserm.



## Dernières nouvelles du cerveau

**Paolo Bartolomeo**

septembre 2023, Flammarion, 192 p., 13,50 €

Dans cet ouvrage, Paolo Bartolomeo, neurologue

et directeur de recherche Inserm à l'Institut du cerveau à Paris, détaille l'état du savoir sur cet organe, des découvertes de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle aux dernières percées de l'imagerie et de l'analyse comportementale. Praticien, il n'oublie pas de se pencher sur les applications concrètes de la recherche.



## Qu'est-ce qu'une femme ?

**Catégories homme/femme : débats contemporains**

**Patricia Lemarchand, Muriel Salle (dir.)**

juin 2023, Éditions Matériologiques, 240 p., 20 €

Cet ouvrage propose un bilan des réponses contemporaines qui sont apportées à la célèbre question d'Élisabeth

#59  
Janvier 2024

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

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



Directeur de la publication Didier Samuel Directrice de la rédaction Carine Delrieu Directrice adjointe de la rédaction Priscille Rivière  
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, Mia Rozenbaum, Bruno Scala Conception graphique Primo&Primo Direction artistique Myriem Belkacem, Primo&Primo Iconographie Cécile Depot Archives disponibles sur [ipubli.inserm.fr](http://ipubli.inserm.fr) Crédit de couverture Illustration : Thomas Arnaud Impression Aubin Imprimeur N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) Dépôt légal Janvier 2024

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

EN EUROPE ET DANS PLUS  
DE 100 VILLES EN FRANCE

11 ——— 17 MARS

# SEMAINE DU CERVEAU 2024



CONFÉRENCES  
ANIMATIONS SCOLAIRES  
EXPOSITIONS  
SPECTACLES  
CINÉ-DÉBATS  
ATELIERS  
CAFÉS SCIENCES  
WEBINAIRES

CONFÉRENCE INAUGURALE  
4 MARS 2024 • 18H30

ADDICTION & CERVEAU : MIEUX  
COMPRENDRE POUR MIEUX TRAITER



[www.semaineducerveau.fr](http://www.semaineducerveau.fr)

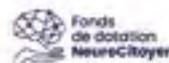
#SDC2024



Inserm



INRAE



Cerveau  
& Psycho



# Démences :

tomber dans l'oubli



Une émission de l'Inserm

**Mardi 12 mars 2024**  
**à 20 h 30**

en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm

Avec :

- **Gaël Nicolas**, professeur en génétique au CHU de Rouen, neurogénéticien, directeur du laboratoire Génomique du cancer et du cerveau, équipe Génomique pour la recherche sur les maladies du cerveau (unité 1245 Inserm/Université de Rouen-Normandie) ;
- **Claudine Berr**, directrice de recherche Inserm, épidémiologiste à l'Institut des neurosciences de Montpellier, équipe Neuropops (unité 1298 Inserm/Université de Montpellier) ;
- **Gaël Chételat**, directrice de recherche Inserm, neurologue, au laboratoire Physiopathologie et imagerie des maladies neurologiques (unité 1237 Inserm/Université de Caen Normandie).



Les émissions 30 minutes santé sont en replay sur la chaîne YouTube Inserm.