



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*



Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#61

JUIN 2024

Obésité

Tout savoir sur
les nouveaux
traitements

JOP de Paris 2024

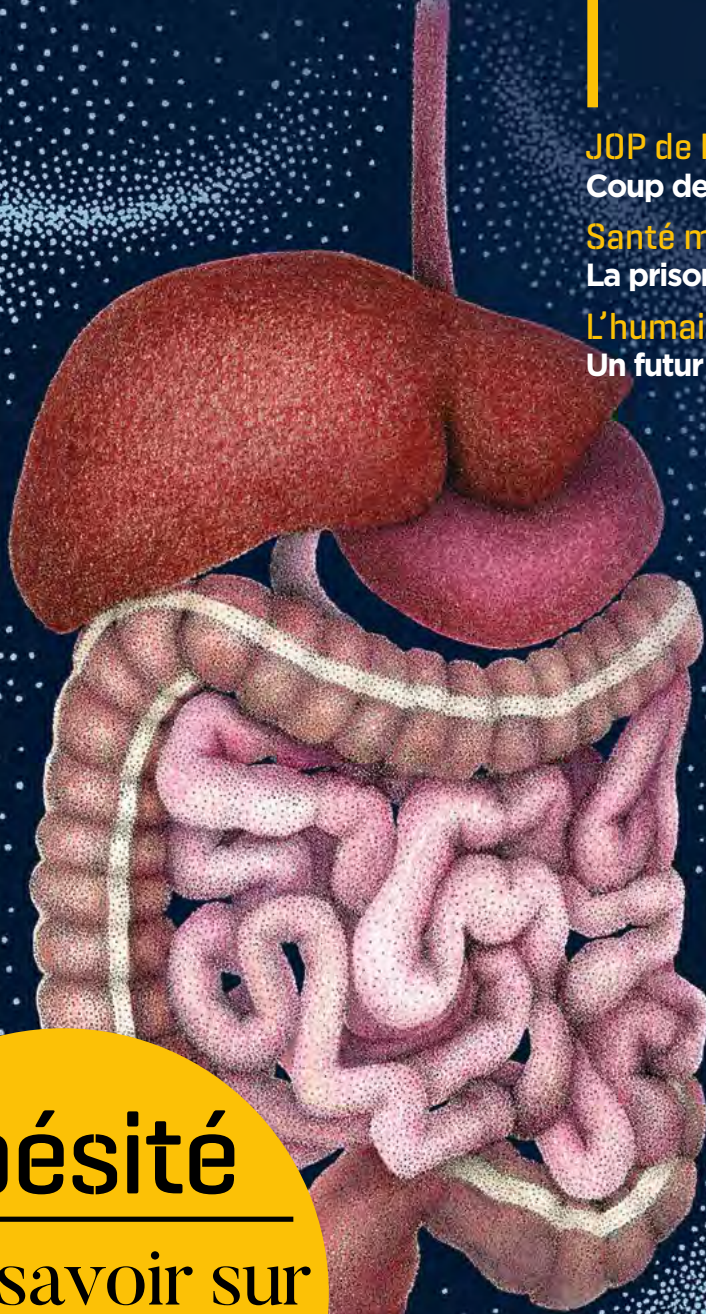
Coup de chaud sur le sport

Santé mentale

La prison, un lieu de soin ?

L'humain augmenté

Un futur souhaitable ?



La science, CQFD.



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

16H - 17H
DU LUNDI
AU JEUDI

Natacha
Triou

En partenariat avec

Inserm

La science pour la santé
From science to health



L'esprit
d'ouver-
ture

ÉDITO

© Dominique Le Lann



Karine Clément

médecin, nutritionniste, directrice
du laboratoire Nutriomique
(unité 1269 Inserm/
Sorbonne Université)

L'obésité : une maladie complexe aux multiples défis

L'obésité, une maladie aux dimensions plurielles, représente un défi considérable pour nos sociétés, remodelant de manière profonde nos modes de vie. Son expansion fulgurante en fait une véritable pandémie mondiale et un terreau propice à l'émergence de très nombreuses pathologies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, cancers...). Si l'avènement de nouveaux traitements pharmacologiques suscite un espoir légitime et promet de transformer la prise en charge, il est crucial de souligner que la lutte contre l'obésité requiert une approche holistique, qui englobe non seulement les changements de mode de vie – tels que l'alimentation, la réduction de la sédentarité et la prise

en compte des facteurs d'exposition – mais aussi parfois un soutien psychologique et social. En outre, les bénéfices significatifs de la chirurgie bariatrique dans les cas d'obésité sévère ne doivent pas être négligés. L'Inserm joue un rôle central dans cette lutte, en explorant les multiples facteurs contribuant au développement et à la chronicisation de l'obésité. Comprendre ces mécanismes reste critique pour élaborer des thérapies novatrices, sûres et adaptées à chaque individu. Pour inverser la progression de l'obésité, notamment chez les jeunes, il est par ailleurs impératif de sensibiliser sur l'importance préventive des modes de vie plus sains dans une véritable politique de santé publique. En unissant nos efforts, nous pouvons espérer faire reculer cette maladie et promouvoir une meilleure santé pour tous.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

JOP de Paris 2024 Coup de chaud sur le sport

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Image légendée Les fleurs du mal

Cancer du foie Priver les cellules malignes de leurs constituants

Microbiote Une bactérie intestinale responsable d'une maladie auto-immune

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Santé mentale La prison, un lieu de soin ?

16 C'EST POUR DEMAIN

Épilepsie Un nouvel outil pour guider la chirurgie

19 C'EST AILLEURS

Danemark/Mémoire Pas de souvenir sans casser de l'ADN

20 TÊTES CHERCHEUSES

À L'HONNEUR

Marie-Émilie Terret Percer les secrets des ovocytes

22 L'INSTANT OÙ

Anna Beyeler « J'ai entendu un neurone »

23 PREMIER SUCCÈS

Keitly Mensah Protéger les femmes vulnérables

36 REPORTAGE

Chirurgie Un bloc opératoire virtuel

40 ENTREPRENDRE

Incontinence urinaire Un sphincter artificiel intelligent

42 OPINIONS

L'humain augmenté Un futur souhaitable ?

44 VIE DE L'INSERM

Financements européens Combattre les idées reçues pour lever les freins au dépôt de dossier

46 BLOC-NOTES

Podcast Écoutez *Les volontaires*, ces bénévoles de la recherche en santé

Exposition Épidémies. Prendre soin du vivant

GRAND ANGLE



OBÉSITÉ

Tout savoir sur les nouveaux traitements

JOP DE PARIS 2024

Coup de chaud sur le sport



© Béna Adolphe Stock

Le sport, c'est bon pour la santé ! Et avec les beaux jours, nous avons envie de nous adonner à plus d'activités physiques. Encore faut-il les pratiquer dans les bonnes conditions. Le climat estival, avec notamment la chaleur, l'humidité et la qualité de l'air, peut en effet affecter les performances des sportifs, voire leur santé.

Le sport est à l'honneur cet été à Paris avec la tenue des Jeux olympiques et paralympiques. Mais, en fonction de la météo, il pourrait faire chaud, très chaud lors de cette 33^e olympiade. À cause du changement climatique, il n'est pas rare de nos jours de mesurer des températures supérieures à 38 °C fin juillet et début août dans la capitale française. Le 25 juillet 2019, la station météorologique de Paris Montsouris a même relevé une température de 42,6 °C. De quoi largement altérer les performances des athlètes. « À part pour certaines épreuves courtes et explosives comme le sprint ou le saut en longueur, qui peuvent tirer un bénéfice de conditions chaudes, la chaleur améliorant notamment la conduction nerveuse et donc la contractilité des muscles, le stress thermique a globalement une influence négative sur les performances sportives, en particulier pour les épreuves d'endurance, confirme **Franck Brocherie**, chercheur en physiologie de l'exercice à l'Institut national du sport, de l'exper-

tise et de la performance (Insep) à Paris. *La chaleur affecte tout particulièrement la thermorégulation de notre organisme, c'est-à-dire notre capacité à réguler notre température centrale.* »

Lutter contre la chaleur...

Lors d'activités physiques, notre température interne augmente car nos muscles produisent de la chaleur. « Environ 75 % de l'énergie consommée pour produire un effort physique est transformée en chaleur », précise **Nicolas Bouscaren**, médecin de santé publique et du sport au CHU de La Réunion, doctorant à l'Université Jean-Monnet de Saint-Étienne et épidémiologiste Inserm. Le principal mécanisme pour évacuer cette chaleur est la transpiration. « Ce processus implique une redistribution du débit sanguin au niveau cutané pour transférer la chaleur produite par nos muscles vers la peau où de la sueur est secrétée par les glandes sudoripares. Et c'est l'eau contenue dans la sueur, qui, en s'évaporant, va faire baisser la température corporelle. » Outre la déshydratation, tout un continuum de symptômes peut alors apparaître en conditions chaudes : des crampes, des malaises, un épuisement voire un coup de chaleur à l'exercice. « Cette hyperthermie intervient quand le corps n'est plus capable d'évacuer la chaleur. Il monte alors en température jusqu'à dépasser les 40 °C », explique Nicolas Bouscaren. Des protéines dites de « choc thermique » sont alors produites en excès : elles provoquent une inflammation systémique et une défaillance multi-viscérale incluant notamment des insuffisances rénale et hépatique et des

Franck Brocherie :
Insep, laboratoire Sport, expertise et performance

Nicolas Bouscaren : CIC 1410
Inserm/CHU de La Réunion

atteintes du système nerveux central. « C'est une urgence médicale qui peut conduire au décès si elle n'est pas prise en charge rapidement », rappelle le médecin. Pour limiter cette montée en température lors d'épreuves sportives, les athlètes professionnels appliquent plusieurs stratégies dont la plus efficace est l'acclimatation à la chaleur. « Les sportifs vont s'exposer aux conditions environnementales qu'ils devront affronter pendant une à deux semaines au minimum avant la compétition, soit en se rendant sur place en amont, soit en s'entraînant dans des "chambres environnementales" qui permettent de reproduire ces conditions de chaleur et/ou d'humidité, précise Franck Brocherie. Cette acclimatation leur permet non seulement de renforcer leur sudation tout en limitant les pertes de sels minéraux par la sueur, mais aussi d'augmenter le volume plasmatique du sang, ce qui facilite le transfert de chaleur des muscles vers la peau. » Ces athlètes emploient aussi des stratégies de refroidissement pour faire baisser leur température interne, d'une part juste avant la compétition avec, par exemple, le port de gilets réfrigérants, et d'autre part pendant l'épreuve grâce à des boissons fraîches, souvent enrichies en sels minéraux, voire via l'ingestion de glaces pilées de type granité. Mais les sportifs amateurs n'ont pas accès à cette logistique et certains ne sont même pas conscients des risques pour leur santé.

... et la pollution !

Outre la chaleur, le climat estival cache une autre menace pour les performances sportives : l'ozone ou O₃. « Ce gaz est un oxydant puissant qui se forme en cas d'ensoleillement important et de températures élevées à partir des oxydes d'azote et des hydrocarbures émis notamment par le trafic routier », explique **Gilles Forêt**, physicochimiste de l'atmosphère et enseignant-chercheur à l'Université Paris-Est Créteil. « En cas de fortes concentrations, l'ozone occasionne une inflammation des bronches qui peut entraîner une chute du débit pulmonaire et des symptômes respiratoires susceptibles d'altérer les performances des sportifs d'endurance, voire d'obliger certains d'entre eux à arrêter leurs efforts », ajoute **Valérie Bougault**, enseignante-chercheuse à l'Université Côte d'Azur et spécialiste de la physiologie du sport. Pour autant, il est encore difficile de démêler l'impact de la chaleur et de l'ozone sur les prestations des sportifs car ces deux facteurs évoluent de concert avec la température. « Nous manquons de données pour estimer l'influence de l'ozone, mais aussi de la qualité de l'air en général, sur les performances sportives », regrette l'ancienne nageuse de niveau national. Bien que généralement en bonne santé, les sportifs respirent pourtant des volumes d'air importants lors de leurs efforts physiques et inhalent donc plus de polluants que la population générale.

« Nous manquons de données pour estimer l'influence de l'ozone, mais aussi de la qualité de l'air en général, sur les performances sportives »



© Patrick Pichon/FFC

↑ **Simon Valverde**, doctorant du laboratoire Sport, expertise et performance dirigé par Jane Boutren (à gauche), participe à un entraînement dans une chambre d'hypoxie du laboratoire parisien.

C'est pour mieux comprendre l'effet de la pollution de l'air sur la santé respiratoire des sportifs que Gilles Forêt a orchestré le projet Pollusport. Cette étude, qui devrait commencer à la rentrée prochaine, se déroulera à l'Insep avec la collaboration de Franck Brocherie mais aussi d'autres chercheurs dont Valérie Bougault et l'équipe Inserm de **Rachel Nadif** du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations de Villejuif. « Nous espérons recruter jusqu'à 400 athlètes de haut niveau pratiquant différents sports – l'athlétisme, le judo, le basket ou encore le tir – dans des environnements extérieurs et intérieurs », précise Valérie Bougault. La qualité de l'air peut en effet être néfaste à l'intérieur des gymnases et des salles d'entraînement où se confinent les polluants en cas de mauvaise ventilation. Pour mener à bien ce projet, les scientifiques étudieront les effets de l'exposition à plusieurs polluants – ozone, particules fines, dioxyde d'azote – et aux pollens sur les performances des athlètes et leur santé respiratoire. « Ces données seront alors comparées aux marqueurs de l'inflammation respiratoire déterminés chez ces athlètes à partir de prélèvements sanguins et de condensats d'air expiré obtenus en respirant au travers un tube réfrigéré », poursuit Gilles Forêt. Les premiers résultats sont attendus en 2026. Ce qui ne doit pas empêcher les organisateurs des JOP de Paris de surveiller les niveaux d'ozone, ainsi que le thermomètre, pour que les épreuves se déroulent au mieux pour les sportifs, et les spectateurs.

Simon Pierrefixe

Gilles Forêt : laboratoire interuniversitaire des systèmes atmosphériques

Valérie Bougault : laboratoire Motricité humaine, expertise, sport, santé

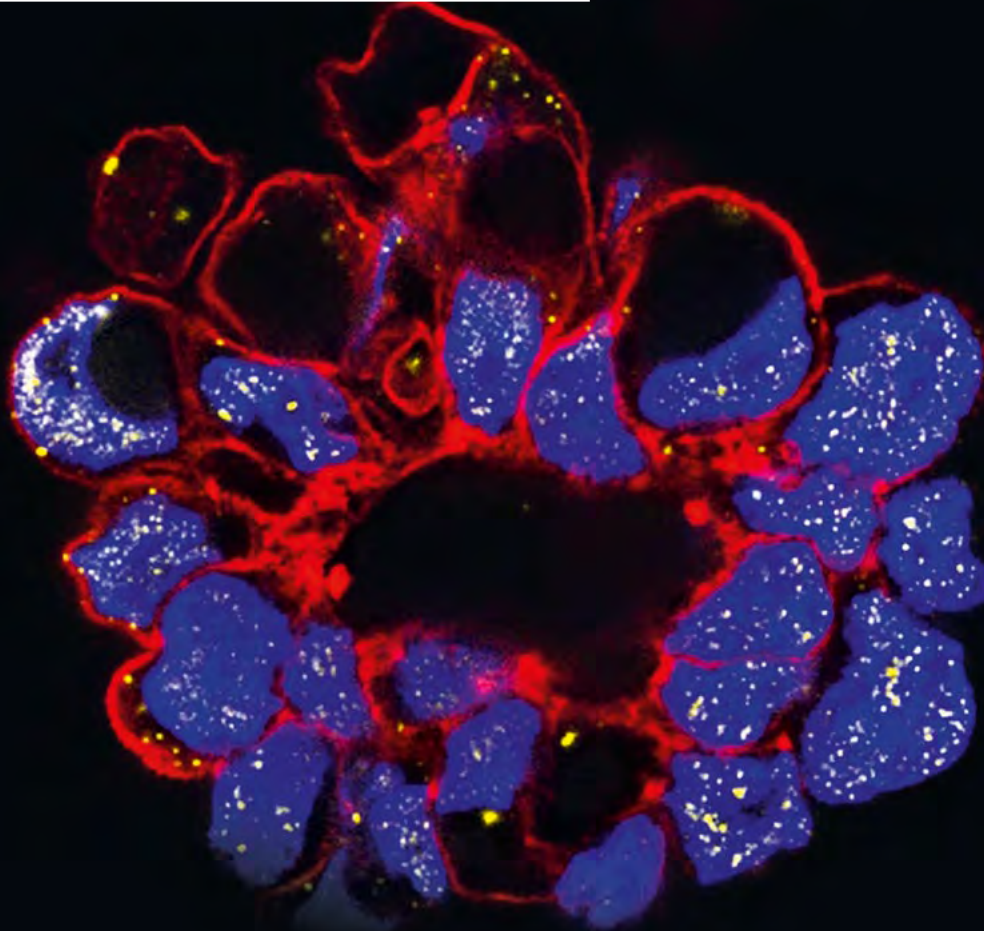
Rachel Nadif : unité 1153 Inserm/NRAE/Université Paris-Cité/Université Sorbonne Paris Nord

↳ N. Bouscaren et al. *Nutrients*. 2021 ; doi : 10.3390/nu13041085

↳ F. Brocherie. *BMJ*, 2 janvier 2024 ; doi : 10.1136/bmj-2023-077925

IMAGE LÉGENDÉE

Les fleurs du mal



Sorties de leur contexte, ces bulles psychédéliques enchantent nos âmes d'enfant. Loin de nous d'imaginer leur sombre destinée. Pourtant, ces sphères florales sont en réalité des amas de cellules cancéreuses en transit qui s'agrègent spontanément. Originaires de cancer de l'ovaire, on les retrouve flottantes dans le liquide de la cavité péritonéale qui maintient et contient les organes dans l'abdomen dont le foie, la vésicule biliaire, le pancréas, la rate, le tube digestif, ainsi que l'utérus et les ovaires chez la femme. À l'instar des grains de pollen, ces bulles migratoires de cellules malignes sont portées au gré des courants pour se nicher sur d'autres organes et sont souvent synonymes d'un stade avancé de la maladie. Spécialiste de l'imagerie photonique de fluorescence en 3D, **Romina D'Angelo**, ingénieure Inserm au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse a capturé en image la structure de ces amas porteurs de mauvais augure afin de mieux comprendre

l'agencement des différentes composantes. « *L'organisation, la morphologie mais aussi l'expression de marqueurs structuraux et biologiques, ici colorés à la fluorescence, de ces "fleurs du mal" pourraient prédire leur capacité à s'accrocher à d'autres endroits et donc informer sur leurs propriétés métastatiques*, explique-t-elle. *La difficulté est d'obtenir des images en 3D avec une résolution qui permet de voir avec finesse ce qui se passe dans les cellules.* » Ces photos visent à une meilleure compréhension du processus métastatique, mais aussi à une caractérisation fine des types cancéreux sans biopsie pour optimiser le diagnostic et le pronostic, et proposer un traitement personnalisé. Chaque année, le cancer des ovaires touche environ 5 300 femmes en France. Et c'est le cancer gynécologique le plus mortel.

Mia Rozenbaum

Romina D'Angelo : unité 1037 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Centre de recherches en cancérologie de Toulouse, équipe SigDYN

AUTISME

Les comportements sociaux féminins enfin finement étudiés !

L'autisme est encore considéré comme un trouble essentiellement masculin. Conséquences : les femmes passent souvent sous les radars du diagnostic, de la prise en charge et même des recherches. Un déficit de (re)connaissances que tente de pallier l'équipe de **Mohamed Jaber** à Poitiers grâce à l'analyse des comportements de modèles murins femelles de l'autisme avec le *Live mouse tracker* élaboré par l'Institut Pasteur, le CNRS et l'Inserm. Ce dispositif combine vidéo, audio et intelligence artificielle pour capter automatiquement les comportements en détail de chaque souris, qu'elle soit seule ou avec d'autres, de jour comme de nuit, sans intervention humaine et durant plusieurs jours d'affilée. L'équipe a ainsi démontré que les souris femelles « autistes » ont bien des déficits sociaux qui perdurent durant les trois jours d'observation, du moins quand elles ne sont qu'entre elles. Lorsque les souris autistes et non autistes sont ensemble, les interactions sociales de toutes augmentent ! Les secondes préférant même interagir avec les premières... Des observations à confirmer par d'autres études, y compris chez les êtres humains. Elles pourraient en effet démontrer l'impact positif de l'intégration des personnes autistes notamment en milieu scolaire. **F. D. M.**

Mohamed Jaber : unité 1084 Inserm/Université de Poitiers, Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques

A. Maisterrena *et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 20 avril 2024 ; doi : 10.1016/j.pnpbp.2024.110948

F. de Chaumont *et al. Nat Biomed Eng.*, 20 mai 2019 ; doi : 10.1038/s41551-019-0396-1

➔ Capture d'écran du logiciel *Live mouse tracker* mesurant le comportement des souris pendant quatre jours

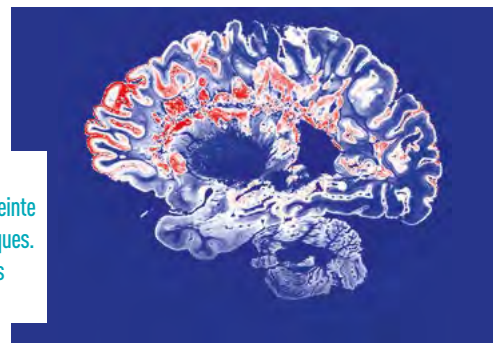


© Alexandre Maisterrena

Immunité

À chaque sous-unité sa fonction

➔ IRM du cerveau d'une personne atteinte de sclérose en plaques. Les zones affectées sont en rouge.



© Baghatheswaran, Pech/NINDS/NH

Les lymphocytes T CD4 sont un type de cellules immunitaires à deux visages. Elles sont capables d'empêcher le développement des tumeurs cancéreuses, mais, dans le même temps, elles peuvent attaquer leur propre organisme dans le cadre de la sclérose en plaques. L'équipe de **Yenkel Grinberg-Bleyer**, au Centre de recherche en cancérologie de Lyon, a montré que ces fonctions reposent sur l'action d'une famille de protéines, NF-kappa B, connues pour leur implication dans l'immunité et l'inflammation. Dans cette étude, l'équipe a découvert que les sous-unités de cette famille régulent différemment l'activité des lymphocytes T CD4. Ainsi,

la sous-unité RelA déclenche la différenciation de ces lymphocytes en cellules productrices de molécules pro-inflammatoires dans le système nerveux central de souris atteintes de sclérose en plaques. À l'inverse, la sous-unité c-Rel est indispensable à l'activation de la fonction anti-tumorale des lymphocytes. Ces découvertes font des sous-unités RelA et c-Rel de nouvelles cibles thérapeutiques dans le cadre de la lutte contre les maladies auto-immunes et les cancers.

B. S.

Yenkel Grinberg-Bleyer : unité 1052 Inserm/Centre Léon-Bérand/CNRS/Université Claude-Bernard - Lyon 1

G. Lalle *et al. J Exp Med.*, 3 juin 2024 ; doi : 10.1084/jem.20231348

Maladies rares

Les interactions des protéines sous surveillance

Pour bien traiter les patients atteints de maladies génétiques rares, il est impératif de comprendre la physiopathologie de celles-ci. C'est-à-dire les mécanismes moléculaires qui causent les symptômes. Pour cela, une

solution consiste à observer la protéine altérée par la mutation génétique. C'est à cette fin que **Krittalak Chakrabandhu**, ingénieure de recherche à l'université Côte d'Azur à Nice, a développé la technique baptisée « exten-

sion du code génétique » (GCE, pour *genetic code expansion*). Elle permet de visualiser les interactions d'une protéine avec d'autres. L'équipe de **Michèle Studer** à l'Institut de biologie Valrose a utilisé cette technique afin d'observer la protéine NR2F1 qui, lorsqu'elle est altérée suite à une mutation, cause le syndrome de Bosch-Boonstra-Schaaf (BBSOAS),

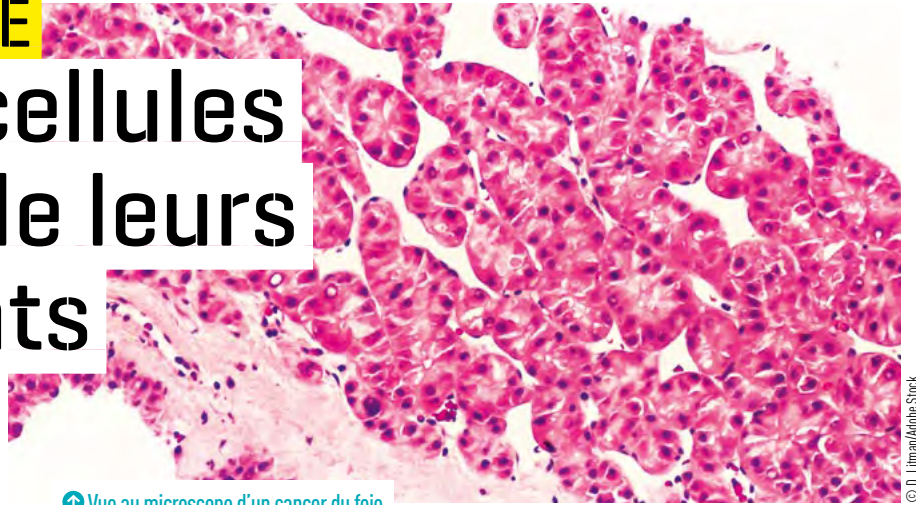
dont les principaux symptômes sont des déficiences intellectuelles. Ces travaux ont montré que la mutation du gène codant NR2F1 affecte la structure 3D de cette dernière ainsi que ses interactions avec d'autres protéines. **B. S.**

Krittalak Chakrabandhu, Michèle Studer : unité 1091 Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur

V. Marino *et al. Protein Sci.*, avril 2024 ; doi : 10.1002/pro.4953

CANCER DU FOIE

Priver les cellules malignes de leurs constituants



↑ Vue au microscope d'un cancer du foie

© D. Litman/Adobe Stock

Pour proliférer, les cellules cancéreuses ont besoin des éléments nécessaires à leur synthèse. Or, la protéine ChREBP joue un rôle clé dans le métabolisme de ces éléments. Son inhibition permet donc de freiner le développement du carcinome hépatocellulaire.

En l'absence de ses principaux constituants, une cellule ne peut pas être synthétisée. En se fondant sur ce principe, les chercheurs de l'équipe de **Renaud Dentin**, de l'institut Cochin à Paris, ont choisi d'aborder le carcinome hépatocellulaire (CHC), le cancer du foie le plus difficile à traiter et associé à l'un des plus mauvais pronostics. Une approche originale, qui détonne avec la plupart des travaux, dont l'objectif est plutôt d'enrayer les voies de signalisation menant à la formation des tumeurs. Cette stratégie thérapeutique repose sur la découverte d'une protéine, ChREBP, identifiée il y a une vingtaine d'années, et de son rôle dans les cellules cancéreuses. Les scientifiques avaient alors montré qu'elle était impliquée dans la transformation

de l'excès de glucose en lipides, dans les cellules cancéreuses. Ils avaient aussi observé que lorsque l'activité de ChREBP augmentait, les risques de développer une maladie du foie gras en faisaient autant. Or cette maladie est un facteur de risque du CHC. D'ailleurs, l'analyse des patients atteints de ce cancer montre que plus l'activité de ChREBP augmente, plus le pronostic de la maladie est mauvais. « En outre, si on surexprime ChREBP dans seulement 3 à 4 % des cellules du foie de souris, elles développent toutes un CHC », rapporte Renaud Dentin. Avec de tels résultats, il fallait poursuivre l'analyse. C'est ainsi que les travaux de l'équipe du chercheur, réalisés sur des souris, ont permis d'affiner la compréhension du rôle de ChREBP. Ils indiquent que cette protéine est impliquée dans le métabolisme des cellules cancéreuses à des étapes clés de l'initiation et du développement du carcinome hépatocellulaire. « Nous avons montré qu'une augmentation de l'activité de ChREBP favorise la prolifération de la cellule cancéreuse en lui permettant de

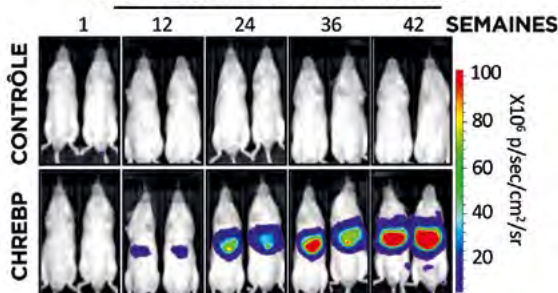
synthétiser toutes les macromolécules dont elle a besoin pour se propager, à savoir des lipides, pour la fabrication de la membrane, et des nucléotides, constituants de l'ADN. » ChREBP apparaît alors comme une cible thérapeutique de choix. « Nous avons identifié un inhibiteur pharmacologique de ChREBP, qui bloque son activité de façon dose dépendante, détaille le chercheur. Ainsi, lorsqu'on traite des souris atteintes de CHC, on réduit de façon très spectaculaire le développement de la maladie. Cela prive la cellule cancéreuse de l'énergie indispensable à sa prolifération et des macromolécules dont elle a besoin pour se diviser. Le développement du CHC est ainsi freiné. » Aujourd'hui, l'équipe de recherche est accompagnée par Inserm Transfert, filiale de valorisation de l'Institut. L'étude toxicologique réalisée pendant un an montre que l'inhibiteur est bien toléré chez la souris. « Nous sommes au début du développement de la molécule », tempère le chercheur. C'est néanmoins une bonne nouvelle car le traitement actuel, l'immunothérapie[❖], n'allonge l'espérance de vie des malades que de 24 mois, et que seuls 30 % des patients y répondent. Autre bonne nouvelle, l'inhibiteur est efficace dans d'autres types de cancer, (leucémie, cancer colorectal et du sein). « C'est l'une des molécules les plus intéressantes de ces dernières années », conclut Renaud Dentin. **Bruno Scala**

❖ **Immunothérapie.** Traitement qui pousse le système immunitaire à détruire les cellules cancéreuses

Renaud Dentin : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris-Cité

❖ E. Benichou et al. *Nature commun.*, 29 février 2024 ; doi : 10.1038/s41467-024-45548-w

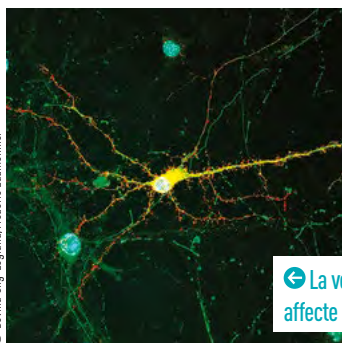
DÉVELOPPEMENT TUMORAL



↻ Développement du carcinome hépatocellulaire suivi chez des souris contrôles (haut) ou surexprimant ChREBP (bas). L'activation constitutive de ChREBP dans le foie conduit dans 100 % des cas à l'initiation et au développement du carcinome sur 12 mois.

TROUBLES DU NEURODÉVELOPPEMENT

Une mutation qui détériore les neurones



La paraplégie spastique est une pathologie aux causes génétiques et aux symptômes assez variables. Les malades souffrent de troubles moteurs, en raison de raideur et d'une faiblesse des jambes. Les équipes de

↻ La version mutée du récepteur GluD1 (rouge) affecte la morphologie d'un neurone (jaune).

Frédéric Laumonier, de l'unité iBraiN à Tours, et de **Bertrand Lambolez**, de l'Institut de biologie Paris-Seine, se sont intéressées au cas de deux familles consanguines, non apparentées, dont certains membres présentent ces symptômes, en plus d'une déficience intellectuelle. En cause : une mutation homozygote ↻ sur le gène *GRID1* codant le récepteur synaptique GluD1. Les analyses des scientifiques, réalisées sur des modèles neuronaux, montrent que chaque mutation affecte la fonction de GluD1, qui, en conséquence, perturbe le fonctionnement d'un autre

récepteur, mGlu1/5, et la voie de signalisation dans laquelle il est impliqué. Cela altère aussi la morphologie des prolongements des neurones (dendrites) et la densité des synapses. Ces travaux soulignent le rôle fondamental de GluD1 dans la connectivité neuronale, et plus généralement dans les fonctions motrices et cognitives. **B. S.**

↻ **Mutation homozygote.** Mutation observée sur les deux copies d'un gène

Frédéric Laumonier : unité 1253
Inserm/Université de Tours

Bertrand Lambolez : unité 1130
Inserm/CNRS/Sorbonne Université

📄 D.C. Ung *et al.* *Mol Psychiatry*, 28 février 2024 ;
doi : 10.1038/s41380-024-02469-w

Maladie de Crohn

L'autonettoyage cellulaire entravé... selon les gènes

La maladie de Crohn est due à une réponse immunitaire inappropriée qui provoque une inflammation chronique du tube digestif. Elle se manifeste chez les personnes qui ont un terrain génétique favorable, dont des gènes impliqués dans l'autophagie. Ainsi, ce phénomène d'« autonettoyage » dynamique des cellules – on parle de « flux autophagique » – dysfonctionne plus ou moins chez les malades. C'est ce « plus ou moins » que **Gaëlle Quiniou** a éclairé au cours de sa thèse sous la direction d'**Aurore Rozières** dans l'équipe de **Mathias Faure** à Lyon. La doctorante a comparé ce flux dans des cellules immunitaires saines et de malades, et l'a corrélé avec les variants des gènes associés. Bilan, certaines anomalies ou combinaisons d'anomalies génétiques empêchent son déroulement normal

alors que d'autres n'ont pas d'incidence. Des résultats qui pourraient aider à développer des traitements régulant l'autophagie mieux ciblés, et à identifier les malades pour lesquels ils seraient efficaces.

F. D. M.

Gaëlle Quiniou, Aurore Rozières, Mathias Faure : unité 1111 Inserm/CNRS/ENS de Lyon/Université Claude-Bernard - Lyon 1, Centre international de recherche en infectiologie

📄 G. Quiniou *et al.* *Autophagy*, 18 avril 2024 ;
doi : 10.1080/15548627.2024.2338574

↻ Représentation en 3D d'un intestin humain atteint de la maladie de Crohn



MICI

Un colorant alimentaire en ligne de mire



Très utilisé dans l'industrie agroalimentaire, le colorant E171 (dioxyde de titane) améliore la texture et la consistance des bonbons et des produits laitiers. Problème : il contient des nanoparticules. **Caroline Carlé** et les chercheurs de l'Institut de recherche en santé digestive à Toulouse se sont intéressés à l'impact de cet additif alimentaire sur notre système digestif, et notamment sur notre microbiote intestinal. En s'appuyant sur des modèles animaux, ils ont montré que les nanoparticules de titane sont absorbées par l'intestin des souris gestantes et transmises aux fœtus. Si cette exposition périnatale au titane, via le placenta et l'allaitement, n'affecte pas la survie des souriceaux, elle altère la composition chimique des fœtus. Par exemple, leur concentration en calcium diminue. Cette exposition entraîne en outre chez la descendance un déséquilibre du microbiote intestinal, une inflammation de l'intestin, et une aggravation des symptômes associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) à l'âge adulte. Les recherches se poursuivent pour confirmer ces résultats chez l'humain et mieux identifier les mécanismes pathologiques à l'œuvre. **M. S.**

Caroline Carlé : unité 1220 Inserm/École nationale vétérinaire de Toulouse/INRAE/Université Toulouse-III - Paul-Sabatier

📄 C. Carlé *et al.* *Part fibre toxicol.*, 23 novembre 2023 ; doi : 10.1186/s12989-023-00555-5

MICROBIOTE

Une bactérie intestinale responsable d'une maladie auto-immune

Une équipe Inserm établit pour la première fois une relation causale entre une anomalie de la flore intestinale et l'apparition d'une maladie auto-immune fréquente des reins : la maladie de Berger.



↳ Villosités d'un duodénum humain, segment initial de l'intestin grêle

© Michela Schappi/Wellcome

Un certain nombre de maladies auto-immunes, consistant en une attaque du système immunitaire contre ses propres cellules, pourrait-il être lié à des anomalies de la flore intestinale ?

Le débat est lancé alors que l'équipe de Renato Monteiro à Paris, montre pour la première fois qu'un excès de bactérie intestinale appelée *Akkermansia muciniphila* entraîne la survenue d'une maladie auto-immune des reins : la néphropathie à immunoglobuline A, ou maladie de Berger. Troisième cause d'insuffisance rénale en France, cette pathologie se caractérise par l'accumulation d'anticorps couplés à des immunoglobulines anormales dans les reins, qui entraînent une perte de fonction progressive de l'organe.

De précédents travaux mettant en avant des anomalies du microbiote intestinal

suggéraient le rôle de ce dernier dans la pathologie. Pour en savoir plus, l'équipe a analysé sa composition chez des patients, et l'a comparée avec celle de personnes atteintes d'autres maladies rénales ou saines. C'est ainsi que les chercheurs ont découvert un excès de bactérie *Akkermansia muciniphila* associé à la maladie de Berger. Ironie du sort, cette bactérie est considérée comme protectrice des troubles métaboliques (obésité, diabète) et disponible dans le commerce sous forme de compléments alimentaires. Elle se nourrit en effet de sucres, mais pas toujours les bons, à en croire ces nouveaux travaux. Une série d'expériences a en effet permis de montrer, dans des modèles in vitro, in vivo chez la souris, et chez l'humain, que la bactérie dégrade les sucres présents sur les immunoglobulines A situées au niveau du mucus intestinal, la couche protectrice tapissant la paroi digestive. Ces immunoglobulines « déglycosylées » repassent dans la circulation sanguine où elles sont perçues comme étrangères par le système immunitaire. Séquestrées par des anticorps, elles s'accumulent dans les reins avec les conséquences que l'on connaît.

« Ces travaux originaux apportent une preuve de concept inédite, clarifie Renato Monteiro. Cette observation pourrait en outre concerner d'autres maladies auto-immunes qui impliquent les immunoglobulines A, comme le purpura rhumatoïde par exemple, une maladie des petits vaisseaux. Voire, l'association avec le microbiote intestinal pourrait s'appliquer à d'autres maladies auto-immunes. Ces résultats suscitent un vrai intérêt dans la communauté scientifique et laissent aussi entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques par la modulation du microbiote intestinal : par antibiothérapie, modification des habitudes alimentaires, ou encore à l'aide d'anticorps monoclonaux ». C'est cette dernière option que l'équipe a choisie de développer avec Inserm Transfert pour lutter contre l'excès d'*Akkermansia muciniphila* dans la maladie de Berger. **Aude Rambaud**

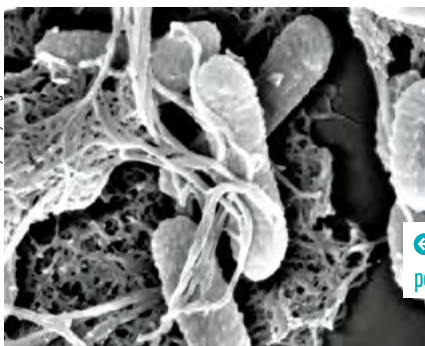
↳ **Immunoglobuline.** Protéine du système immunitaire

↳ **Anticorps monoclonal.** Anticorps issu d'une seule lignée de cellules immunitaires ne reconnaissant qu'un seul et même motif antigénique

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

Renato Monteiro : unité 1149 Inserm/Université Paris Cité, Centre de recherche sur l'inflammation

↳ P. J. Gleeson *et al.* *Sci Transl Med.*, 27 mars 2024 ; doi : 10.1126/scitranslmed.ad6149



↳ *Akkermansia muciniphila* entremêlée avec des peptides intestinaux

© James Gleeson Inserm U1149 / Maryse Noya-Nilles Institut Pasteur

Opiacés

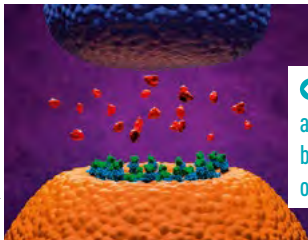
Comment modéliser les effets négatifs du sevrage ?

Le sevrage d'une consommation chronique d'opiacés, comme la morphine, entraîne des effets secondaires. Parmi eux, on observe un affect négatif, c'est-à-dire des sentiments comme la tristesse, la frustration, l'angoisse... En particulier, ces symptômes sont observés lorsque le sevrage est réalisé à l'aide d'antagonistes des récepteurs aux opiacés, telle la naloxone. L'équipe d'**Emmanuel Darcq**, au Centre de

recherche en biomédecine de Strasbourg, a testé différentes méthodes d'administration de morphine et de naloxone chez la souris, afin de modéliser ces effets secondaires. Les tests comportementaux montrent qu'un sevrage réalisé suite à un traitement chronique de morphine entraîne un déficit d'interactions sociales et un comportement de type désespoir. Ces effets n'étaient pas observés lors d'un traitement aigu de morphine. En revanche, dans les deux cas, les scientifiques ont constaté un comportement de type anxieux. Dans le futur, ces résultats permettront de mieux comprendre les mécanismes neuronaux impliqués dans ces effets secondaires. **B. S.**

Emmanuel Darcq : unité 1329 Inserm/ Université de Strasbourg

D. Ozdemir *et al. Sci Rep.*, 29 avril 2024 ; doi : 10.1038/s41598-024-60759-3



↳ La naloxone (vert) se lie aux récepteurs GABA (bleu), bloquant ainsi la liaison des opioïdes.

© Lazlo/Adobe Stock

↳ Tardigrade (*Phylum Tardigrada*), ourson d'eau



© Ernie Conyer / Adobe Stock

IRRADIATION

Le petit mais ultra-résistant tardigrade

Malgré sa taille microscopique (0,1 à 1,2 mm) et son air de nounours de manga, le tardigrade affiche une longévité de plus de 540 millions d'années et a survécu à cinq extinctions de masse ! Une résistance qui intrigue. Et pour cause : bombardé de rayons ionisants (rayon X, gamma...), il survit alors qu'un humain trépasserait à une dose 1 000 fois plus faible... En 2017, une équipe japonaise a découvert que le tardigrade produit massivement la protéine « suppresseur de dégâts » (Dsup), sous-entendu de son ADN irradié. Un deuxième atout maître, la protéine de réponse aux dommages à l'ADN Tardigrade 1 (TDR1), vient d'être identifiée par **Marwan Anoud** au sein de l'équipe dirigée par **Carine Giovannangeli** et **Jean-Paul Concordet** à Paris. TDR1 préserverait l'organisation 3D du chromosome jusqu'à ce que l'ADN soit correctement réparé. De plus, quand le gène qui code TDR1 – ou celui de Dsup – est ajouté à des cellules humaines, leur ADN présente moins de dommages suite à une « simili » irradiation. Autant de pistes pour identifier de nouvelles stratégies de réparation de l'ADN chez l'humain et améliorer notre résistance aux radiations. **F. D. M.**

Marwan Anoud, Carine Giovannangeli, Jean-Paul Concordet : unité 1154 Inserm/CNRS/MNH, Structure et instabilité des génomes

M. Anoud *et al. eLife*, 2024 ; doi : 10.7554/eLife.92621.1

Mycobiotte

Parent pauvre du célèbre microbiote, le mycobiote en constitue une partie certes infime (0,1 % tout au plus) mais non moins intéressante. À l'instar des bactéries qui peuplent notre organisme, les champignons microscopiques qui le colonisent – levures et moisissures comprises – peuvent avoir un impact tantôt positif, tantôt négatif sur notre santé. Le mycobiote jouerait par exemple un rôle bénéfique dans notre immunité. Les espèces fongiques commensales (c'est-à-dire non pathogènes) influencent par ailleurs la croissance des bactéries intestinales et nous aident ainsi à digérer. À l'inverse, on retrouve une proportion anormalement élevée de levure *Candida albicans* dans l'appareil digestif de patients

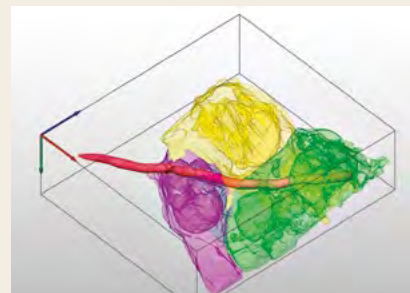
souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou du syndrome de l'intestin irritable. Mais les interactions entre *C. albicans* et les épithéliums de son hôte sont encore mal comprises. Grâce à des techniques de microscopie, **Allon Weiner** et son équipe à Paris ont montré que cette levure se propage d'une cellule épithéliale à une autre en creusant des « tunnels » qui peuvent être en contact direct avec les réserves de sucre de l'hôte : *C. albicans* pourrait ainsi détourner les nutriments nécessaires à sa croissance. Ce mécanisme d'invasion pourrait éclairer celui d'autres pathogènes fongiques et aider à bloquer leur prolifération. **A. M.**

↳ **Épithélium**. Tissu qui recouvre toutes les surfaces externes (peau) et internes (paroi intestinale, péritoine, plèvre...) du corps

Allon Weiner : unité 1135 Inserm/Sorbonne Université/ CNRS, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses

J. Lachat *et al. Nat Commun.*, 20 juin 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-31237-z

A. Weiner, *Med Sci. (Paris)* 24 avril 2023 ; doi : 10.1051/medsci/2023041



↳ Visualisation en 3D d'un filament de *Candida albicans* (rouge) envahissant trois cellules épithéliales humaines (jaune, vert, magenta)

© Allon Weiner

QUESACO

SANTÉ MENTALE

La prison,
un lieu de soin ?

Alors que le Conseil de l'Europe a épinglé la France en mars dernier sur la gestion de ses prisons et la surpopulation carcérale, les psychiatres s'inquiètent d'une santé mentale dégradée chez les personnes détenues. Le système actuel est à revoir, mais les alternatives ne sont pas si simples.

La santé mentale en prison est une question dont peu se soucient, tant elle est invisibilisée. Et pourtant, les chiffres parlent d'eux-mêmes : on compte trois fois plus de troubles psychiatriques et huit fois plus de problèmes d'addiction en population carcérale qu'en population générale, pour des personnes de même âge, de même sexe et résidant dans la même région. Est-ce que l'on arrive en prison parce que l'on va mal, ou est-ce que l'on va mal parce qu'on est en prison ? Si les études épidémiologiques montrent que la prévalence des troubles psychiatriques graves est importante à l'entrée en maison d'arrêt, elles soulignent aussi que l'état mental ne s'est pas amélioré à la sortie. On parle ici de troubles multiples, parfois associés : dépression, bipolarité, troubles anxieux ou

psychotiques dont la schizophrénie, stress post-traumatique, ou encore addictions. Pourquoi trouve-t-on une part si importante de personnes présentant des problèmes psychiatriques parmi la population incarcérée ? C'est la question que se sont posée **Thomas Fovet**, chercheur et psychiatre en établissement pénitentiaire à Lille, et **Camille Lancelevée**, sociologue et spécialiste du milieu carcé-

ral à Strasbourg. Pour les deux experts, les facteurs sont multiples. « On a d'une part des personnes qui sont malades avant d'être placées sous écrou, relate Thomas Fovet. Mais aussi une population très vulnérable qui a été exposée dans des proportions importantes à la maltraitance infantile, à des difficultés socioéconomiques, à la précarité. Vous placez des gens fragiles dans l'environnement riche

« Vous placez des gens fragiles dans l'environnement riche en facteurs de stress qu'est la prison : tout est réuni pour faire émerger des troubles psychiatriques »

Thomas Fovet : unité 1172 Inserm/CHU de Lille/Université de Lille, Lille neuroscience et cognition

Camille Lancelevée : UMR 7363 CNRS/Université de Strasbourg, Sociétés, acteurs, gouvernement en Europe (SAGE)

↳ T. Fovet et al. *Eur Psychiatry*, 27 avril 2020 ; doi : 10.1192/j.eurpsy.2020.38

↳ T. Fovet, C. Lancelevée et al. *La santé mentale en population carcérale sortante : une étude nationale*. Fédération régionale de recherche en psychiatrie et santé mentale des Hauts-de-France, décembre 2022

↳ T. Fovet, C. Lancelevée. *La prison pour asile ?*, Éditions de la Maison des sciences de l'Homme, 2024

↳ Ministère de la Justice. *Séries statistiques des personnes placées sous main de justice 1980-2022*, janvier 2023

↳ T. Fovet et al. *Soins Psychiatr.*, 30 janvier 2023 ; doi : 10.1016/j.spsy.2023.01.009

➔ Un membre de l'équipe mobile transitionnelle (Emot) accompagne un patient qui attend sa sortie de détention, au greffe de la maison d'arrêt de Sequedin à la périphérie de Lille.



→ Claire, infirmière de l'Emot, et sa collègue Jennifer, éducatrice spécialisée, accompagnent un patient dans un service médico-psychologique de proximité de Lille pour qu'il reçoive un traitement.



© Louis Bontemps/Émergence

en facteurs de stress qu'est la prison : tout est réuni pour faire émerger des troubles psychiatriques », explique-t-il.

Pour comprendre la situation, il faut aussi prendre en compte l'évolution des institutions qui organisent le milieu carcéral. Ces dernières années la justice pénale a accéléré sa lutte contre les drogues, avec pour conséquence une hausse de l'incarcération de personnes souffrant d'addictions. De plus, les comparutions immédiates ne permettent pas de faire d'évaluation psychiatrique des personnes prévenues et, bien souvent, l'existence d'un trouble sévère n'est mise en évidence qu'à l'entrée en prison. En parallèle, la psychiatrie publique a vu son nombre de lits baisser, et les besoins augmenter. La surpopulation carcérale vient aussi créer les conditions d'un cocktail explosif : promiscuité, manque de surveillants, accès aux activités et aux conseillers pénitentiaires restreint. Autant d'écueils sur lesquels un fragile équilibre mental peut venir se fracasser.

Une question de santé publique

« Or, ce que les gens oublient souvent, c'est que la quasi-totalité des personnes détenues finiront par sortir un jour de prison », rappelle Thomas Fovet. En effet, la durée moyenne d'incarcération était d'environ dix mois en 2021, selon le ministère de la Justice. « C'est pour cela que s'occuper de la santé mentale des personnes détenues, c'est faire de la santé publique », insiste Camille Lancelevée. Mais c'est là tout le paradoxe du sujet, car « plus on améliore les dispositifs de soins psychiatriques en milieu carcéral, plus on renforce l'illusion que ces gens seront soignés en détention ». Pourtant, les deux spécialistes sont formels : la prison n'est certainement pas un lieu de soin pour ces personnes atteintes d'un trouble psychiatrique grave. Mais alors existe-t-il des

alternatives à la prison pour ces individus ? À Marseille, un dispositif est actuellement testé par l'ONG Médecins du monde, où l'on propose à ces personnes une prise en charge psychiatrique et un logement, à la place de la détention. Il s'agit du programme AILSI, pour « alternative à l'incarcération pour le logement et le suivi intensif ». Un projet de réinsertion ambitieux qui devra faire ses preuves : il sera poursuivi seulement si le taux de réincarcération des bénéficiaires diminue, et si le coût de l'accompagnement est inférieur aux dépenses qui auraient été générées sans ce dernier.

La libération, une période à risque

À Lille, Thomas Fovet a créé une équipe mobile transitionnelle (Emot) en 2020, dont le but est d'accompagner la sortie des personnes vivant avec un trouble psychiatrique sévère. Ces dernières sont suivies avant leur libération, puis pendant six mois après leur sortie de détention. En effet, cette période de transition est souvent synonyme de rupture de soins psychiatriques, de rechute dans l'addic-

tion, de récidives et de suicide. L'Emot propose donc un accompagnement visant, *in fine*, à permettre l'accès à un parcours en psychiatrie « classique » et à éviter l'isolement face à un cumul de problématiques matérielles, juridiques, administratives et psychologiques. Évidemment, ces dispositifs requièrent des moyens et des effectifs, mais aussi de repenser le sens que l'on donne à la peine. Par ailleurs, difficile d'occulter le fait que le problème prend racine bien avant la première

« Ce que les gens oublient souvent, c'est que la quasi-totalité des personnes détenues finiront par sortir un jour de prison »

incarcération, quand on sait que 85 % des femmes et 75 % des hommes en détention ont connu durant l'enfance des traumatismes, abus ou négligences. C'est en réalité tout un modèle de société qui est à repenser, tant les causes des troubles psychiatriques en prison sont transinstitutionnelles et complexes. Et pour Camille Lancelevée, la première chose à faire, « c'est de continuer à cultiver une forme d'indignation sur la situation des personnes présentant des troubles psychiatriques graves, et d'expliquer que la prison pour elles ne peut pas être un lieu de soin ». Lucile André

INSOMNIES

Qui dîne
(bien) dort
(mieux)

Snacks, plats préparés, boissons sucrées... : l'impact des aliments ultratransformés sur la qualité du sommeil est sous-estimé. Pourtant, certaines études épidémiologiques de petite taille suggèrent un lien potentiel entre la quantité et/ou la fréquence de la consommation de produits alimentaires industriels et le risque de troubles du sommeil. L'ampleur de la cohorte NutriNet-Santé (57 105 personnes) et l'exhaustivité des paramètres sociodémographiques et nutritionnels qu'elle recueille depuis plusieurs années constituent une occasion inédite d'étudier cette association chez les adultes issus de la population générale. En l'analysant, **Pauline Duquenne** et ses collègues parisiens ont mis en évidence que le risque de souffrir d'insomnie chronique augmente en même temps que la part des



© M. Raouf/Aubine Stock

produits ultratransformés dans l'alimentation quotidienne, indépendamment du style de vie ou de la santé mentale. Cette association était même un peu plus forte chez les hommes que chez les femmes. Quand on sait qu'un tiers de la population française souffre d'insomnie occasionnelle ou chronique, le choix d'une alimentation plus saine apparaît comme un réflexe simple pour mieux dormir. **c. g.**

Pauline Duquenne : unité 1153 Inserm/INRAE/Université Paris-Cité/Université Sorbonne Paris Nord, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques, Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle

🔗 P. Duquenne *et al.* *J Acad Nutr Diet.*, 28 février 2024 ; doi : 10.1016/j.jand.2024.02.015

Sport

Quels facteurs de blessures
chez les champions ?

Alors que les Jeux olympiques et paralympiques de Paris 2024 approchent, des chercheurs du laboratoire **Santé ingénierie biologie** à Saint-Étienne se sont intéressés aux risques de blessures musculaires chez les athlètes pratiquant du sprint en compétition sur 100, 200 ou 400 mètres. Sur ces distances, lors de championnats internationaux entre 2009 et 2022, les lésions musculaires des membres inférieurs représentaient 60 % de toutes les blessures rencontrées, et celles des ischio-jambiers 30 %. À partir de ces données, l'équipe stéphanoise a découvert que sur 100 et 200 mètres, ces blessures étaient plus nombreuses lors des finales que lors des autres tours de la compétition, chez les femmes comme chez les hommes. Et c'est la vitesse de course qui pourrait être en cause en sollicitant davantage les muscles. De plus, les tours préliminaires créent une fatigue, physique et psychologique, qui contribuerait aussi à ce risque accru de blessures en finale. Les chercheurs conseillent donc aux sportifs de mieux se préparer aux vitesses de course élevées et à leur répétition au cours de leur entraînement, et d'améliorer leur gestion du stress. **M. S.**

Santé ingénierie biologie : unité 1059 Inserm/Mines ParisTech/Université Jean-Monnet-Saint-Étienne

🔗 P. Edouard *et al.* *J Sci Med Sport.*, 1^{er} mai 2024 ; doi : 10.1016/j.jsams.2024.02.007



© Shucky/Aubine Stock



© INMAD

↑ Particules du VIH (bleu) se répliquant à partir d'un segment d'un lymphocyte T (rouge) infecté de manière chronique

VIH et tabac

Un mauvais
cocktail !

Les personnes vivant avec le VIH ont une espérance de vie moindre que la population générale, ainsi qu'une consommation de tabac supérieure. Partant de ce constat, l'équipe de **Laurent Boyer** à Créteil a étudié l'impact, indépendant ou

potentialisant, du tabagisme et de l'infection virale sur le développement de pathologies liées à l'âge telles que les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, l'ostéoporose... En comparant différents paramètres chez des personnes séropositives et une population contrôle, les scientifiques ont montré que la densité minérale osseuse, la masse musculaire et la fonction pulmonaire étaient dégradées chez les

patients, notamment ceux fumant encore. Ces résultats témoignent d'un effet synergique entre ces deux facteurs de risques pour les troubles liés à l'âge et prouvent, encore une fois, l'importance de l'arrêt du tabac dans la population infectée par le VIH. **A. F.**

Laurent Boyer : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil, Institut Mondor de recherche biomédicale

🔗 L. Boyer *et al.* *Sci Rep.*, 8 décembre 2023 ; doi : 10.1038/s41598-023-39861-5

INFECTIONS NOSOCOMIALES

Une dose unique d'antibiotique suffirait

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est la première cause d'infection associée aux soins en réanimation. Prévenir sa survenue est donc un enjeu majeur, en particulier chez les patients souffrant de lésions cérébrales ou dans le coma.

Mais les recommandations pour prévenir ce risque nosocomial, synonyme d'une hospitalisation prolongée et d'un moins bon pronostic, sont peu consensuelles et peu appliquées en routine. Pour y remédier, l'équipe de **Claire Dahyot-Fizelier** à Poitiers

vient de démontrer l'intérêt d'une nouvelle approche. En menant une étude sur plus de 300 patients, les chercheurs ont constaté une moindre incidence de PAVM chez les patients cérébrolésés ayant reçu 2 g de l'antibiotique céftriaxone dans les 12 heures qui suivent leur intubation, diminuant ainsi leur exposition globale aux antibiotiques. L'administration en

dose unique de céftriaxone pourrait donc devenir un outil précieux pour prévenir ces pneumopathies tout en s'inscrivant dans une démarche de lutte contre l'antibiorésistance. **A. F.**

Claire Dahyot-Fizelier : unité 1070 Inserm/Université de Poitiers, Pharmacologie des agents anti-infectieux et antibiorésistance

🔗 C. Dahyot-Fizelier *et al.* *The Lancet*, mai 2024 ; doi : 10.1016/S2213-2600(23)00471-X

Parkinson



© Lightfields studio/Alamy Stock

Un antidiabétique pour ralentir la maladie

Des travaux récents ont montré que les diabétiques de type 2 ont un risque accru de développer une maladie de Parkinson, mais que ceux traités par certains antidiabétiques, comme le lixisenatide, voient ce risque réduit. **Olivier Rascol** et son équipe à Toulouse ont voulu confirmer ces observations : ils ont recruté des patients dont la maladie de Parkinson avait été récemment diagnostiquée, et leur ont prescrit un traitement quotidien par lixisenatide ou par placebo. Après un an, la progression de la sévérité des symptômes moteurs induits par la maladie s'est avérée significativement moindre dans le groupe ayant reçu l'antidiabétique. Ce résultat est porteur d'espoir car il n'existe aujourd'hui aucun traitement « neuroprotecteur » capable de freiner l'évolution de la maladie de Parkinson. D'autres études seront donc planifiées pour confirmer l'efficacité du lixisenatide : les chercheurs souhaitent évaluer si son bénéfice s'amplifie lorsque le traitement est maintenu plus longtemps, si d'autres doses que celle utilisée dans leur première étude procureraient un meilleur rapport bénéfice-risque et si ce type de traitement s'avère aussi efficace chez des patients dont la maladie est plus ancienne. **C. G.**

Olivier Rascol : CIC 1436 Inserm/CHU Toulouse ; unité 1214 Inserm/Université Toulouse III - Paul-Sabatier, Toulouse neuroimaging center

🔗 W. G. Meissner *et al.* *N Engl J Med.*, 3 avril 2024 ; doi : 10.1056/NEJMoa2312323

ENDOMÉTRIOSE

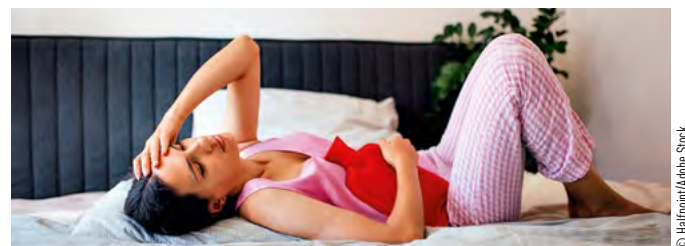
Bientôt un test de diagnostic salivaire

L'endométriose touche 2 à 10 % des femmes en âge de procréer, soit 190 millions dans le monde, qui souffrent de douleurs pelviennes intenses. Cause d'infertilité, elle se caractérise par la présence de tissu de l'endomètre, la couche interne de l'utérus, en dehors de celui-ci. Alors que l'errance diagnostique est encore aujourd'hui de 7 à 12 ans, cette maladie est désormais reconnue comme une priorité de santé publique en France. S'appuyant sur les technologies d'analyse génétique et d'intelligence artificielle, un test de diagnostic salivaire a été mis au point en 2022 : il détecte par séquençage des micro-fragments d'ARN qui se révèlent caractéristiques de cette pathologie, représentant ce qu'on appelle une signature transcriptionnelle de la maladie. Pour

le valider, l'équipe de **Sofiane Bendifallah** et 18 centres experts en France, en collaboration avec la start-up française ZIwig, mènent actuellement une étude sur 1 000 patientes. L'analyse intermédiaire réalisée sur 200 femmes âgées de 18 à 43 ans démontre d'ores et déjà que ce test, baptisé 109-miRNA, a une excellente sensibilité, spécificité et valeur prédictive de la maladie. La Haute Autorité de santé a souligné « *le caractère novateur indéniable et les performances diagnostiques validées* » de ce nouveau test peu invasif qui pourrait être déployé en routine pour diagnostiquer l'endométriose et améliorer la qualité de vie des patientes. **A. F.**

Sofiane Bendifallah : unité 938 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche Saint-Antoine

🔗 S. Bendifallah *et al.* *N Engl J Med.*, 9 juin 2023 ; doi : 10.1056/EVIDoa2200282



© Halpoint/Alamy Stock

ÉPILEPSIE

Un nouvel outil
pour guider
la chirurgie

Pour certains patients épileptiques, la seule solution pour guérir est la chirurgie. Encore faut-il bien repérer les zones du cerveau à opérer. Un nouveau traceur radioactif a montré son intérêt pour localiser ces zones épileptogènes lorsque les outils actuels font défaut.



© Adobe Stock

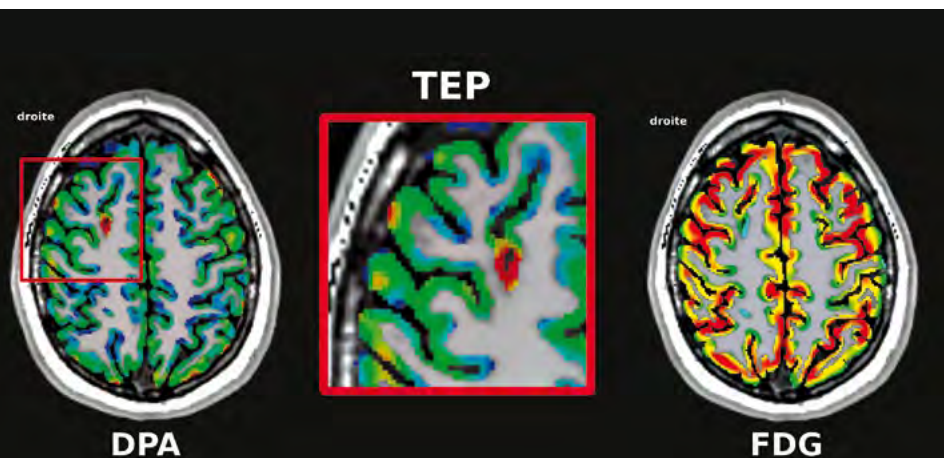
Un court-circuit, un orage électrique: voilà ce qui se passe dans le cerveau d'une personne touchée par une crise d'épilepsie. Cette intense activité neuronale, qui affecte à tout âge près de 1 % de la population, trouve son origine dans une ou plusieurs zones dysfonctionnelles du cerveau dont les cellules nerveuses s'excitent de façon anormale. En fonction de la localisation des neurones affectés par cette « décharge » électrique, une variété de ma-

nifestations peuvent apparaître: contractions musculaires, perte de tonus, absences, hallucinations, troubles du langage et de la mémoire, modification respiratoires... Ces crises, parfois très impressionnantes, peuvent s'accompagner de pertes de connaissance, voire conduire au décès. Mais cette maladie neurologique ou plutôt ces maladies, tant l'épilepsie présente des causes et des manifestations variées, sont aussi associées à des troubles de la

cognition, de l'humeur, du comportement ou encore du sommeil qui ont un impact significatif sur les personnes atteintes.

Détecter les neurones
qui dysfonctionnent

Il existe bien des traitements pharmacologiques qui régulent l'activité des neurones et permettent de limiter les crises et leurs conséquences sur le fonctionnement du cerveau. « Mais ces médicaments n'ont pas ou peu d'effets pour près d'un tiers des patients », remarque **Viviane Bouillieret**, neurologue et cheffe de service à l'hôpital Bicêtre à Paris. Certains d'entre eux peuvent toutefois bénéficier de la chirurgie. « Le but, lorsque c'est réalisable, est de retirer le foyer épileptogène, cette zone non fonctionnelle du cerveau qui occasionne les crises, sans affecter les parties saines », explique la neurologue. Pour localiser de façon précise ce groupe de neurones qui fonctionnent anormalement, les patients passent des tests psychologiques et toute une batterie d'examen neurologiques, notamment des électroencéphalogrammes pour examiner l'activité du cerveau en dehors et pendant les crises ainsi que des IRM pour détecter d'éventuelles lésions cérébrales qui pourraient être à l'origine de l'épilepsie. Un autre examen important pour situer les zones du cerveau impliquées dans l'épilepsie est la tomographie à émis-



Superposition d'images de tomographie par émission de positons et d'IRM avec, à gauche, le DPA-714 et, à droite, le traceur classique (fluorodésoxyglucose). Au centre, zone de fixation anormalement élevée du traceur DPA-714.

© Univ. Paris Saclay/Laboratoire d'imagerie biomédicale multimodale

sion de positons (TEP), couramment appelée PET scan. « Cette technique d'imagerie médicale permet notamment de suivre l'activité métabolique des cellules », explique **Sebastian Rodrigo**, médecin radiologue et chercheur de l'université Paris-Saclay à Orsay. Or, nous savons que les neurones des foyers épileptogènes ne consomment pas autant de glucose que les neurones sains. » Via l'injection au patient d'un radiotracer, le fluorodésoxyglucose, une molécule de glucose enrichie en fluor radioactif, il est donc possible de localiser les zones du cerveau dont le métabolisme est altéré grâce à une caméra qui détecte les positons émis par le fluor radioactif. Pourtant, « l'ensemble de ces examens n'est pas concluant pour environ 40 % des patients qui ne répondent pas aux traitements actuels et pourraient théoriquement tirer un bénéfice de la chirurgie », déplore le neuroradiologue.

Un outil d'imagerie de précision

Cet état de fait pourrait prochainement changer grâce à un radiotracer conçu il y a plus de 15 ans pour la TEP : le DPA-714. « Sous ce nom se cache une molécule qui a initialement été développée pour visua-

liser l'inflammation des tissus nerveux au cœur du cerveau, explique **Vincent Lebon**, directeur du laboratoire Biomaps et du service hospitalier Frédéric-Joliot à Orsay. En cas de neuro-inflammation, les cellules gliales, comme les astrocytes en forme d'étoiles, qui entourent les neurones et soutiennent leur bon fonctionnement expriment des protéines appelées TSPO. C'est sur ces protéines que vient se fixer de façon spécifique le DPA-714. » Grâce à ce radiotracer,

les scientifiques de Biomaps et d'autres groupes de recherche ont pu étudier, dans des modèles expérimentaux et chez les humains, la neuro-inflammation associée à des pathologies cérébrales inflammatoires telles que la sclérose en plaques mais aussi dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. « Le DPA-714 permet d'accéder à des informations qui ne sont pas visibles par d'autres techniques d'imagerie. Il est de ce fait plébiscité par de nombreux neurologues et chercheurs », se réjouit le directeur de cette unité Inserm, qui fait partie des très rares laboratoires capables de synthétiser ce radiotracer.

Mais c'est bien dans la prise en charge de l'épilepsie que le DPA-714 pourrait se révéler un outil essentiel. « Les cellules gliales

des foyers épileptogènes sont aussi dans un mode inflammatoire et surexpriment TSPO. Il est donc théoriquement possible de traquer la neuro-inflammation associée avec la zone cérébrale dysfonctionnelle responsable des crises grâce au DPA-714, explique Viviane Bouilleret, qui est aussi chercheuse au sein du laboratoire Biomaps. Ce qui a récemment été prouvé lors d'un essai clinique mené sur 23 patients pour qui la TEP avec le fluorodésoxyglucose n'était pas concluante et qui n'étaient donc pas opérables malgré le fait d'être atteints d'une forme d'épilepsie pharmacorésistante. La TEP au DPA-714 nous a permis de repérer des anomalies cérébrales qui n'étaient pas visibles avec le fluorodésoxyglucose et de localiser de façon beaucoup plus précise les foyers épileptogènes. Huit patients ont d'ailleurs pu bénéficier de la chirurgie et quatre d'entre eux ne font plus de crises depuis l'opération », poursuit la neurologue. Le DPA-714 pourrait donc prochainement venir compléter les outils d'imagerie existants pour localiser les foyers épileptogènes, voire, à terme, se substituer au fluorodésoxyglucose pour le diagnostic et la prise en charge de l'épilepsie pharmacorésistante. Et ainsi aider des patients dont les options thérapeutiques sont à l'heure actuelle très limitées.

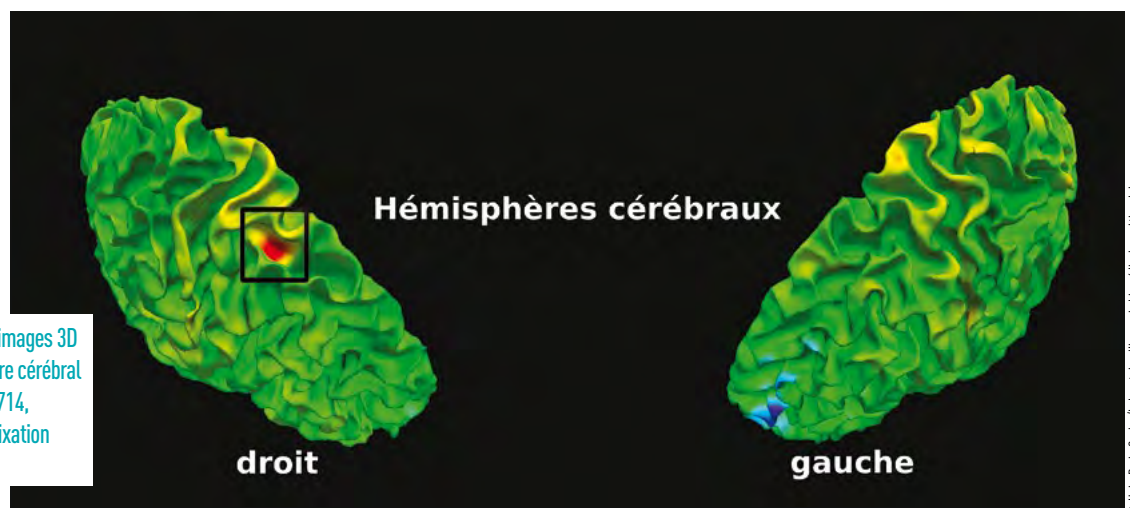
Simon Pierrefixe

Viviane Bouilleret, Sebastian Rodrigo, Vincent Lebon : unité 1281 Inserm/CEA/CNRS/Université Paris-Saclay, Laboratoire d'imagerie biomédicale multimodale

M. -L. James *et al.* *J Nucl Med.*, mai 2008 ; doi : 10.2967/jnumed.107.046151

M. Cheval *et al.* *Neurology*, 7 novembre 2023 ; doi : 10.1212/WNL.0000000000207811

« Le DPA-714 permet d'accéder à des informations qui ne sont pas visibles par d'autres techniques d'imagerie. Il est de ce fait plébiscité par de nombreux neurologues et chercheurs »



→ Superposition d'images 3D de chaque hémisphère cérébral avec le traceur DPA-714, montrant une hyperfixation anormale à droite



ÉTATS-UNIS

GROSSESSE

Quelles influences sur l'âge biologique ?

L'âge biologique est l'âge qui reflète les stress physiologiques que l'organisme accumule au fil des années. Dans

quelle mesure la grossesse, considérée comme un épisode stressant pour le corps féminin, influence-t-elle l'âge biologique ? En analysant l'ADN des cellules sanguines de 68 femmes enceintes, l'équipe de Kieran O'Donnell de l'école de médecine de l'université Yale a montré que l'âge biologique augmentait jusqu'à 2,5 ans pendant la grossesse avant de régresser trois mois après l'accouchement. En moyenne, la régression est deux à trois fois plus importante que l'augmentation due à la

grossesse. Cette inversion de l'âge biologique est d'autant plus significative si la femme allaite et/ou possède un indice de masse corporelle normal. Avant de conclure que la grossesse posséderait un réel « effet rajeunissant », d'autres travaux doivent être menés. Il faudra notamment se référer à l'âge biologique des participantes avant la grossesse et vérifier si cet éventuel « coup de jeune » post-partum se maintient dans le temps.

H.Pham *et al. Cell MetAB*, 22 mars 2024 ; doi : 10.1016/j.cmet.2024.02.016



↑ L'étude montre une inversion de l'âge biologique entre la fin de la grossesse et les trois mois suivant l'accouchement.

© Santypan/Adobe Stock



ROYAUME-UNI

AVC



© Adobe Stock

La menace de la dépression plane sur le long cours

L'accident vasculaire cérébral (AVC) concerne chaque année en France 140 000 personnes et l'une de ses comorbidités est la dépression. Selon des travaux menés par l'équipe de Matthew O'Connell et Yanzhong Wang du King's College de Londres, dans les 18 ans suivant l'AVC, plus d'un patient sur deux connaît au moins un épisode dépressif. Et près de 88 % d'entre eux seront touchés par la maladie psychique dans les 5 ans post-AVC. Ces travaux invitent donc les professionnels de santé à soutenir leur surveillance plusieurs années après l'AVC de leur patient.

L. Liu *et al. The Lancet*, 25 mars 2024 ; doi : 10.1016/j.lanepe.2024.100882



PAYS-BAS

POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

Le poids des inégalités

Sommes-nous tous égaux face aux particules et aux molécules nocives présentes dans l'air ? Pour répondre à cette question, Ilonca Vaartjes du centre médical universitaire d'Utrecht et ses collègues ont mis en miroir les informations sociodémographiques et ethniques de plus de 17 millions d'individus vivant aux Pays-Bas et leurs niveaux d'exposition au dioxyde d'azote, aux particules fines (PM2,5 et PM10) et aux particules carbonées. Conclusions ? Les groupes ethniques minoritaires, comparativement au groupe ethnique néerlandais, sont surexposés au dioxyde d'azote à hauteur de 3 à 44 % et aux PM2,5 à hauteur de 1 à 9 %. Des études complémentaires devront être réalisées pour évaluer les vulnérabilités sanitaires consécutives à cette injustice environnementale.

L. van den Brekel *et al. The Lancet*, 8 janvier 2024 ; doi : 10.1016/S2542-5196(23)00258-9



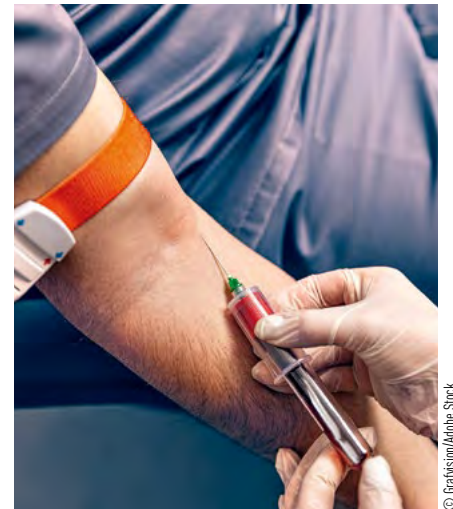
© Milus/Adobe Stock



AUSTRALIE

SOMMEIL

Un biomarqueur pour détecter les carences



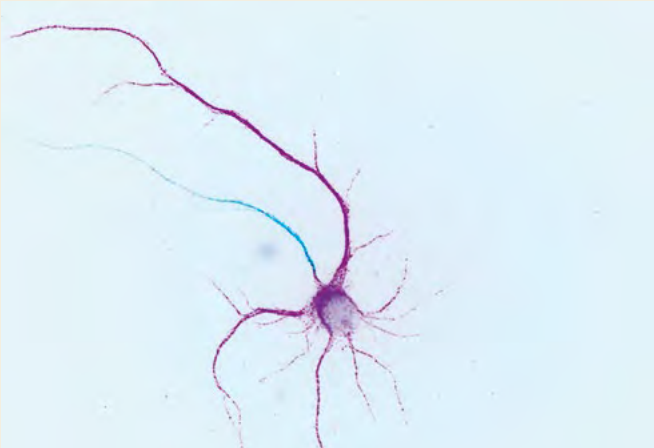
© Grafvision/Adobe Stock

Et si une prise de sang suffisait pour évaluer le manque de sommeil ? C'est en se lançant ce pari que l'équipe de Clara Anderson, de l'université Monash de Melbourne, a conçu un biomarqueur qui détecte la privation de sommeil aiguë (plus de 24 heures d'éveil) avec une précision de 94,7 %. Cette approche permettrait, entre autres, de réduire les accidents grâce à des évaluations d'aptitude au travail.

K. Jeppe *et al. Sci Adv*, 8 mars 2024 ; doi : 10.1126/sciadv.adj6834

MÉMOIRE

Pas de souvenir sans casser de l'ADN



© Ana Dorrego-Rivas, Mireille Montcauquil/Inserm

🔍 Visualisation d'un neurone sain d'hippocampe de rat après 7 jours en culture (in vitro). On peut y observer les détails de la transmission d'une information au sein du cerveau.

Comment un souvenir s'inscrit-il à l'échelle cellulaire ? C'est en se penchant sur cette question complexe que l'équipe de Jelena Radulovic de l'université d'Aarhus a conditionné des souris à associer un petit choc électrique à un nouvel environnement. Quelques heures après cet apprentissage de la peur contextuelle, les chercheurs ont mis en évidence, au niveau de certains de leurs neurones de l'hippocampe, que l'enveloppe de leur noyau se rompait et que la double hélice d'ADN à l'intérieur se brisait. Au contact de ces fragments

d'ADN flottants dans le milieu cellulaire de la cellule nerveuse, la protéine TLR9 (*Toll-like receptor 9*) s'active alors afin de déclencher une réponse inflammatoire pour réparer les dommages. Pour les chercheurs danois, ces mécanismes apparaissent désormais comme une cible thérapeutique prometteuse pour améliorer et préserver la santé neurocognitive.

🧠 **Hippocampe.** Structure cérébrale située dans les lobes temporaux et impliquée dans les processus de mémorisation, d'apprentissage et de repérage dans l'espace

📖 V. Jovasevic *et al. Nature*, 27 mars 2024 ; doi : 10.1038/s41586-024-07220-7



LE POINT AVEC



© Inserm/François Guizot

Nora Abrous

directrice de recherche Inserm
au Neurocentre Magendie à Bordeaux

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Nora Abrous : En général, les « cassures d'ADN » sont étudiées dans les neurones dans des contextes pathologiques. Il y

a, en effet, des erreurs génétiques qui s'accumulent lors de processus neurodégénératifs ou d'infections virales. À ma connaissance et à ce jour, trois articles ont été publiés sur ces cassures hors conditions pathologiques. Soit lors de l'exploration d'un environnement nouveau ou soit lors de la formation de la reconsolidation d'une mémoire de peur. Ici, de manière inédite, les chercheurs ont montré un lien entre la formation de cassures d'ADN et une cascade de l'immunité naturelle. Ils montrent que l'inhibition de l'expression du gène codant pour la protéine TLR9 altère la formation de ces cassures et la mémoire.

Que reste-t-il encore à élucider ?

N. A. : Pour aller plus loin, tout un travail est nécessaire pour comprendre par quels mécanismes ces cassures d'ADN vont permettre la mémorisation d'une information. Par ailleurs se pose la question de savoir pourquoi l'accumulation de ces cassures peut être tantôt bénéfique tantôt délétère pour la mémoire. Le

champ d'investigation dans ce domaine émergent est immense !

Et quelles sont les applications thérapeutiques potentielles ?

N. A. : Elles sont multiples. Il faut déjà se demander comment cette réponse immunitaire et ces cassures d'ADN sont impliquées dans le vieillissement cognitif, dans les mémoires liées au stress, mais aussi dans d'autres types de mémoire, qu'elles soient normales ou pathologiques. Une fois ces connaissances obtenues, nous pourrions nous interroger sur la manière d'agir pour améliorer ou normaliser la mémoire.

Propos recueillis par Julie Paysant

Nora Abrous : unité 1215 Inserm/Université de Bordeaux

📖 F.-H. Marty *et al. iScience*, 16 décembre 2021 ; doi : 10.1016/j.isci.2021.103621

📖 E. Suberbielle *et al. Nat Neurosci.*, 24 mars 2013 ; doi : 10.1038/nn.3356

📖 S. Navabpour *et al. Int J Mol Sci.*, 26 novembre 2020 ; doi : 10.3390/ijms21238995

📖 R. T. Stott *et al. PLoS One*, 1^{er} juillet 2021 ; doi : 10.1371/journal.pone.0249691

Marie-Émilie Terret est directrice de recherche Inserm au Centre interdisciplinaire de recherche en biologie au Collège de France à Paris. Elle a jeté son dévolu sur les ovocytes, des cellules d'une grande complexité dont elle décrit le fonctionnement particulier, clé de la viabilité du futur embryon. Sa créativité scientifique et de précieuses collaborations pluridisciplinaires lui ont permis de découvrir, entre autres, un marqueur important de la qualité ovocytaire. Une avancée prometteuse pour la médecine de la reproduction.

MARIE-ÉMILIE TERRET

Percer les secrets des ovocytes

Les ovocytes, ces précurseurs des ovules, sont des cellules très particulières qui ne font rien comme les autres. Formés dès l'embryogenèse, ils représentent chez la femme, avec les neurones, les plus vieilles cellules de l'organisme. Isolés dans des sortes de sacs appelés « follicules ovariens », ils sont énormes, dépourvus de centrosomes – les piliers de l'architecture cellulaire – et demeurent pendant des années à un stade inachevé de leur développement. C'est bien pour cela que Marie-Émilie Terret les trouve passionnants et a décidé de leur consacrer ses travaux. « Ce modèle cellulaire très original pose des questions de recherche fondamentale, mais aussi appliquée, puisque les ovocytes deviennent des ovules susceptibles de donner des embryons. Leur mauvaise qualité compromet donc la fécondation et le développement embryonnaire », clarifie-t-elle d'emblée. À l'entendre, l'existence de ces cellules l'aurait convaincue de se lancer dans la recherche. « Parfois, les parcours de vie tiennent à un fil. Ma carrière de chercheuse, je la dois à un professeur à l'École normale supérieure de Lyon où j'étudiais, qui m'a transmis sa passion et a éveillé en moi cette vocation. Ensuite, j'ai été recrutée pour un stage de master dans un laboratoire travaillant sur les ovocytes à Sorbonne Univer-

sité en 1999, puis comme doctorante en 2000. L'intérêt des recherches mais aussi la confiance accordée et la liberté donnée aux équipes pour réaliser leurs projets ont achevé de me convaincre que j'étais à la bonne place. » Marie-Émilie Terret effectue ensuite un postdoctorat au Sloan Kettering Institute de New York sur la division des cellules cancéreuses dans l'équipe dirigée par Prasad Jallepalli. Le fait de s'écarter de sa thématique initiale sert de déclic. « Si intéressante fût cette expérience américaine, je n'avais qu'une idée en tête : revenir sur les ovocytes ! », confie-t-elle.

Des efforts de recherche mutualisés

Elle recontacte alors son laboratoire de thèse au Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (CIRB) pour proposer ses services de chercheuse et est immédiatement accueillie. « L'égo n'est pas mon moteur, je n'ai pas souhaité monter ma propre équipe mais plutôt accroître l'expertise de ce "super laboratoire" de l'ovocyte avec de nouvelles idées de projets. » Dès 2017, elle devient codirectrice, avec Marie-Hélène Verlhac, de l'équipe Mécanique et morphogenèse des ovocytes : un statut atypique à l'époque. « Les codirections étaient moins fréquentes qu'aujourd'hui, mais cela avait du sens de diriger à deux cette équipe pour mettre en commun nos

compétences, nos ressources et nos nombreuses collaborations avec des médecins hospitaliers, des physiciens ou encore des spécialistes en intelligence artificielle. » Depuis, Marie-Émilie Terret peut se réjouir d'avoir déjà enrichi de façon significative les connaissances sur ces cellules féminines. « L'objectif à terme est d'apporter des outils à la médecine de la reproduction dans le cadre de la conservation des ovocytes et de la procréation médicalement assistée, pour en améliorer les résultats », rappelle-t-elle. Pour comprendre ces avancées, revenons sur les ovocytes à proprement parler. À sa naissance, une petite fille dispose de sa réserve d'ovocytes pour la vie. Mais le développement de ces cellules est interrompu pendant des années, avant de reprendre à partir de l'adolescence de façon cyclique, jusqu'à la ménopause, dans le but de devenir un ovule fécondable muni d'un seul jeu de chromosomes. Cette étape termine la méiose et permet à l'ovule de disposer de moitié moins de matériel génétique que les autres cellules de l'organisme, en prévision de la rencontre avec un spermatozoïde, qui apporte également sa moitié. Marie-Émilie Terret étudie ce mécanisme, dysfonctionnel dans un certain nombre de cas, mais aussi la formation de l'embryon à partir de l'ovocyte. « Le spermatozoïde n'apporte que de l'ADN alors que l'ovule fournit tout le reste : protéines, ARN, mitochondries et

autres compartiments cellulaires, rappelle-t-elle. Nous souhaitons comprendre ce qu'est un ovocyte de bonne qualité et comment il se transforme en embryon viable. »

Une découverte brevetée

Outre la description de plusieurs mécanismes associés à des anomalies de développement des ovocytes, elle a découvert l'importance de leurs propriétés mécaniques. « *Le niveau de rigidité de la cellule, sa capacité à se déformer ou non, est cruciale pour que les ovocytes et les embryons disposent du bon nombre de chromosomes et aient un contenu cellulaire équilibré, explique-t-elle. Il s'agit d'un véritable biomarqueur de qualité qui pourrait être utilisé en clinique. À ce titre, nous développons un dispositif microfluidique pour mesurer la résistance mécanique des ovocytes, en combinaison avec un programme d'intelligence artificielle qui évalue la qualité du milieu intracellulaire. Nous avons déposé un brevet. »*

Si cette avancée est importante dans sa carrière de chercheuse, Marie-Émilie Terret est consciente du chemin qui reste à parcourir pour décrypter les secrets des ovocytes. Pour cela, elle mise sur la « créativité scientifique ». « *C'est ce que j'aime dans ce métier : inventer, oser, ne pas avoir peur de tester des idées qui peuvent paraître décalées au départ. C'est d'ailleurs ce que je transmets aux étudiants que j'embauche au laboratoire (doctorants, postdoctorants, personnels techniques...). J'apprécie énormément de les accompagner sur un projet de recherche ou une formation mais aussi, plus largement, de les aider dans leurs choix d'orientation. Cette tâche contribue largement à mon épanouissement professionnel. »* Un engagement qui lui a valu d'obtenir le prix du mentorat scientifique 2023 de la revue *Nature* sur proposition de ses étudiants, signe d'une reconnaissance mutuelle. **Aude Rambaud**

🔗 **Centrosome.** Structure d'où émergent les microtubules, des fibres impliquées dans la forme des cellules et plusieurs autres fonctions

🔗 **Méiose.** Division cellulaire aboutissant à la production des cellules sexuelles, les gamètes, en vue de la reproduction

Marie-Émilie Terret, Marie-Hélène Verlhac : unité 1050 Inserm/CNRS/Collège de France

🔗 I. Bennabi *et al. Nat Commun.*, 3 avril 2020 ; doi : 10.1038/s41467-020-15470-y

🔗 F. Crozet *et al. Life Sci Alliance.*, 21 mars 2023 ; doi : 10.26508/lsa.202301963

🔗 E. Nikalayevich *et al. Dev Cell.*, 8 avril 2024 ; doi : 10.1016/j.devcel.2024.01.027

DATES CLÉS

2004-2009. Postdoctorante au Sloan Kettering Institute, New York (États-Unis)

2010. Chercheuse dans l'équipe Divisions asymétriques de l'ovocyte, Sorbonne Université

2017. Codirectrice de l'équipe Mécanique et morphogenèse des ovocytes au CIRB, Collège de France

2018. Directrice de recherche Inserm

2023. Prix du mentorat de la revue *Nature*



« J'ai entendu un neurone »

Pour comprendre comment l'anxiété, un mécanisme naturel, peut devenir pathologique, Anna Beyeler, chercheuse Inserm, étudie les circuits neuronaux qui sous-tendent cet état psychique. Le but ? Comprendre leur fonctionnement dans l'optique de réguler les altérations qui peuvent les affecter et aider les personnes souffrant de troubles anxieux. En 2023, la scientifique a reçu la dotation Impulsance de la fondation Bettencourt-Schueller pour soutenir son projet.

Je suis électrophysiologiste et écouter les neurones a été un fil conducteur de ma carrière. Bien que les neurones n'émettent pas de son, les scientifiques transforment les signaux électriques enregistrés en son afin de pouvoir les « écouter ». La première fois que j'ai « entendu » un neurone, j'étais en master et, à l'époque, on ne pouvait enregistrer qu'un seul neurone à la fois. Aujourd'hui la technologie nous permet d'écouter jusqu'à des centaines de neurones en même temps ! Avec mon équipe, nous travaillons justement à l'analyse de circuits de neurones, constitués de centaines de cellules nerveuses, et plus particulièrement à celle des circuits qui contrôlent les comportements relatifs à l'anxiété.

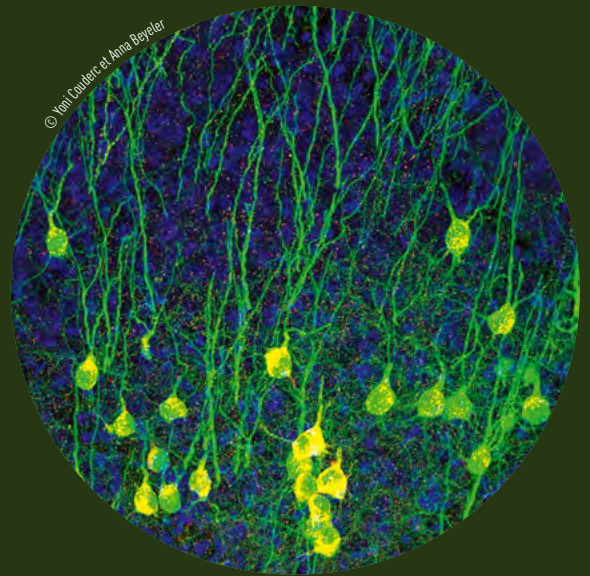
L'anxiété est une réponse physiologique naturelle, saine, mais lorsqu'elle est chronique et indépendante de l'environnement, elle peut devenir pathologique. Chez des modèles murins, nous essayons donc d'identifier les circuits sous-jacents, en étudiant comment ils sont connectés et comment ils communiquent, par exemple via la sérotonine, un neurotransmetteur important dans la régulation de l'anxiété. Nous étudions également ce qui différencie des individus vulnérables ou résilients face à l'anxiété, en analysant notamment l'impact de stress auxquels ils sont soumis en début de vie.



© Alexandre Barmpalakis in Research pour la Fondation Bettencourt-Schueller

Anna Beyeler

cheffe de l'équipe
Circuits neuronaux de l'anxiété
au Neurocentre Magendie
(unité 1215 Inserm/Université
de Bordeaux)



© Yann Couderc et Anna Beyeler

📍 Neurones glutamatergiques du cortex insulaire antérieur exprimant une protéine fluorescente (vert) et un marqueur de l'ADN (bleu)

Forts de cette compréhension, nous souhaiterions mettre au point des stratégies afin de restaurer les altérations affectant ces circuits neuronaux et, à long terme, aider au développement de thérapies destinées aux personnes souffrant de troubles de l'anxiété.

Propos recueillis par Alice Bomboy

📄 C. Nicolas *et al.* *Nature Commun.*, 21 août 2023 ;
doi: 10.1038/s41467-023-40517-1

beyelerlab.com

PROTÉGER LES FEMMES VULNÉRABLES

Médecin et chercheuse à l'Inserm, Keitly Mensah travaille sur l'accès au dépistage du cancer du col de l'utérus dans les pays à faible et moyen revenu. Récompensée par la fondation Sidaction, elle fait de la santé des femmes son leitmotiv.

Quand elle débute ses études de médecine, Keitly Mensah s'imagine travailler au contrôle des maladies infectieuses dans une ONG. Jusqu'à ce que son parcours croise le monde de la recherche : « Lors de mon internat en santé publique, j'ai travaillé sur l'influence de la saisonnalité sur la prévention des maladies infantiles transmissibles à Madagascar. J'ai alors découvert que la recherche était un autre moyen concret pour aider à mieux organiser les services de santé et leur accès. » Elle met donc le cap sur un doctorat et travaille pour la première fois sur le dépistage du cancer du col de l'utérus : « Cette maladie provoquée par l'infection à papillomavirus est très fréquente en Afrique, et les femmes vivant avec le VIH présentent un surrisque de contamination. Depuis 2018, sur initiative de l'Organisation mondiale de la santé, l'accès au dépistage est renforcé dans plusieurs pays, notamment en Côte d'Ivoire. J'ai analysé son intégration dans des services dédiés à la prise en charge du VIH et les apports pour le parcours de femmes non séropositives au Burkina Faso. »

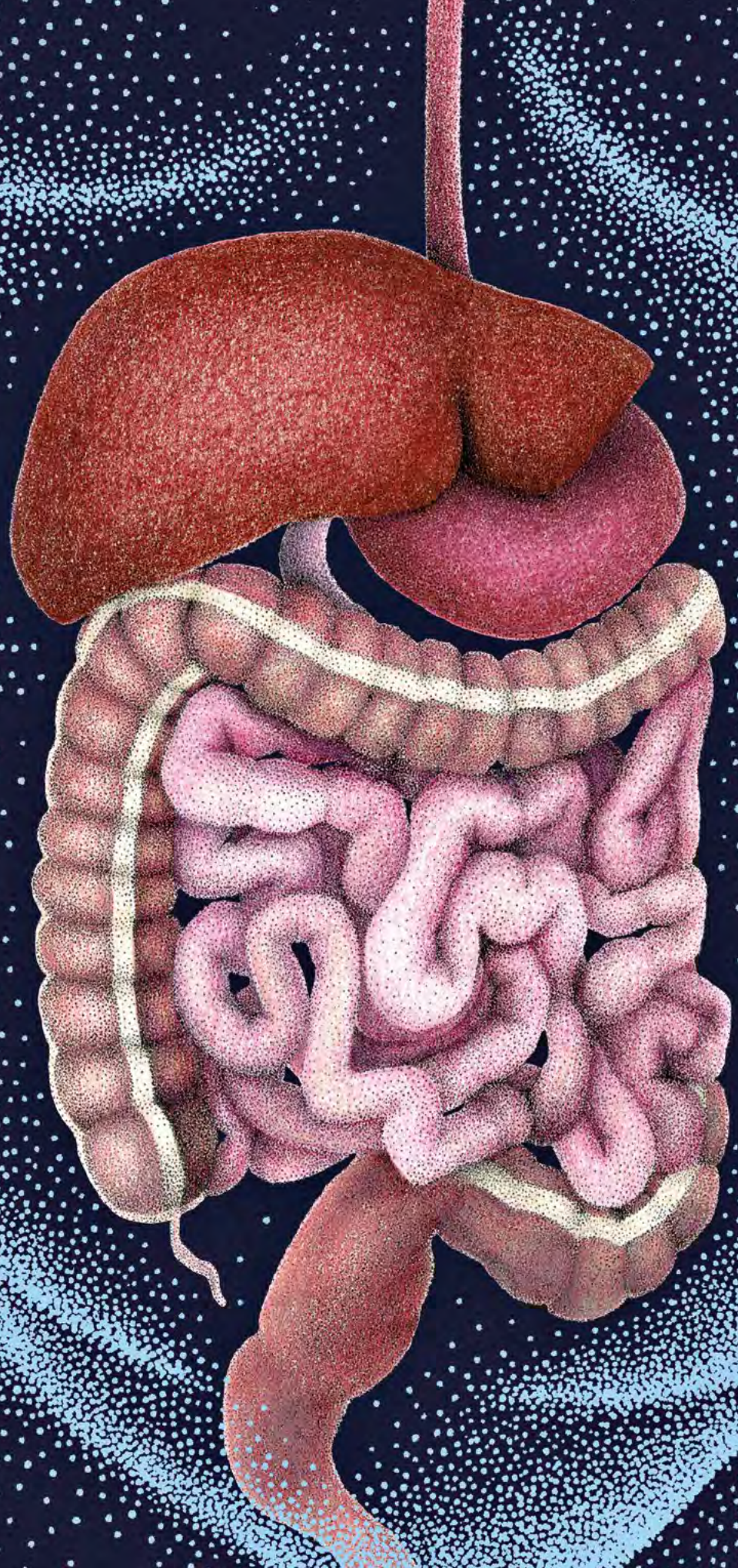
À la suite de cette première expérience, Keitly Mensah veut continuer à intervenir auprès des populations vulnérables. Après un premier postdoctorat mené sur l'accès au dépistage du cancer du col de l'utérus parmi les populations marginalisées dans plusieurs pays européens, elle s'intéresse aujourd'hui à l'ensemble du parcours des femmes camerounaises, depuis le dépistage jusqu'aux soins. « De nombreux

**Keitly
Mensah**

unité 1137 Inserm/
Université Paris-Cité/Université
Sorbonne Paris Nord, Infection,
antimicrobiens, modélisation,
évolution

facteurs à la fois pratiques, matériels ou culturels peuvent les conduire à interrompre ce parcours. Auprès de ces femmes, j'analyse ce qui motive et ce qui bloque dans le cadre d'ateliers. Je travaille aussi avec les équipes médicales et les intermédiaires civils. L'idée est de construire tous ensemble des organisations qui trouveront leur place dans l'existant, sans le bouleverser, pour qu'elles deviennent pérennes. » Et plus tard ? « Je veux continuer la recherche, mais mon souhait premier est d'améliorer la santé des femmes, notamment en Afrique et ailleurs, peu importe comment. »
Caroline Guignot





GRAND ANGLE

OBÉSITÉ

Tout savoir sur les nouveaux traitements

Dossier réalisé par
**Kheira
Bettayeb**

Depuis quelques années, la lutte contre l'obésité connaît un nouveau souffle : après le retrait du marché de plusieurs médicaments contre cette maladie, causes d'effets secondaires graves, une nouvelle génération de traitements très prometteuse fait beaucoup parler d'elle. En parallèle, une multitude de solutions alternatives (régimes, médicaments coupe-faim...) font le buzz sur internet. Quels sont les nouveaux traitements ? Quelle efficacité ? Quelles limites ? Quid des autres types de prise en charge des patients en situation d'obésité ? Et quelles autres innovations possibles à l'avenir ? Décryptage.

“P

remière épidémie non infectieuse de l'histoire de l'humanité » :

voilà comment, dès 1997, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a qualifié l'obésité lors de sa première alerte contre ce fléau. Une trentaine d'années plus tard, loin d'avoir reculé, cette maladie est devenue un problème de santé publique mondial qui ne cesse de progresser et qui touche désormais aussi bien les pays riches que ceux à revenus faibles ou intermédiaires. C'est ce qu'a confirmé une vaste étude de mars 2024 menée en collaboration avec l'OMS, qui a révélé qu'en 2022, la planète a franchi la barre symbolique du milliard de personnes en obésité, avec 879 millions d'adultes et 159 millions d'enfants touchés.

En France, ce fléau continue aussi à se répandre : selon la dernière enquête Obépi, entre 1997 et 2020, sa fréquence chez les adultes a quasiment doublé. Elle touche désormais plus de 8 millions d'entre eux (17 %). « C'est chez les 18-24 ans, soit les générations de demain, que la hausse a été la plus forte, avec une prévalence multipliée plus de quatre fois (9,2 % en 2020 versus 2,1 % en 1997) », souligne **Annick Fontbonne**, épidémiologiste Inserm au centre d'investigation clinique de Montpellier et co-coordinatrice de l'étude. Par définition, l'obésité correspond à une accumulation excessive de graisse dans le tissu adipeux, qui présente un risque pour la santé. Une personne est considérée en surpoids si son indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25, et en obésité si cette valeur dépasse 30. « Jusqu'à 18 ans, comme la corpulence varie beaucoup – ce qui n'est plus le cas après cet âge –, il faut s'appuyer sur les courbes de corpulence établies par l'International Obesity Task Force

(IOTF), qui figurent dans le carnet de santé : si l'IMC – calculé comme chez l'adulte – se situe au-delà de la courbe notée “IOTF-25” (qui correspond à un IMC égal à 25 à l'âge de 18 ans), l'enfant est en surpoids ; si l'IMC est au-dessus du tracé “IOTF-30”, il est en obésité », pré-



© Kollbanchikov/Alamy Stock

cise **Béatrice Dubern**, pédiatre spécialisée en nutrition à l'hôpital Trousseau et chercheuse au laboratoire Nutriomique à Paris.

Loin des stéréotypes, des origines multifactorielles

Les causes de l'obésité ? Deux sont souvent citées : la malbouffe et le manque d'activité physique. « Cela a contribué à associer l'obésité à “un manque de volonté” et ainsi à stigmatiser les patients [voir encadré p. 32] », déplore Martine Laville, professeure

de nutrition émérite aux Hospices civils de Lyon, et autrice d'un rapport sur l'obésité et les pistes pour la prévenir, rendu au gouvernement en avril 2023. Or, précise-t-elle, « c'est une maladie extrêmement complexe, qui découle de l'intrication de très nombreux facteurs, comportementaux, mais aussi génétiques et environnementaux – notamment le mode de vie et la pauvreté, qui limitent l'accès de façon

durable à une alimentation saine ».

La génétique explique pourquoi à alimentation et activité physique similaires, certaines personnes prennent du poids et d'autres pas. « Selon plusieurs études menées chez des familles, des jumeaux et des enfants adoptés, les gènes contribuent à plus de 70 % du risque

« Selon plusieurs études menées chez des familles, des jumeaux et des enfants adoptés, les gènes contribuent à plus de 70 % du risque d'obésité »

Alors que la planète compte plus d'un milliard de personnes obèses, il est indispensable de sensibiliser la population à cette maladie chronique qui n'est pas toujours considérée comme telle.

d'obésité », explique **Amélie Bonnefond**, directrice de recherche Inserm à l'Institut européen de génomique du diabète de Lille. Dans certaines formes d'obésité, en général à début précoce, une seule mutation au niveau de certains gènes suffit pour entraîner la maladie. Mais dans la très grande majorité des cas en France (95 %), celle-ci découle des effets cumulés de plusieurs variants génétiques fréquents dans la population. Lesquels agissent sur des gènes impliqués par exemple dans la régulation de l'appétit, la dépense énergétique et la réponse au stress, et peuvent

🔗 **Indice de masse corporelle (IMC)**. Rapport qui définit la corpulence d'une personne et qui correspond au poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en cm)

Annick Fontbonne : CIC 1411 Inserm/CHU de Montpellier ; unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay/Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

Béatrice Dubern : unité 1269 Inserm/Sorbonne Université

Amélie Bonnefond : unité 1283 Inserm/CNRS

🔗 N. H. Phelps et al. *Lancet*, 29 février 2024 ; doi : 10.1016/S0140-6736(23)02750-2

🔗 A. Fontbonne et al. *J Clin Med.*, 25 janvier 2023 ; doi : 10.3390/jcm12030925

🔗 M. Laville. *Mieux prévenir et prendre en charge l'obésité en France*. Rapport remis au ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités, 24 avril 2023

favoriser le développement de l'obésité en réponse à des changements de mode de vie. D'après une revue récente de la littérature réalisée par l'équipe d'Amélie Bonnefond, les études génétiques ont permis d'identifier près de 1 000 régions génétiques associées à une augmentation de l'IMC. « *Pris isolément, ces variants ont un effet modeste sur le poids. Mais plus on les cumule, plus le risque d'excès de poids augmente* », souligne la chercheuse. Lors d'une étude américaine de 2019 menée sur plus de 300 000 personnes, à l'âge de 18 ans, celles qui cumulaient le plus de variants prédisposant à l'obésité pesaient en moyenne 12,3 kg de plus que celles qui en portaient le moins.

Reste que la progression de l'obésité dans le monde est surtout le résultat de notre mode de vie moderne. Boom des produits trop caloriques, plus grande disponibilité des aliments, généralisation des écrans et des transports qui limitent l'activité physique, pollution de notre environnement par des perturbateurs endocriniens qui dérèglent le système hormonal, stress social propice aux addictions alimentaires... : ces dernières décennies, plusieurs évolutions ont rendu notre quotidien « obésogène », c'est-à-dire propice à la prise de poids. Et la pandémie de Covid-19, qui a limité fortement l'activité physique en 2020, n'a rien

« Ces dernières décennies, plusieurs évolutions ont rendu notre quotidien « obésogène » »

arrangé : d'après une étude menée auprès de 48 119 enfants du Val-de-Marne, entre septembre 2018 et septembre 2020, le taux de ceux en obésité est passé de 2,8 % à 4,6 %, soit une hausse de près de 2 % en deux ans !

Articulations, artères, foie... victimes indirectes

Problème : la surcharge pondérale induit des contraintes mécaniques sur plusieurs parties du corps (articulations, cage thoracique, voies respiratoires...) à l'origine de diverses complications : arthrose, apnée du sommeil, insuffisance respiratoire... De plus, l'obésité favorise plusieurs pathologies chroniques potentiellement graves, notamment le diabète de type 2 (le plus fréquent), les maladies cardiovasculaires (hypertension, maladie coronarienne, infarctus, AVC...), la

stéatose hépatique non alcoolique, liée à une accumulation de graisses dans le foie, et 13 cancers (de l'utérus, du foie...). Selon une analyse de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), au cours des trente prochaines années, surpoids et obésité seront à l'origine de 60 % de tous les nouveaux cas de diabète, de 18 % de ceux de maladies cardiovasculaires et de 8 %

Les activités sédentaires ont un impact sur la prise alimentaire, en particulier celle des jeunes.



Le tissu adipeux est organisé en lobules, riches en adipocytes.

de ceux de cancer ; ce qui devrait diminuer l'espérance de vie de 2,7 ans en moyenne. L'explication ? « *En plus de grossir, le tissu adipeux des personnes en obésité voit diminuer sa capacité à libérer les acides gras (en cas d'exercice physique, par exemple) et à en restocker. Résultat : ces graisses se déposent dans d'autres organes, notamment le foie et le muscle, ce qui entraîne une inflammation chronique et un syndrome métaboliques [caractérisé par un taux de sucre dans le sang, une tension artérielle et un taux de cholestérol élevés, nldr.], qui favorisent les maladies citées précédemment* », explique **Xavier Prieur** de l'équipe Maladies cardiométaboliques de l'Institut du thorax, à Nantes. Ensuite, comme l'a montré la pandémie de Covid-19, l'obésité augmente aussi le risque de formes graves de cette infection : d'après une étude américaine, comparés à des patients de moins de 60 ans non en surpoids, ceux du même âge avec un IMC de 30 ou plus ont deux fois plus de risque d'être hospitalisés en soins intensifs. Mais ce n'est pas tout : dans une société qui valorise la minceur, les personnes en situation d'obésité sont encore trop souvent marginalisées et stigmatisées, avec de

Xavier Prieur : unité 1087 Inserm/CNRS/Université de Nantes

M. Baron *et al. Med Sci. (Paris)*, octobre 2020 ; doi : 10.1051/medsci/2020156

A. V. Khara *et al. Cell*, 18 avril 2019 ; doi : 10.1016/j.cell.2019.03.028

M.-L. Baranne *et al. Bull. Epidémiol. Hebd.*, 26 avril 2022

OCDE. *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, Études de l'OCDE sur les politiques de santé*, OECD Publishing, 2019 ; doi : 10.1787/67450d67-en

J. Lighter *et al. Clin Infect Dis.*, 28 juillet 2020 ; doi : 10.1093/cid/ciaa415

nombreuses répercussions psychosociales négatives : mésestime de soi, dépression, harcèlement scolaire... Enfin, l'obésité a aussi de forts retentissements économiques et sociaux : « Elle augmente les dépenses de santé, diminue la productivité au travail car les maladies qui lui sont associées empêchent d'être au meilleur de ses capacités, favorise le chômage car elle augmente les difficultés à trouver un travail, notamment à cause de discriminations à l'embauche, et enfin creuse les inégalités sociales », énumère **Nathalie Mathieu-Bolh**, professeure d'économie à l'université du Vermont aux États-Unis et autrice d'un récent livre sur ce sujet. Selon l'OCDE, pas moins de 8,4 % du budget de santé des États membres seraient consacrés au traitement des maladies associées à l'obésité. Et toutes conséquences économiques comprises (absentéisme, perte de productivité...), le coût atteindrait plus de 40,3 milliards d'euros. Concernant les inégalités sociales, l'étude Obépi 2020 a montré en outre que l'obésité touche 18 % des ouvriers français, contre moins de 10 % des cadres...

Manger moins, bouger plus ?

Pour enrayer les conséquences sanitaires et socioéconomiques de l'obésité, il est crucial de favoriser la perte de poids. Pour tenter d'y parvenir, le premier « traitement » mis en place consiste à adopter une alimentation variée et équilibrée (au moins cinq portions de fruits et légumes par jour, céréales complètes, limitation des aliments classés D ou E au Nutri-Score...) et à pratiquer une activité

⬇ L'activité sportive aura autant d'importance que l'alimentation pour prendre en charge un jeune en situation d'obésité.



© Vianiv/Alamy Stock



© Markus Mair/Alamy Stock

➔ Conçu pour orienter les choix nutritionnels du consommateur, le logo Nutri-Score constitue aujourd'hui un outil solide de prévention primaire de l'obésité.

physique régulière et suffisante, l'équivalent de 30 minutes par jour d'activité modérée à intense, comme la marche rapide. « Clés de voûte de la prévention de l'obésité, ces mesures sont également cruciales pour sa prise en charge, afin d'assurer une perte de poids durable », insiste **Mathilde Touvier**, directrice de recherche Inserm et responsable de l'Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle à Bobigny.

La prise en charge non médicalisée peut aussi inclure un suivi psychologique. Ici, « l'idée n'est pas de proposer des techniques pour manger moins ou de résoudre une obésité due à un supposé trouble psychologique, mais d'aider à dépasser un possible trouble émotionnel – lié par exemple à un ancien traumatisme, comme une agression –, à l'origine d'un trouble du comportement alimentaire tel qu'une hyperphagie ou boulimique », précise Guillaume Losserand, psychologue spécialisé dans l'accompagnement des personnes en obésité à Paris.

Hélas, la prise en charge psychologique et le « manger moins, bouger plus » suffisent rarement seuls : « Souvent, il faut les associer à des médicaments anti-obésité, voire à une chirurgie », souligne **Karine Clément**, directrice de l'unité Nutrimomique et nutritionniste à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière de Paris. C'est dans le domaine de la prise en

charge médicamenteuse que les progrès thérapeutiques ont été les plus spectaculaires ces dernières années. Il faut dire qu'« à la suite du retrait du marché, entre la fin des années 1990 et 2010, de plusieurs molécules anorexigènes historiques, dites "coupe-faim" (Mediator®, Isoméride®, Sibutram®...), qui se sont avérées responsables d'effets secondaires graves (hypertension artérielle pulmonaire, suicide...), patients et médecins sont restés assez démunis, avec un seul médicament autorisé en France : l'orlistat (Alli®, Xenical®), qui limite l'absorption intestinale des lipides », rappelle Karine Clément.

Depuis trois ans, la spécialité est entrée dans une nouvelle ère, avec l'arrivée de nouveaux traitements qui promettent de changer le destin de nombreuses

⚡ **Hyperphagie.** Prise de nourriture en trop grande quantité non compensée par des vomissements provoqués

Nathalie Mathieu-Bolh : université du Vermont, département d'économie (États-Unis)

Mathilde Touvier : unité 1153 Inserm/Cnam/INRAE/Sorbonne Paris Nord, Centre de recherche en épidémiologie et statistiques

Karine Clément : unité 1269 Inserm/Sorbonne Université

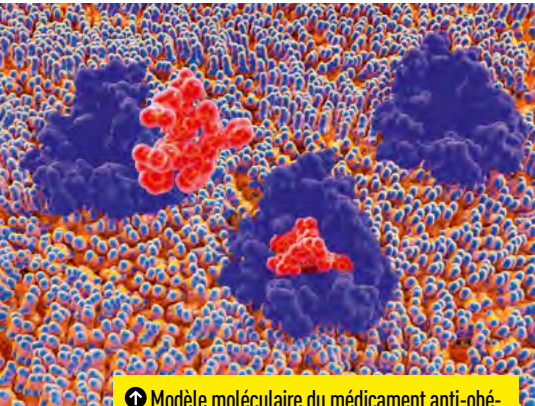
📖 N. Mathieu-Bolh. *Économie de l'obésité*, édition La découverte, 2024

Un préjugé très répandu

Lors d'une étude de 2023, des chercheurs de l'équipe de Mathilde Touvier ont évalué, à l'aide d'un questionnaire dédié, les préjugés liés au poids, chez 33 948 adultes de la cohorte française NutriNet-Santé. Il est apparu – entre autres – que pas moins de 45 % des sondés (38 % des femmes, 54 % des hommes) adhèrent à l'idée réductionniste selon laquelle l'obésité est due à un manque de volonté...

⚡ **Cohorte NutriNet-Santé.** Lancée en 2009, NutriNet-Santé suit l'évolution de l'état de santé, du comportement alimentaire et de l'activité physique d'une cohorte de 165 000 participants « Nutrinautes »

📄 O. Branche et al. *Am J Prev Med*, 27 mars 2023 ; doi : 10.1016/j.amepre.2023.02.012



⬆ Modèle moléculaire du médicament anti-obésité setmélanotide (rouge) se liant à un récepteur des mélanocortines de type 4 (MCR, bleu)

personnes. Parmi eux : le setmélanotide (Imcivree®), autorisé en Europe depuis 2021. Aboutissement de vingt ans de recherches menées par l'équipe de Karine Clément, ce produit injectable à l'hôpital est très efficace : lors d'une étude qui a porté sur trois patients, la chercheuse et son équipe ont noté qu'il permet « une réduction substantielle et durable du poids corporel ». Par exemple, après une injection quotidienne de 1,5 mg pendant 6,5 mois, un participant a perdu 28,2 kg sur les 130,6 kg de départ (21,6 %) ! Cependant, le setmélanotide est réservé à des obésités génétiques rares qui débutent dans l'enfance : « Représentant 2 à 4 % des cas, ces formes sont liées à une anomalie génétique susceptible de toucher plusieurs gènes qui codent pour différentes protéines (LEPR, POMC, PCSK1, MC4R, MC3R...) impliquées dans une cascade de réactions biochimiques principalement active dans l'hypothalamus, une structure au centre du cerveau : la voie leptine/mélanocortine, qui régule l'appétit. En raison des mutations en cause, cette voie est déficiente ; ce qui entraîne une faim irrésistible, à l'origine d'une obésité très sévère et précoce », explique Karine Clément. En se fixant sur la protéine MC4R, qui se trouve en bout de chaîne de la voie leptine/mélanocortine, le setmélanotide restitue le signal de satiété. « En plus d'améliorer la qualité de vie des patients concernés, ce traitement a fait entrer la prise en charge

de l'obésité dans l'ère de la médecine de précision, avec une personnalisation du traitement à la génétique du patient », se réjouit la pédiatre Béatrice Dubern.

Mais en 2021, est arrivé un autre médicament anti-obésité : le liraglutide (Saxenda®), destiné, cette fois, à l'obésité commune. Cette molécule est en fait un des premiers représentants d'une nouvelle génération de traitements très efficaces, qui affolent l'industrie pharmaceutique, la presse et les réseaux sociaux depuis deux ans : les incrélinomimétiques. « Comme leur nom l'indique, ces traitements miment les incrélines, une classe d'hormones digestives qui comprend notamment le GLP-1 (pour glucagon-like peptide-1) et le GIP (pour

glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Secrétées après le repas, celles-ci agissent sur le pancréas pour augmenter la production d'insuline, l'hormone qui régule le glucose dans le sang, sur l'estomac pour ralentir l'évacuation de son contenu, et sur le cerveau pour augmenter le sentiment de satiété », explique Karine Clément. Ainsi, en se fixant sur les récepteurs naturels du GLP-1 ou du GIP, les incrélinomimétiques ont une triple action qui permet finalement de moins manger et donc de perdre du poids.

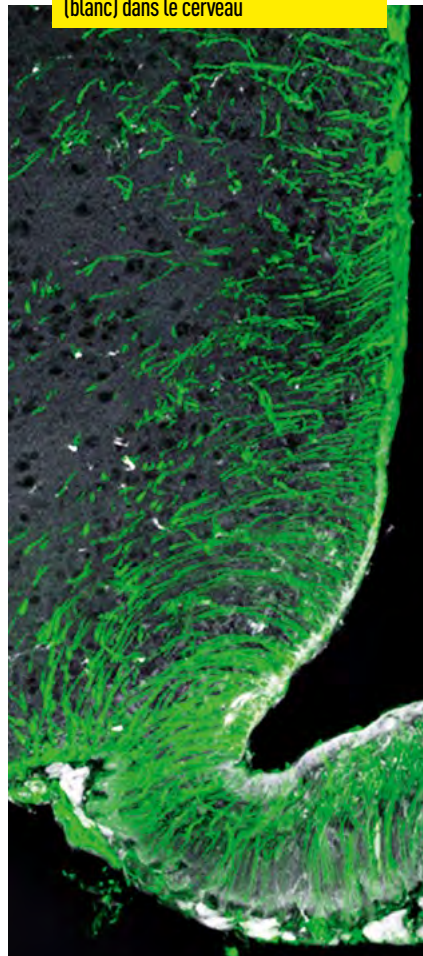
« Le setmélanotide a fait entrer la prise en charge de l'obésité dans l'ère de la médecine de précision »

Mimer l'incroyable incréline

Salués par la revue scientifique *Science* comme « une découverte majeure de l'année 2023 » contre l'obésité, ces traitements ne sont toutefois pas nouveaux : « Les analogues du GLP-1 sont utilisés depuis 2007 pour le traitement d'une autre maladie : le diabète de type 2, caractérisé par un taux de glucose sanguin trop élevé », développe Karine Clément. Cependant, lors de suivis à long terme de patients diabétiques traités par ces molécules, les chercheurs se sont rendu compte qu'ils permettaient aussi, chez certaines personnes, de perdre du poids. D'où l'idée d'évaluer spécifiquement ce point. Et bingo ! « Les études ont montré qu'à un an, ces molécules permettent des pertes de poids à deux chiffres, de 10 %, 15 %, voire 20-25 % selon les produits et les doses ; ce qui est plus que les 5 à 8 % obtenus avec les anciens traitements retirés du marché, et proche des 25-30 % permis par la chirurgie de l'obésité », expose David Jacobi, nutritionniste au sein du service Endocrinologie, diabétologie, nutrition de l'Institut du thorax, au CHU de Nantes, impliqué dans plusieurs essais cliniques qui évaluent ce type de médicaments.

Pour revenir au liraglutide – qui est en fait un analogue du GLP-1 –, une étude auprès de 282 patients a montré qu'une injection quotidienne de 3 mg de cette molécule pendant 14 mois permet une perte de poids de 5 % ou plus chez 61 % des participants, de 10 % ou plus chez 30 % d'entre eux, et de 15 % ou plus chez 18 %. Cependant, souligne David Jacobi, « l'engouement pour les incrélinomimétiques a commencé

⬇ Transport du médicament liraglutide (blanc) dans le cerveau



© Vincent Péro/Inserm

David Jacobi : unité 1087 Inserm/CNRS/Université de Nantes

K. Clément et al. *Nat Med.*, 7 mai 2018 ;
doi : 10.1038/s41591-018-0015-9



© Patrick Bay / Damstra/Alamy Stock

← Les analogues du GLP-1 – ici, une injection de sémaglutide (Wegovy®) – s'avèrent prometteurs pour les personnes en situation d'obésité pour qui la perte de poids est un impératif de santé.

surtout après l'annonce des résultats d'une étude qui a porté sur un autre analogue du GLP-1 : le sémaglutide (Wegovy®), autorisé en France en 2022, en accès précoce [à titre exceptionnel et temporaire en cas d'impasse thérapeutique, ndlr.] ». Lors de cet essai, une injection hebdomadaire (et non plus quotidienne) de 2,4 mg de sémaglutide pendant 16 mois a permis de réduire le poids de 5 % ou plus chez 86 % des participants, de 10 % ou plus chez 69 % d'entre eux, et de 15 % ou plus chez 50,5 %... ce qui est 1,3 fois à 2,7 fois plus important qu'avec le liraglutide. Autre résultat spectaculaire : lors d'une étude de décembre 2023, qui a concerné 17 604 patients traités pendant près de trois ans, il s'est avéré que chez ceux atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante, ce produit peut également réduire de 19 % le risque de crise cardiaque ou d'AVC. Et il y aurait encore mieux : le tirzépate (Mounjaro®), autorisé en Europe en décembre 2023, mais pas encore dispo-

nible en France. Premier représentant de la seconde génération des incrétonomimétiques, ce produit renferme non pas un mais les deux analogues d'incrétines : GLP-1 et GIP. Une étude « en vie réelle » prépubliée en ligne en novembre 2023 – non relue par des pairs –, qui a porté sur 9 193 malades traités par tirzépate et 32 030 autres sous sémaglutide pendant 17 mois, a montré que les premiers étaient 1,2 fois à 2,2 fois plus susceptibles d'obtenir une perte de poids égale ou supérieure à 5 %, 10 % et 15 %, respectivement, chez 82 % des patients contre 65 %, chez 62 % versus 38 %, et chez 42 % contre 19 %. Des résultats sans précédents. Et ce n'est pas fini : « Ces prochaines années, devraient arriver d'autres combinaisons, de deux ou trois analogues d'incrétines, potentiellement encore plus efficaces », entrevoit Karine Clément.

Les incrétonomimétiques ont-ils donc supplanté la chirurgie bariatrique ? Rien n'est moins sûr... « Leurs résultats sont spectaculaires. Mais ces molécules présentent aussi plusieurs limites », observe François Pattou, directeur du laboratoire Recherche translationnelle sur le diabète et chirurgien au CHU de Lille. Et de pointer le fait que « ces produits ne sont pas efficaces chez tous les patients ». Lors des essais cliniques décrits plus haut, selon les molécules, environ 20 à 40 % des patients n'ont enregistré aucun bénéfice significatif ; sachant qu'un

traitement est considéré comme un échec si la perte de poids à 3 mois est inférieure à 5 %. Ensuite, continue le chirurgien, « l'efficacité de ces traitements s'estompe à leur arrêt ». Une étude menée auprès de 783 patients a révélé que 13 mois après avoir interrompu le tirzépate, les participants ont regagné... 70 % du poids perdu ! Posent aussi problème leurs effets secondaires... « Les plus courants (nausées, diarrhée, constipation...) peuvent amener à arrêter le traitement et à regagner le poids perdu. » Par ailleurs, « ces molécules pourraient aussi favoriser d'autres effets secondaires plus graves ». Ici, l'analyse des données de 4 144 utilisateurs de liraglutide

« Leurs résultats sont spectaculaires. Mais les incrétonomimétiques présentent aussi plusieurs limites »

suis pendant 20 mois a révélé que 71 ont été victime d'une pancréatite, une inflammation du pancréas potentiellement grave ; 73 d'une occlusion intestinale, une obstruction complète ou partielle de l'intestin ; et 63 d'une gastroparésie, un dysfonctionnement

des muscles de l'estomac qui l'empêche de se vider correctement. Enfin, les incrétonomimétiques sont onéreux, ce qui limite leur accès : « Par exemple, le sémaglutide – pas encore largement accessible en France – coûte entre environ 100 et 1 000 euros par mois selon les pays ; et une chirurgie bariatrique revient généralement à environ 10 000 euros, bilan préopératoire et suivi pendant un an compris. Donc le premier – qui doit être pris sur le long terme, voire à vie – devient plus onéreux que la seconde en seulement un à huit ans », compare le chirurgien. En bref, les nouveaux traitements ne sonnent pas la fin de la chirurgie de l'obésité.

Aussi appelée chirurgie bariatrique, la chirurgie de l'obésité vise à réduire le poids en limitant la quantité d'aliments consommée ou leur absorption intestinale, via une modification de l'anatomie de l'estomac ou des intestins. Plusieurs techniques sont possibles. Jusqu'au début des années 2000, la plus réalisée était celle de l'anneau gastrique

François Pattou : unité 1190 Inserm/CHU de Lille/Institut Pasteur de Lille/Université de Lille

↳ T. A. Wadden et al. *Obesity (Silver Spring)*, mars 2020 ; doi : 10.1002/oby.22726

↳ J. P. H. Wilding et al. *N Engl J Med*, 18 mars 2021 ; doi : 10.1056/NEJMoa2032183

↳ A. M. Lincoff et al. *N Engl J Med*, 14 décembre 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa2307563

↳ P. J. Rodriguez et al. *MedRxiv*, 22 novembre 2023 ; doi : 10.1101/2023.11.21.23298775

↳ L. J. Aronne et al. *JAMA*, 2 janvier 2024 ; doi : 10.1001/jama.2023.24945

↳ M. Sodhi et al. *JAMA*, 14 novembre 2023 ; doi : 10.1001/jama.2023.19574

Quid des régimes et autres méthodes alternatives ?

« Même s'ils semblent fonctionner au début, les régimes restrictifs déclenchent en réalité la sécrétion d'hormones qui poussent à manger davantage. Résultat, malgré les efforts, beaucoup de personnes reprennent du poids, avec un effet yo-yo », répond David Jacobi. Quant aux compléments alimentaires, « certains comme ceux à base de konjac [une plante d'Asie du Sud-Est, ndlr.] peuvent aider à se sentir rassasié grâce à leurs fibres. Mais il faut éviter les restrictions excessives qui peuvent entraîner des fringales et des rechutes ». Selon le médecin, « pour un contrôle du poids durable, une alimentation équilibrée et une activité physique régulière sont les meilleures stratégies à long terme ».



© Noriko/Adobe Stock

ajustable, où un anneau est placé autour de la partie supérieure de l'estomac pour réduire sa taille. « Cependant, cette pratique a été quasiment abandonnée, notamment à cause du fort risque de ré-opération, estimé à 70 % à sept ans par les études, pour inefficacité notamment », explique **Laurent Genser**, chirurgien digestif et chercheur dans l'unité Nutrimique, qui a participé à la relecture des dernières recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) dans ce domaine.

Couper dans le vif

Désormais, les deux interventions les plus utilisées en France sont la *sleeve* gastrectomie (ou gastroectomie longitudinale), qui consiste à réduire la taille de l'estomac en retirant environ les deux tiers dans le sens de la longueur, et le *bypass* gastrique, qui réduit à la fois la taille de l'estomac et l'absorption des aliments, notamment en raccordant la partie moyenne de l'intestin



© Damiani/Adobe Stock

⬇ Intervention de dernier recours pour les personnes souffrant d'obésité sévère, la chirurgie bariatrique consiste à modifier l'anatomie de l'estomac.

grêle à la partie haute de l'estomac pour court-circuiter une partie de ces deux organes.

En pratique, « la chirurgie de l'obésité est réalisée sous anesthésie générale, la plupart du temps par cœlioscopie, une approche mini invasive qui permet d'opérer via de petites incisions de l'abdomen. Elle dure entre une et trois heures, selon la technique », détaille Laurent Genser. Selon l'Inspection générale des affaires sociales (Igas), en dix ans, le nombre de chirurgies bariatriques en France a été multiplié par 10, jusqu'à atteindre 60 000 par an. « La France est le troisième pays en nombre d'interventions annuelles, après les États-Unis (250 000) et le Brésil (150 000) », précise François Pattou. C'est qu'en plus de permettre une perte de poids substantielle et durable, la chirurgie bariatrique améliore la santé globale des patients et augmente ainsi leur espérance de vie. Lors d'une étude de 2021, des chercheurs de l'université nationale de Singapour ont examiné les résultats de six études qui ont inclus au total 174 772 participants. Ils ont noté que la chirurgie était associée à une réduction du risque de décès prématuré de 49 %. Ce bénéfice était « considérablement plus important » pour les patients avec un diabète de type 2, dont l'espérance de vie moyenne a été allongée de 9,3 ans, contre 5,1 ans pour les non-diabétiques. Néanmoins, la chirurgie bariatrique

a aussi ses limites. Notamment, elle expose à des risques de complications, potentiellement graves : infections, fuite du contenu de l'estomac ou de l'intestin dans la cavité abdominale, embolie pulmonaire (caillot de sang dans une artère pulmonaire)... Voilà pourquoi ce type d'intervention est réservé aux obésités importantes (IMC supérieur à 40 ou à 35 mais avec des complications : diabète, hypertension artérielle, apnées du sommeil...), quand toutes les thérapies non chirurgicales ont échoué. Cela dit, « ces complications sont rares », rassure Laurent Genser. Selon une analyse des résultats de 71 études qui ont concerné 107 874 patients américains, lors des trente jours suivant l'opération, 1,15 % d'entre eux sont victimes d'une fuite, 0,37 % d'un infarctus du myocarde et 1,17 % d'une embolie pulmonaire. Cependant, certains risques – moins graves – sont plus fréquents. Parmi eux : les carences en fer et en vitamines (D, B12...), dues à la diminution de l'absorption intestinale, concernent la grande majorité

Laurent Genser : unité 1269 Inserm/Sorbonne Université

📄 HAS. *Obésité de l'adulte : prise en charge de 2^e et 3^e niveaux. Recommandations de bonnes pratiques*, 28 février 2024

📄 N. L. Syn et al. *Lancet*, 15 mai 2021 ; doi : 10.1016/S0140-6736(21)00591-2

des opérés et imposent une supplémentation à vie. « Pour survivre dans l'ère des traitements anti-obésité de nouvelle génération, la chirurgie bariatrique devra devenir plus sûre », analyse François Pattou. La discipline a déjà commencé à innover dans ce sens en développant de nouvelles techniques. « En 2020, la HAS en a identifié trois pour lesquelles elle donnera un avis dans les prochaines années », indique Laurent Genser. Parmi elles : l'endo-sleeve, une variante de la sleeve gastrectomie qui permet de suturer la

paroi interne de l'estomac et de réduire son volume sans incision abdominale : par voie endoscopique, à savoir via l'introduction des outils chirurgicaux et d'une caméra le long d'un tube flexible appelé endoscope, inséré par la bouche. « Au CHU de Lille, nous pratiquons cette technique depuis trois ans. Mais elle reste réservée aux patients qui supportent le moins les interventions avec incision », indique François Pattou. Autre limite de la chirurgie bariatrique : comme les nouveaux médicaments anti-obésité, elle n'est pas efficace chez tous les patients. Selon une publication coréenne de 2022 qui fait un point des connaissances sur ce sujet, entre 20 et 30 % des opérés ne perdent pas assez de poids ou en reprennent significativement ensuite. « Afin de déterminer la stratégie de traitement optimale spécifique à chaque patient et de réduire ainsi le taux d'échec de la chirurgie comme celui des nouveaux traitements médicamenteux, il sera crucial de trouver des biomarqueurs permettant d'identifier les personnes qui répondront le mieux à l'une ou aux autres, ou aux deux combinés », relève David Jacobi.

Des effets psychologiques à ne pas sous-estimer

Selon Deborah Tholliez, psychologue spécialiste dans la prise en charge de l'obésité à Paris, qui a travaillé plusieurs années dans le service nutrition de la Pitié-Salpêtrière avec Karine Clément, une autre évolution pourrait améliorer les chances de réussite des nouveaux traitements : « Avant leur prescription, il serait pertinent d'adres-

ser le patient à un psychologue, comme le font déjà certains médecins et comme cela est obligatoire avant une chirurgie bariatrique », propose-t-elle. En effet, pour « améliorer l'efficacité à long terme de la chirurgie et réduire la survenue des complications », en 2009, la HAS a recommandé que « la prise en charge des patients en vue d'une intervention de chirurgie bariatrique [soit] réalisée au sein d'équipes pluridisciplinaires » constituées « au minimum » d'un chirurgien, d'un anesthésiste-ré-

animateur, d'un médecin spécialiste de l'obésité, d'une diététicienne, mais aussi d'un psychiatre ou d'un psychologue. D'une durée moyenne de six mois, « à raison d'une fois par semaine ou d'une fois toutes les deux semaines, le suivi psychologique avant chirurgie vise

trois buts majeurs : repérer d'éventuelles contre-indications psychologiques et psychiatriques susceptibles d'empêcher de comprendre l'intervention ou de fournir les efforts nécessaires à son succès, comme manger moins (troubles cognitifs ou mentaux sévères, troubles du comportement alimentaire, addictions...) ; s'assurer que les attentes sont réalistes afin que la santé mentale ne soit pas affectée en cas de résultats en-deçà ; et vérifier l'existence de ressources psychiques suffisantes pour gérer le premier mois post-chirurgie, marqué notamment par des difficultés à manger

et de possibles complications. Mais aussi potentiellement par des difficultés à bien vivre sa perte de poids : par exemple, certains de mes patients peuvent se trouver trop fragiles avec 50 kg en moins... », développe Deborah Tholliez. Or, souligne-t-elle, « ces précautions semblent aussi nécessaires dans le cadre d'une prescription d'incrétinomimétiques, sachant qu'ils imposent également de manger moins et qu'ils peuvent aussi grandement bouleverser l'image de soi ».

Cela dit, qu'ils soient utilisés seuls ou en association, les traitements actuels ne suffiront pas à mettre un terme à l'épidémie d'obésité. « La recherche de nouveaux traitements reste cruciale pour étoffer notre arsenal thérapeutique et offrir d'autres options aux patients qui ne répondent pas bien aux thérapies actuelles, qui n'en supportent pas les effets secondaires ou qui ne peuvent pas y accéder pour des raisons de coût ou de manque de soignants. D'autant qu'à ce jour, aucun traitement ne permet de guérir l'obésité, ce qui explique que leur arrêt entraîne souvent une reprise de poids », souligne Karine Clément.

Faux gras ou vrai brûle-graisse ?

À l'Inserm, cette recherche mobilise de nombreuses équipes qui suivent plusieurs pistes prometteuses. Parmi elles : celle de **Naim Khan**, au Centre de recherche translationnelle en médecine moléculaire, à Dijon. Le chercheur et ses collègues développent un traitement qui promet de perdre du poids... en mangeant de tout – en quanti-

« La recherche de nouveaux traitements reste cruciale pour étoffer notre arsenal thérapeutique »

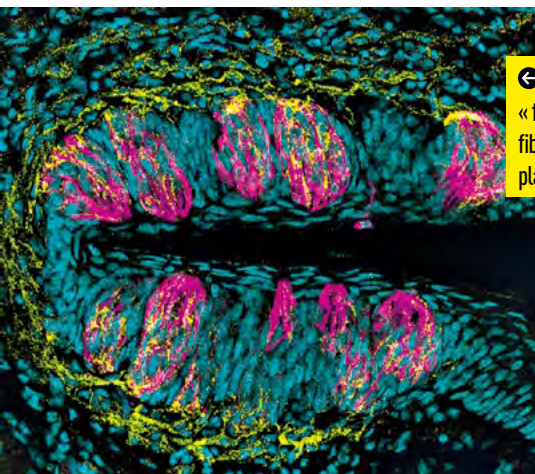
⚡ L'obésité a des répercussions tant somatiques que psychologiques. Au-delà des prises en charge médicale et chirurgicale, l'accompagnement psychologique peut s'avérer très efficace.



Naim Khan : unité 1231 Inserm/Université de Bourgogne

⚡ S.-H. Chang et al. *Obes Rev.*, avril 2018 ; doi : 10.1111/obr.12647

⚡ E. Y. Kim. *J Metab Bariatr Surg.*, décembre 2022 ; doi : 10.17476/jmbs.2022.11.2.39



➔ En se fixant sur les papilles gustatives (ici en rose), les « faux gras » envoient des informations au cerveau via les fibres nerveuses gustatives (en jaune) et engendrent le même plaisir que les véritables graisses alimentaires.

© D. Gaillard, L. Batow/Univ. Colorado/WICD

tés raisonnables – y compris des aliments gras ! Aboutissement de plus de quinze ans de recherches et protégé par deux brevets internationaux, « notre produit – qui devrait se présenter sous la forme de comprimés qui fondent en bouche – renferme de faux lipides. Ceux-ci sont capables de se fixer sur deux récepteurs des papilles gustatives de

la langue, spécialisés dans la détection du gras et présents en moindre quantité chez les personnes atteintes d'obésité : CD36 et GPR120. Ainsi, ces faux lipides engendrent le même plaisir que les graisses alimentaires mais sans calories, et favorisent la libération d'hormones anorexigènes. Celles-ci suppriment alors l'appétit et permettent ainsi de manger moins et donc de perdre du poids », explique Naim Khan. Développé par la jeune société EktaH, ce produit s'est avéré dépourvu d'effets secondaires lors d'une étude menée en 2023 à Nantes chez 30 personnes saines. Reste maintenant à tester son efficacité chez des personnes atteintes d'obésité. Pour ce faire, « nous préparons un essai clinique qui devrait suivre pendant six mois 300 patients recrutés en France, en Tunisie et en Afrique du Sud, afin de vérifier l'efficacité de notre traitement quelles que soient les habitudes alimentaires des pays », précise le chercheur. Si tout se passe bien, les premiers résultats de cette étude pourraient être disponibles dans deux ans.

À Toulouse, le groupe de **Dominique Langin**, directeur de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, suit un axe intéressant. L'équipe tente de mieux comprendre les mécanismes moléculaires responsables de l'augmentation, lors de l'obésité, de la taille des adipocytes, les cellules qui stockent la graisse dans le tissu adipeux. Avec un espoir : identifier de potentielles cibles thérapeutiques sur lesquelles agir pour brider ces processus et éviter leurs conséquences néfastes en matière de prise de poids et de maladies associées (diabète de type 2, maladies cardiaques...). « Cet axe de recherche pourrait permettre de limiter le développement ou la progression de l'obésité », commente Karine Clément. Son équipe suit une piste similaire : « Comprendre les mécanismes moléculaires

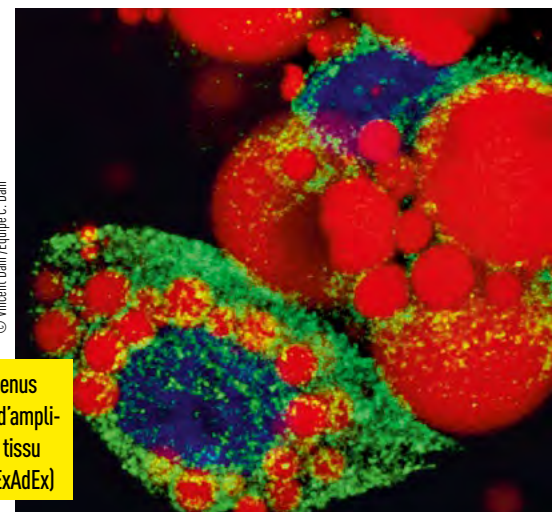
via lesquels les adipocytes stockent et libèrent les graisses, pour tenter de restaurer ces fonctions altérées dans le cas de l'obésité », indique-t-elle.

Afin de lutter contre le stockage de graisse dans le tissu adipeux, un autre axe de recherche paraît très prometteur : la production et la greffe de tissu adipeux brun. Présent chez le jeune enfant, ce type de gras régresse chez l'adulte. Or « contrairement au tissu blanc « classique », qui forme 95 % de la masse grasse, il peut brûler les graisses – et donc les calories – pour produire de la chaleur. De plus, il sécrète un ensemble de molécules appelées « batokines » qui diminuent l'accumulation de gras dans d'autres organes (muscles, foie...) », développe **Christian Dani**, directeur de recherche Inserm à l'Institut de biologie Valrose, à Nice. Avec son équipe, il a réussi à transformer du tissu adipeux blanc de patients en tissu adipeux brun grâce à un nouveau procédé de culture en laboratoire, nommé ExAdEx. Puis il a greffé celui-ci à des souris obèses en vue d'évaluer les possibles bénéfices anti-obésité. Les premiers résultats devraient être communiqués avant la fin 2024. Néanmoins, « l'obésité n'est pas qu'une maladie du tissu adipeux : c'est aussi une maladie du cerveau : celui-ci régule la consommation et l'utilisation d'énergie. Or l'obésité est liée à une perturbation des communications entre cet organe et les autres (tissu

Dominique Langin : unité 1297 Inserm/Université Toulouse III - Paul Sabatier

Christian Dani : unité 1091 Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur

🔗 A. S. Khan et al. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.*, 19 novembre 2022 ; doi : 10.1016/j.jcmgh.2022.11.003



© Vincent Dani / Équipe C. Dani

➔ Adipocytes obtenus après un procédé d'amplification ex vivo du tissu adipeux humain (ExAdEx)

Une intelligence artificielle pour prédire les résultats de la chirurgie

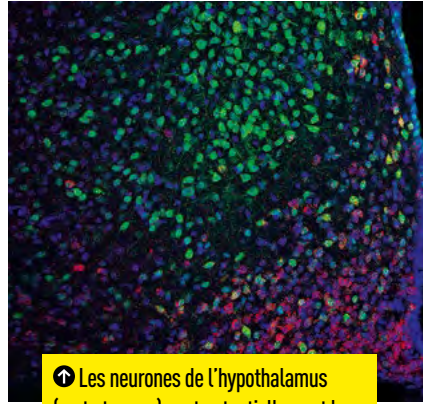
C'est ce qu'ont développé François Pattou et ses collègues ! Cet outil est capable de prédire la perte de poids attendue à cinq ans, à partir de sept variables (âge, poids, taille, type d'intervention envisagé...). L'IA s'est entraînée à faire des prédictions fiables grâce aux données de 1 500 patients opérés au CHU de Lille. Puis, ses performances ont été validées chez plus de 10 000 patients suivis en France et à l'étranger. Publiés en fin 2023, les résultats montrent que l'IMC prédit à 5 ans était inférieur de seulement 0,3 point à celui observé. Depuis, l'IA a été incorporée dans une application accessible aux équipes de soins et aux patients.

🔗 P. Saux et al. *Lancet Digit Health.*, octobre 2023 ; doi : 10.1016/S2589-7500(23)00135-8

bariatric-weight-trajectory-prediction.univ-lille.fr

adipeux, muscles... »), tranche **Daniela Cota**, directrice de recherche Inserm au Neurocentre Magendie de Bordeaux. Lors d'une étude de 2021 chez la souris, son équipe a découvert un processus cérébral insoupçonné : la voie biochimique acides biliaires/TGR5. Dans celle-ci, « une partie des acides biliaires, libérés dans l'intestin par le foie après un repas pour favoriser l'absorption des lipides, circule via le sang jusqu'à l'hypothalamus au cœur du cerveau et se fixe sur le récepteur TGR5 (pour récepteur 5 couplé à la protéine Takeda G). Ce qui diminue la prise alimentaire et augmente la dépense d'énergie ». D'où l'idée de cibler cette nouvelle « voie de signalisation », « avec par exemple des molécules capables de se fixer sur TGR5 ou des compléments à base d'acides biliaires ».

Depuis quelques années, outre le cerveau et le tissu adipeux, un troisième « organe » intéresse de plus en plus la recherche anti-obésité : le microbiote intestinal, l'ensemble des bactéries et autres micro-organismes qui vivent dans notre intestin. Plusieurs études ont montré que la composition et les fonctions de cet écosystème sont fortement perturbées dans l'obésité. Récemment, **Tiphaine Le Roy**, chercheuse Inserm dans l'unité Nutriomique de Karine Clément, et ses collègues ont analysé la composition du microbiote de 100 patients atteints d'obésité et de diabète de type 2 qui ont bénéficié d'une chirurgie bariatrique. Et ils ont noté que les plus graves cas de diabète non résolus par ce traitement présentaient un microbiote enrichi en bactéries de la classe des *Bacteroidia*, suspectées d'être nocives pour le métabolisme. « Ce résultat incite à mener d'autres études pour vérifier si le transfert de microbiote de personnes saines à des patients peut potentialiser les effets de la chirurgie », commente Tiphaine Le



↑ Les neurones de l'hypothalamus (vert et rouge) sont potentiellement les cibles des acides biliaires TGR5 pour le contrôle du poids corporel.

© S. Féliou - Castellanos-Jankiewicz et al., Cell Metabolism 2021

restaurant un microbiote sain – sans que l'on sache exactement comment le CO agit précisément à ce jour », se réjouit Roberto Motterlini. « Si elle s'avère également efficace et sûre chez l'humain, on pourra l'utiliser seule ou intégrée dans des aliments », précise Roberta Foresti.

Le poids des inégalités

Mais pour enrayer l'épidémie d'obésité, il faudra aussi miser sur la prévention afin de réduire le nombre de personnes touchées... Dans son rapport remis au gouvernement en avril 2023, Martine Laville fait trois recommandations majeures : « Agir prioritairement sur les plus défavorisés », notamment grâce à « un accès à la cantine renforcé pour les enfants de classes sociales défavorisées », afin qu'ils puissent bénéficier d'une alimentation saine, protectrice ; « interdire les publicités télévisées pour les produits de mauvaise qualité nutritionnelle durant les plages horaires visionnées par un grand nombre d'enfants et d'adolescents » et « développer une politique active en faveur du "bien-manger" sur internet et les réseaux sociaux » ; et enfin « mesurer l'impact de la taxe sur les boissons sucrées sur la consommation des ménages, et sur les reformulations, et l'adapter en conséquence ».

Dite aussi « taxe soda », cette dernière a été considérée en 2015 par l'OMS comme très efficace : elle pousse les consommateurs à moins acheter ces boissons et donc à diminuer leurs apports en calories, elle incite les fabricants à reformuler leurs produits et elle permet l'entrée de nouvelles recettes

Roy. En avril 2024, **Roberta Foresti**, biochimiste, et **Roberto Motterlini**, directeur de recherche Inserm, à l'Institut Mondor de recherche biomédicale à Créteil ont rapporté un autre résultat intéressant en lien avec le microbiote. Les chercheurs ont administré à des souris obèses avec un microbiote déséquilibré une molécule de leur invention : le CORM-401, capable de libérer du monoxyde de carbone (CO) dans l'intestin. Résultat : non seulement les souris ont perdu du poids et ont acquis une meilleure sensibilité à l'insuline, l'hormone qui régule le glucose dans le sang, mais en plus la composition de leur microbiote intestinal est devenue plus saine. « Nos résultats indiquent que notre molécule pourrait aider à lutter contre l'obésité en

Vers une médecine personnalisée fondée sur les tissus adipeux ?

Lors du développement de l'obésité, l'accumulation de graisse ne se fait pas au même endroit selon la personne. Or, fait étonnant, des études ont montré que si les dépôts profonds du ventre augmentent le risque de maladies associées à l'obésité, les dépôts au niveau des hanches en protègent au contraire. À Toulouse, l'équipe d'**Anne Bouloumié**, directrice de recherche Inserm, tente de comprendre pourquoi. En 2023, ces scientifiques ont découvert que les cellules progénitrices qui renouvellent les adipocytes, les cellules de stockage des graisses, vieillissent plus rapidement dans les dépôts graisseux pro-

fonds du ventre. D'où l'hypothèse que ce vieillissement accéléré participe à l'effet délétère de cette graisse. Selon la chercheuse, « en savoir plus ici pourrait permettre d'identifier des biomarqueurs susceptibles d'aider à repérer tôt les personnes à risque de développer ce type de tissu adipeux et ainsi de leur prescrire en priorité les nouveaux traitements. Sachant que, vu leur coût, ceux-ci ne peuvent pas concerner tous les patients ».

Anne Bouloumié : unité 1297 Inserm/Université Toulouse III - Paul Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires

↳ N. Boulet et al. *Aging Cell*, 8 janvier 2023 ; doi : 10.1111/ace1.13776

Daniela Cota : unité 1215 Inserm/Université de Bordeaux

Tiphaine Le Roy : unité 1269 Inserm/Sorbonne Université

Roberta Foresti, Roberto Motterlini : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil

↳ A. Castellanos-Jankiewicz et al. *Cell Metab.*, 6 juillet 2021 ; doi : 10.1016/j.cmet.2021.04.009

↳ V. Dani et al. *Cells*, septembre 2022 ; doi : 10.3390/cells11182798

↳ J. Debédât et al. *Gut Microbes*, décembre 2022 ; doi : 10.1080/19490976.2022.2050635

↳ D.-E. Benraha et al. *Redox Biol.*, juin 2024 ; doi : 10.1016/j.redox.2024.103153

↳ D.-E. Benraha et al. *Redox Biol.*, juin 2024 ; doi : 10.1016/j.redox.2024.103153.



◀ Foies de souris ayant reçu un régime riche en graisses pendant 3 mois : à gauche, le foie est gras et pâle par rapport à celui traité avec CORM-401 (à droite).

© R. Mitterlin/R. Forest

pour financer des programmes de santé publique. Problème, « dans un nombre important de pays, son taux est probablement trop faible pour avoir des effets significatifs », déplore l'économiste Nathalie Mathieu-Bolh. Selon une étude publiée en fin 2023 par des scientifiques du centre INRAE Occitanie-Toulouse, en France, une taxe de 0,20 € par litre de boisson sucrée pourrait réduire la consommation individuelle annuelle de sucre d'au moins 2 kg et ainsi éviter environ 640 décès. Cette imposition est proche de celle décidée en France, où la taxe soda est variable en fonction de la teneur en sucre : par exemple, pour un litre de soda à 100 grammes de sucre par litre, celle-ci représente une augmentation du prix de 0,15 euro... Cependant, ce niveau

« Il est crucial que le gouvernement lance un plan Obésité, de la même envergure que le plan Cancer, qui impliquerait tous les ministères concernés »

d'imposition ne semble pas assez dissuasif. Aussi, en fin 2023, les députés ont adopté deux amendements au projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2024, qui prévoient non seulement d'augmenter la taxe soda mais aussi d'en créer une spécifique aux produits alimentaires transformés contenant du sucre ajouté. Pour Anne-Sophie Joly, fondatrice et présidente du Collectif national des associations d'obèses (CNAO), la lutte contre l'obésité ne pourra jamais être totalement remportée sans « une réelle politique de prévention » : « Il est crucial que le gouvernement lance un plan Obésité, de la même envergure que

↓ Plusieurs études ont démontré le rôle positif de la restauration scolaire sur le poids des enfants.



© R. Kneschke/Adobe Stock

le plan Cancer, qui impliquerait tous les ministères concernés (santé, recherche, sport, éducation...) et qui viserait à améliorer non seulement la qualité des soins et la recherche, mais aussi la prévention. Et ce, via des mesures qui concerneraient tous les acteurs de la chaîne : les producteurs d'aliments, l'industrie agroalimentaire, les consommateurs, les médecins... », martèle-t-elle. Un avis « complètement » partagé par Karine Clément. Selon l'OCDE, chaque dollar utilisé pour la prévention de l'obésité génère jusqu'à six dollars de retombées économiques. Un argument de plus pour miser davantage sur la prévention ? ■

📄 C. Bonnet, V. Réquillart. *Econ Hum Biol.*, décembre 2023 ; doi : 10.1016/j.ehb.2023.101277

Plus et mieux former les soignants : une autre urgence

« Il est urgent d'augmenter le nombre de médecins spécialistes et de former l'ensemble des professionnels impliqués dans la prévention et le traitement de l'obésité : infirmiers, diététiciens, enseignants en activité physique adaptée, psychologues... », précise la nutritionniste Martine Laville. Pour ce qui est des médecins, « il faut un module dédié à la prévention et au traitement de cette maladie, dans leurs études ». Selon Anne-Sophie Joly, autrice de *Je n'ai pas choisi d'être gros.se*, ce module doit aussi sensibiliser au problème de la « grossophobie » : « Beaucoup de soignants tiennent des propos qui stigmatisent les personnes atteintes d'obésité ; ce qui a des conséquences sur leur santé mentale et physique, sachant que certains patients renoncent aux soins pour éviter ce type de comportements. » Selon une étude de 2022 qui a porté sur 1 800 médecins, plus de la moitié (51,4 %) adhéraient à des préjugés faux, comme le fait de considérer les patients en situation d'obésité comme « ayant une faible maîtrise de soi », « mal proportionnés » ou « lents ».

📄 A.-S. Joly. *Je n'ai pas choisi d'être gros.se*, éditions Solar, février 2024

📄 A. Épin. Thèse de fin d'études de médecine, 2022

CHIRURGIE

UN BLOC OPÉRATOIRE VIRTUEL

Lors d'une chirurgie, les compétences techniques du chirurgien et de son équipe au bloc ne suffisent pas à garantir le succès d'une opération. « *Par exemple, la dextérité ne contribue qu'à hauteur de 25 % de la réussite d'un geste chirurgical* », rapporte le chercheur rennais Pierre Jannin, qui dirige l'équipe **MediCIS**. Car il y a aussi les compétences non techniques, qu'elles soient cognitives – effort cognitif, charge mentale, prise de décision, gestion du stress – ou interpersonnelles – communication, travail en équipe, leadership... L'équipe MediCIS, spécialisée dans les outils numériques et l'analyse des données dans le cadre de la chirurgie, développe depuis quelques années des outils de réalité virtuelle. L'un des objectifs est d'aider les étudiants, notamment les infirmières de bloc opératoire, à se former sur ces compétences non techniques, « *qui sont aujourd'hui peu enseignées, que ce soit en formation initiale ou continue* », rapporte le directeur de recherche Inserm. Ces premiers outils d'apprentissage par simulation ont vu le jour et sont d'ores et déjà utilisés par les étudiantes infirmières et étudiants infirmiers de l'université de Rennes. Ces premiers outils d'apprentissage par simulation ont vu le jour et sont d'ores et déjà utilisés par les étudiantes infirmières et étudiants infirmiers de l'université de Rennes.





MediCIS : unité 1099 Inserm/Université de Rennes 1, Laboratoire traitement du signal et de l'image



Un casque de réalité virtuelle, deux manettes et un écran. Voilà ce qui constitue le nouvel outil numérique de réalité virtuelle développé par l'équipe MediCIS et mis à disposition des étudiantes infirmières et étudiants infirmiers de bloc opératoire, afin de développer des compétences non techniques au travers de l'analyse des pratiques professionnelles.



Plusieurs « scénarios pédagogiques » de réalité virtuelle ont été développés par l'équipe MediCIS. L'un d'entre eux consiste en une visite d'un bloc opératoire virtuel, afin que les apprenants puissent se familiariser avec l'environnement.

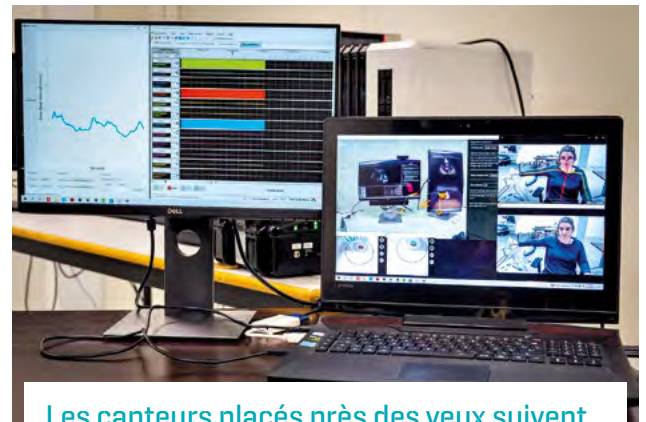
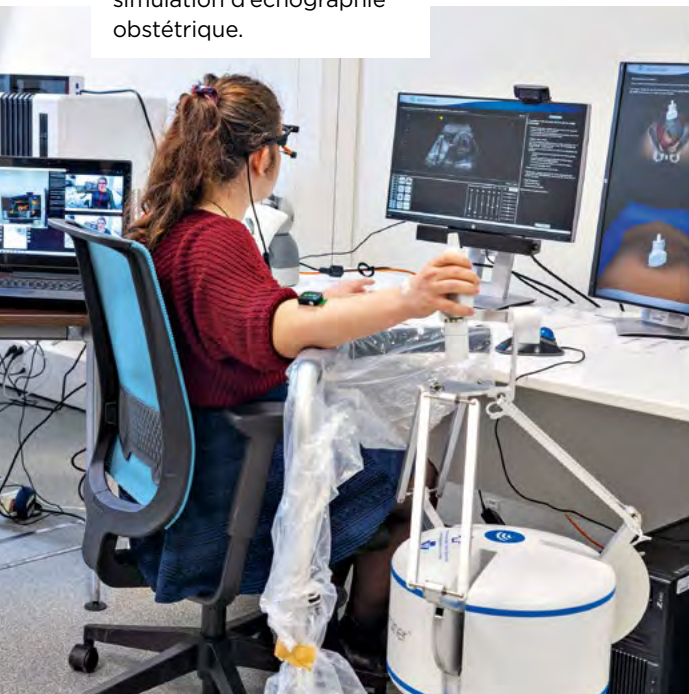
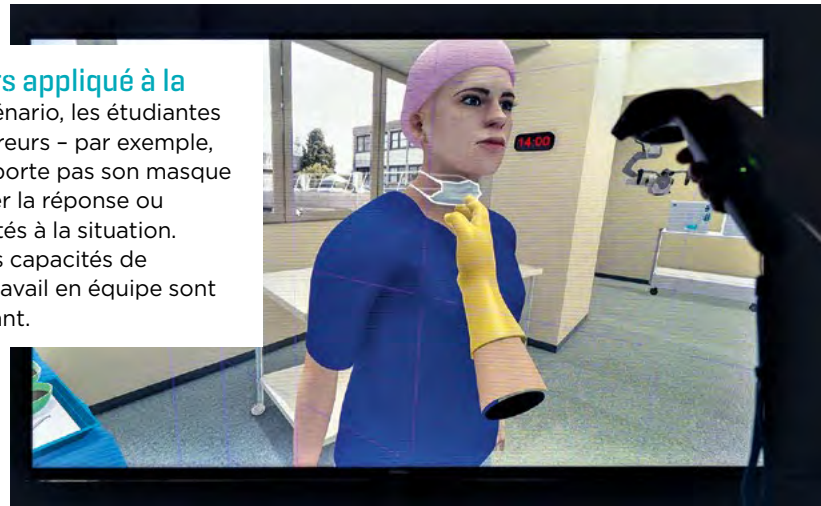


Autre scénario développé par l'équipe : la préparation du bloc opératoire. Dans ce cas, l'étudiante va devoir sélectionner le matériel, en particulier les scalpels, qui seront nécessaires à la chirurgie.

Un autre pan du travail de l'équipe MediCIS consiste à observer le comportement du chirurgien.

Ici, la doctorante Tiphaine Casy, qui fait la démonstration, est équipée de différents capteurs sur les bras et près des yeux, tandis qu'une caméra surveille sa posture, pendant qu'elle utilise un outil de simulation d'échographie obstétrique.

Le jeu des 14 erreurs appliqué à la chirurgie. Dans ce scénario, les étudiantes doivent identifier les erreurs – par exemple, ici, le professionnel ne porte pas son masque chirurgical – et proposer la réponse ou le comportement adaptés à la situation. La gestion du stress, les capacités de communication et de travail en équipe sont évaluées avec l'apprenant.



Les capteurs placés près des yeux suivent la direction du regard, ceux sur les bras détectent la contraction des muscles et une caméra étudie la posture. L'objectif : identifier les facteurs comportementaux qui diminuent le taux de réussite de la chirurgie ou qui affectent la santé du médecin... et les corriger.

Marion, étudiante en première année d'étude d'infirmière de bloc opératoire diplômée d'État (Ibode), se forme à partir du scénario des erreurs,

sous le regard attentif de Jeanne Descamps, cadre formatrice Ibode et responsable pédagogique de la formation.



Marion discute avec Inas Redjem, doctorante en psychologie dans l'équipe qui développe les scénarios pédagogiques et analyse leur apport. Ces échanges entre utilisateurs et concepteurs permettent une amélioration constante de l'outil.

Vient le temps du débrief. Jeanne Descamps analyse avec Marion ses déplacements au sein du bloc opératoire virtuel, afin de mettre en évidence la conscientisation de la situation, la prise de décision et, *in fine*, le raisonnement clinique de l'étudiante.



D'autres scénarios pédagogiques sont en cours d'élaboration, comme celui de la gestion de crise, destiné aux professionnels et non aux étudiants. L'intérêt pédagogique de cette méthode est aussi analysé. Elle offre des résultats équivalents voire supérieurs aux méthodes classiques de formation, notamment sur le sentiment de compétences (confiance en soi) des utilisateurs. ■

INCONTINENCE URINAIRE

Un sphincter artificiel intelligent

La société UroMems a mis au point un système implantable, automatisé et personnalisable pour suppléer à la continence naturelle. Un dispositif qui vise à améliorer grandement la qualité de vie des patients atteints d'incontinence sévère.

L'incontinence urinaire concerne au minimum 2,6 millions de personnes en France selon l'Assurance maladie. Elle touche essentiellement les personnes de plus de 65 ans. La forme la plus répandue est celle dite d'effort. Sans être précédées d'un besoin d'uriner, les fuites surviennent ainsi à l'occasion d'un effort : marche, changement de position, toux, rire... La cause de cette incontinence est la faiblesse du sphincter urinaire, un muscle qui obture ou non l'urètre permettant de vider ou non la vessie. « *Chez les hommes, son dysfonctionnement est le plus souvent dû aux conséquences d'une chirurgie de la prostate ; chez les femmes, son affaiblissement est lié à des grossesses multiples, à des accouchements difficiles, à l'âge ou à l'obésité* », explique **Pierre Mozer**, professeur à Sorbonne Université et chirurgien urologue, qui a cofondé UroMems. Fruit d'un partenariat entre l'Inserm, le CNRS et Sorbonne Université, cette spin-off de biotechnologie élabore un sphincter artificiel intelligent destiné aux patients atteints d'incontinence urinaire d'effort sévère. Une version améliorée d'un dispositif médical existant dont le médecin a eu l'idée en 2006.

Du dispositif mécanique...

À cette époque, Pierre Mozer pratique la chirurgie au service d'urologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Lors d'une consultation avec un patient atteint d'incontinence urinaire sévère, il s'aperçoit des difficultés que ce dernier rencontre pour



↑ Le sphincter urinaire artificiel UroActive, robot implantable pour le traitement de l'incontinence urinaire

utiliser le sphincter urinaire artificiel qui lui a été implanté. Ce dispositif, inventé dans les années 1970 par Brantley Scott, urologue américain, se compose d'une manchette gonflable entourant le canal de l'urètre, d'un ballon-réservoir près de la vessie et d'une pompe manuelle à placer près d'un testicule chez l'homme ou dans une grande lèvre chez la femme. Pour uriner, un homme doit presser la pompe deux ou trois fois et une femme six ou sept fois. Le liquide physiologique contenu dans la manchette est alors envoyé vers le ballon. Cela libère le canal de l'urètre permettant alors au patient d'uriner.

« *C'est le seul dispositif remboursé en France*, précise le chirurgien. *Mais il n'a quasiment pas évolué depuis 40 ans. et présente de sérieux problèmes d'ergonomie, en particulier chez la femme. Il n'est pas non plus adaptable au niveau d'incontinence du patient. Et, enfin, il peut y avoir des complications : la manchette étant toujours fermée autour du canal de l'urètre, celui-ci s'atrophie, ce qui engendre des fuites et il faut réintervenir. Il y a ainsi environ 15 % de révision ou d'explantation du dispositif à un an et 30 % à deux ans.* » Malgré ces inconvénients, la qualité de vie avec le sphincter urinaire artificiel est telle que les patients réclament une nouvelle implantation.

En 2006, Pierre Mozer décide d'améliorer le dispositif. Il élabore un cahier des charges « clinique » pour renforcer l'er-

gonomie, personnaliser la thérapie, appliquer une pression seulement lorsque c'est nécessaire (pas la nuit, par exemple) pour diminuer les risques d'atrophie et, en cas de malaise, ouvrir le canal pour vider la vessie.

... à celui de l'ère de l'informatique

Si ce cahier des charges n'est pas technique, le chirurgien n'occulte pas les aspects scientifiques et industriels de ce projet. Pour cela, il se tourne vers Philippe Cinquin, directeur du laboratoire TIMC-IMAG (Techniques de l'ingénierie médicale et de la complexité - Informatique, mathématiques et applications de Grenoble). Un environnement que Pierre Mozer connaît bien puisqu'en 2005, il y a réalisé une thèse d'informatique sur la fusion d'images d'IRM et d'échographie pour le diagnostic localisé du cancer de la prostate. Les deux hommes proposent à Hamid Lamraoui, ingénieur, de réaliser une thèse qui porte sur le sphincter urinaire artificiel intelligent. En 2007, le premier brevet est déposé. En 2010, à la fin de la thèse, le dispositif initial a bien évolué. Si le sphincter nouvelle génération a conservé la manchette du dispositif historique, la pompe manuelle et le ballon sont désormais remplacés par un système électromécanique intégré dans un petit boîtier plus facile à implanter, juste sous la peau. Ce système comprend notamment une pompe qui pousse et aspire le sérum physiologique. Le boîtier embarque également un microprocesseur, un système

de communication sans fil, un capteur de pression et une batterie. Il est programmable depuis une tablette et personnalisable en fonction des besoins du patient. « Nous avons fait passer l'idée de génie de Brantley Scott à l'ère de l'informatique et des technologies actuelles », indique Pierre Mozer.

Des études prometteuses

Forts de ces travaux, Pierre Mozer, Hamid Lamraoui et Stéphane Lavallée, médaillé d'argent du CNRS devenu *serial entrepreneur*, créent UroMems en 2011. Les développements se poursuivent ; les brevets sont déposés. Grâce à une télécommande, le patient déclenche désormais le début d'évacuation de l'urine. Le système le ferme automatiquement au bout de 40 à 50 secondes. Avec le sphincter historique, il fallait attendre jusqu'à 7 minutes.

Pour réaliser les essais sur les grands animaux, il faut des centaines de sphincter urinaire artificiel intelligent. Une ligne de production est nécessaire. En 2016, l'entreprise lève 12 millions d'euros, et en 2018, une usine dédiée à la production du dispositif baptisé UroActive, le nom de marque du sphincter, sort de terre à Grenoble. Les essais pré-cliniques sont lancés en 2019. Les deux années suivantes, la spin-off lève 23 millions pour réaliser le développement final du dispositif, le fabriquer en nombre et lancer le premier essai clinique. L'implantation est réalisée sur six hommes en septembre 2022 à l'hôpital de la Pitié-



↑ Pierre Mozer, cofondateur de la start-up UroMems

© Inserm/François Guénet

Salpêtrière et au CHU de Nantes. En juillet 2023, la première femme reçoit l'appareil. Et Pierre Mozer précise : « *Le produit a un design unisexe. Je souhaitais que cela puisse être implanté aussi bien chez l'homme que chez la femme.* » Aujourd'hui, UroMems compte près d'une soixantaine de salariés. Une levée de fonds est envisagée pour réaliser l'étude internationale qui ambitionne une cohorte de plusieurs dizaines de patients. Si les résultats confirment ceux des premières implantations, l'UroActive pourrait être sur le marché très prochainement.

Pascal Nguyen

Pierre Mozer : unité 1150 Inserm, Institut des systèmes intelligents et de robotiques : assistance aux gestes et applications thérapeutiques

RETOUR SUR...

Cardiawave a les bonnes vibrations

Lorsque nous avons rencontrés **Mickaël Tanter** et **Mathieu Pernot**, deux des fondateurs de la spin-off Cardiawave, ils s'apprêtaient à lancer l'essai clinique de leur thérapie par ultrasons non invasive du rétrécissement aortique calcifié. Fin 2023, les résultats ont été publiés dans la revue scientifique *The Lancet*. Les 40 patients atteints de formes sévères de la maladie, répartis en France, aux Pays-Bas et en Serbie, ont tous vu une amélioration significative de leur fonction cardiaque et une amélioration considérable de leur qualité de vie. La commercialisation du dispositif ne devrait plus tarder.

Mickaël Tanter, Mathieu Pernot : unité 1273 Inserm/ESPCI de Paris/CNRS, Physique pour la médecine

* voir *Magazine de l'Inserm* n° 53, Entreprendre « Maladies cardiovasculaires. Des salves d'ultrasons pour libérer la valve », p. 40-41



© UroMems

↪ Le sphincter utilise, dans sa partie inférieure, un manchon qui contracte ou relâche la pression sur l'urètre (ici masculin). Ce manchon est relié, par un tuyau rempli de sérum physiologique à un boîtier interne qui communique par radiofréquence avec une télécommande manuelle.

L'humain augmenté Un futur souhaitable ?

À la frontière entre rêve et science-fiction, les promesses de l'humain augmenté font miroiter les espoirs. Grâce à des interfaces cerveau-machine, la recherche a d'ores et déjà montré ces dernières années qu'il était possible d'aider les personnes paralysées à contrôler leur marche par la pensée, d'actionner des commandes à distance, ou même de s'exprimer par ordinateur interposé. Pour y arriver, des dispositifs plus ou moins invasifs enregistrent les ondes cérébrales. L'activité neuronale est ensuite décodée par un ordinateur qui transforme ces ondes en commandes réelles. Plus les équipements sont invasifs, plus ils ont accès à des informations cérébrales précises qui affinent les actions possibles, mais laissent également craindre des effets secondaires. Alors que la très médiatisée société Neuralink a annoncé son premier implant cérébral chez un patient quadriplégique, son fondateur Elon Musk cultive le fantasme de pouvoir un jour augmenter nos capacités mnésiques et cognitives, voire de télécharger la pensée dans une interface, libre de toute enveloppe charnelle. Quelles sont les limites physiques et éthiques de cette hybridation entre l'humain et la machine ? Les développements technologiques flirtent avec l'idée fantasmée d'un être meilleur, plus fort, plus rapide, plus connecté, qui pourrait vivre plus longtemps et en meilleure santé, mais est-ce souhaitable ?

Propos recueillis par Mia Rozenbaum

Catherine Vidal

chercheuse en neurosciences
et membre du comité d'éthique
de l'Inserm



© Coll. privée

**NON
MAIS...**

Les implants cérébraux pour pallier les handicaps physiques et mentaux représentent un progrès médical considérable. Cependant, de nombreuses

interrogations restent en suspens quant à leurs effets à long terme, le risque étant d'entraîner des dommages physiques (épilepsie, AVC, infections...) et de porter atteinte à l'autonomie du patient en interférant avec ses pensées, ses émotions, son libre arbitre. On est loin de disposer du recul nécessaire pour évaluer leur rapport bénéfices/risques dans le cadre thérapeutique — et encore plus pour des personnes en bonne santé. Passer de la réparation à l'augmentation n'est pas une évolution inéluctable, contrairement à certains discours qui prônent ses bienfaits pour maîtriser nos cerveaux et doper les capacités intellectuelles. **Le développement des neurotechnologies appelle à une vigilance spécifique face aux risques d'exploitation des données cérébrales par des tiers. En particulier, celui de manipulation de la personne demeure en grande partie ignoré sur le plan juridique.** Il s'agit là de préoccupations éthiques majeures qui sont l'objet de mobilisations d'organismes internationaux (Unesco, OCDE, Conseil de l'Europe...) qui appellent à élaborer des cadres éthiques et réglementaires fondés sur les « neurodroits » — les droits à la vie privée mentale, à l'intégrité psychique, à la liberté de pensée — qui viendraient compléter la déclaration universelle des droits humains. En France, une Charte de développement responsable des neurotechnologies a vu le jour en 2022. L'Unesco est en charge d'élaborer des recommandations éthiques qui seront soumises aux États membres d'ici 2025.

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. *Charte de développement responsable des neurotechnologies, 2022*

François Berger

chercheur au Brain Tech Lab
(unité 1205 Inserm/Université
Grenoble Alpes)



© Coll. privée

Jérémie Mattout

chercheur au Centre de recherche
en neurosciences de Lyon (unité
1028 Inserm/CNRS/Université
Claude-Bernard - Lyon 1)



© Coll. privée

NON MAIS...

L'humain réparé oui ! Il y a un besoin médical majeur de réparer l'humain qui souffre de pathologies cognitives et physiques. Cependant, toute intervention

médicamenteuse ou comportementale sur le vivant est dangereuse et ne se justifie que chez les personnes en souffrance. Aujourd'hui, aucun implant ne laisse le cerveau indemne. Tous provoquent à minima des réactions cicatricielles. Il y a encore des verrous scientifiques majeurs et, à ce jour, très peu de patients ont réellement bénéficié de ces avancées technologiques. Même l'astrophysicien Stephen Hawking, qui avait un panachage de choix, a opté pour un fauteuil roulant optimisé plutôt qu'un implant. C'est très important de continuer à innover et à développer ces stratégies d'interface. Mais il faut le faire de façon extrêmement prudente, sans survente médiatique ni surenchère technologique — à l'inverse de ce que semble faire Elon Musk qui alimente l'idéalisation de l'humain augmenté sans publication scientifique pour soutenir ses travaux. **Aujourd'hui, on observe des dérives et des idéologies de l'humain augmenté qui demandent la levée des freins réglementaires dans le développement de dispositifs médicaux, avec la création d'un nouveau marché de l'hyper libéralisation de l'intervention dans le cerveau et le corps qui fera perdre l'autonomie humaine.** L'humain « augmenté » est un terme qui n'est pas éthique voire scandaleux. Il y a une banalisation de la problématique d'augmentation dans les neurotechnologies qu'il faut réellement surveiller, sans pour autant empêcher l'innovation.

NON MAIS...

Il ne faut pas bloquer les progrès médicaux encadrés. Les implants cérébraux

existent déjà pour aider certains patients à compenser un défaut ou une pathologie, mais ces derniers sont encore très peu à en bénéficier. Ce sont souvent des « collaborateurs de recherche » qui ne peuvent pas emporter leurs exploits chez eux ni les utiliser au quotidien. **Nous en sommes encore à l'étape des prototypes utilisés dans le cadre du laboratoire. L'augmentation en tant que telle n'est pas envisageable aujourd'hui, ni même demain, mais ça se profile et il faut l'anticiper.** Les investissements privés importants dans ce domaine obligent à se poser des questions peut-être plus vite que jusqu'à présent. Il y a des choix de société à faire. Ces systèmes coûteux vont avoir un impact social inévitable et créeront des disparités et des inégalités fortes. Il faut d'une part affirmer ce qui est de l'ordre du possible, et d'autre part ce qui est souhaitable. Il ne faut pas oublier les interfaces non invasives qui s'appuient sur des capteurs d'électroencéphalographie et visent à décoder des états mentaux (comme l'attention), pathologiques ou non, pour développer des thérapies de rééducation cérébrale par exemple. Les médias en parlent beaucoup moins, mais ce sont des pratiques paramédicales déjà très répandues alors que les méthodes employées sont souvent opaques et les preuves scientifiques de leur efficacité ne sont pas établies. L'humain augmenté pose des questions vertigineuses. Aujourd'hui, il y a une réflexion éthique et juridique qui se met en place au niveau national, européen et international, et c'est essentiel.

FINANCEMENTS EUROPÉENS

« Combattre les idées reçues pour lever les freins au dépôt de dossier »



© François Guéhen

Ivone Alves

 chargée de communication
 au pôle Europe, département
 des Partenariats et
 relations extérieures

Pour construire ou consolider le leadership français dans des domaines scientifiques prioritaires, susceptibles de transformer la société en profondeur, la recherche a besoin de financements. Outre les dispositifs nationaux d'envergure, divers outils européens soutiennent fortement les avancées biomédicales françaises. Pour inciter davantage de chercheurs à s'en emparer, le pôle Europe du département des Partenariats et relations extérieures de l'Inserm met en œuvre plusieurs actions.

Pouvez-vous nous rappeler quels sont les outils de financement européens ?

Ivone Alves : Il en existe un certain nombre au sein du programme Horizon Europe, qui ciblent différents types de chercheurs et de projets. On peut citer les financements du Conseil européen de la recherche destinés aux jeunes chercheurs (*Starting Grant*) ou aux plus confirmés (*Consolidator Grant et Advanced Grant*), le Cluster santé pour les projets à fort impact sociétal qui impliquent au moins trois partenaires de trois pays européens, ou le dispositif Pathfinder du Conseil européen de l'innovation pour les projets technologiques collaboratifs.

« La charge administrative liée au montage du projet est très gênante pour 69% des répondants »

Comment les candidatures Inserm à ces financements ont-elles évolué ces dernières années ?

I. A. : L'Inserm a déposé 324 demandes par an entre 2021 et 2023, contre 290 en moyenne dans le programme précédent (2014-2020), soit une hausse de 12 % ! Cette augmentation est notamment due à plusieurs initiatives que j'ai coordonnées, et déployées avec mes collègues de la cellule Europe au département des Partenariats et relations extérieures.

Lesquelles précisément ?

I. A. : Notamment, dès la fin 2022, nous avons créé un compte Inserm | Cellule Europe sur le réseau social professionnel LinkedIn pour, entre autres, informer les scientifiques de l'ouverture des appels à projets européens. Nous avons aussi publié les expériences d'anciens lauréats dans le magazine *Échos de l'Europe* de l'Inserm et mis en ligne de courtes interviews vidéos d'autres lauréats sur la plateforme Inserm Pod, afin de partager leur parcours et leurs conseils. Autant d'initiatives relayées par la communication interne de l'Institut sur Inserm Pro. Et en juillet 2023, nous avons déployé une campagne d'affichage incitative, « Projet Europe - Pourquoi pas vous ? », dans les directions régionales... De quoi, on l'espère, inciter un maximum de chercheurs à franchir le pas !

Comment est née l'idée de ces actions ?

I. A. : Nous avons diffusé en avril-mai 2023 un questionnaire aux chercheurs qui n'avaient jamais postulé à des financements européens. L'analyse des réponses de plus de 110 participants a révélé plusieurs obstacles : la charge administrative liée au montage du projet puis à sa mise en œuvre (très gênante pour 69 % et 47 % des répondants, respectivement) et le taux de succès, jugé – à tort – trop faible (pour 48 % des sondés). D'où l'idée de communiquer pour combattre les idées reçues et de conseiller, afin de lever les freins au dépôt.

Propos recueillis par Kheira Bettayeb

Article extrait du rapport d'activité 2023 à découvrir en intégralité sur :

inserm.fr/nous-connaître/documents-strategiques



En savoir plus sur les financements européens :

pro.inserm.fr > Support à la recherche >

Trouver un financement > Financements européens

Structuration de la recherche

Création de l'agence de programmes pour la recherche en santé Inserm



© Rawpixel/Adobe Stock

En décembre 2023, le président de la République annonçait la création d'agences de programmes thématiques pour transformer l'organisation de la recherche en France. L'agence dédiée à la santé a été confiée à l'Inserm, en complément de ses missions traditionnelles. Didier Samuel, président-directeur général de l'Institut et président de l'agence, a nommé, en avril 2024, Franck Mouthon pour en

En savoir plus : pro.inserm.fr

être le directeur exécutif. Pour ce dernier, « *cette agence constitue une véritable opportunité de favoriser la confiance entre les différentes parties prenantes, d'inciter les synergies au sein d'un collectif fort au profit d'une vision programmatique de la recherche, et finalement d'offrir une nouvelle dynamique aux chercheurs afin de les mettre en capacité de leadership dans des domaines prioritaires* ».

JOP 2024

Sport, recherche et santé, le triplé gagnant

Le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et l'Agence nationale de la recherche seront présents sur un stand dans l'un des pavillons du Club France olympique et paralympique installé au cœur du parc de la Villette, à Paris, de juillet à septembre 2024. L'objectif ? Mettre en valeur auprès du grand public les liens entre sport, recherche et santé, et faire connaître les derniers travaux des instituts de recherche sur ces thématiques.

En savoir plus : clubfrance2024.fr



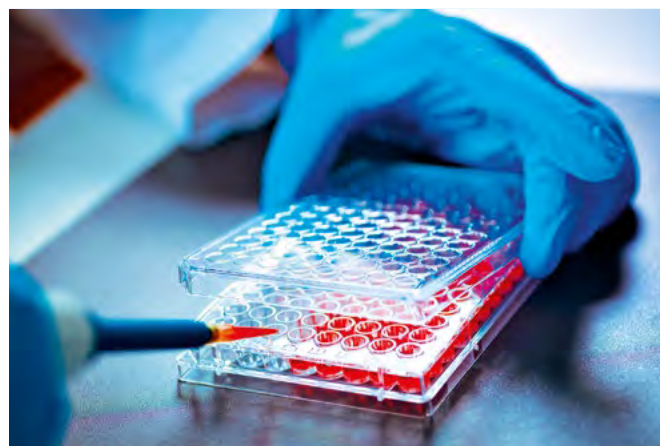
© Florian Hiltou

FINANCEMENT

Programme Impact Santé

Dans le cadre de France 2030, l'État a mandaté l'Inserm pour piloter un programme de financement consacré aux recherches de rupture, à fort risque scientifique et à fort impact sociétal ou industriel, dans le domaine de la santé humaine. Doté d'une enveloppe de 30 millions d'euros, ce programme, baptisé Impact Santé, a été lancé le 2 mai dernier. Les projets de recherche retenus contribueront par exemple à ouvrir de nouveaux champs de recherche, à créer des applications ou des outils qui pourront être utiles à toute la communauté scientifique, à développer de nouveaux produits de santé ou dispositifs médicaux, à améliorer le système de santé pour les patients et les soignants ainsi que le parcours de soin global, ou encore à renforcer la coordination entre la médecine de ville et l'hôpital.

En savoir plus : pro.inserm.fr



© Microgen/Adobe Stock

recrutement

119 postes ouverts aux concours !

Cette année, l'Inserm ouvre 119 postes d'appui et d'accompagnement de la recherche à travers 34 concours, dans 16 secteurs d'activité. Trouvez celui qui vous correspond pour rejoindre la fonction publique !

En savoir plus et concourir : pro.inserm.fr/rubriques/nous-rejoindre/concours/ingenieurs-techniciens-administratifs/postes-ouverts-aux-concours



© Mikosava/Adobe Stock

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

PODCAST ÉCOUTEZ *LES VOLONTAIRES,* CES BÉNÉVOLES DE LA RECHERCHE EN SANTÉ

L'Inserm a voulu donner la parole aux volontaires qui participent à la recherche en santé. Dans son premier podcast en six épisodes, et autant de projets de recherche, ces participants évoquent leur expérience et leurs motivations. Le journaliste scientifique Chandrou Koumar, qui est la voix de ce podcast, nous présente ce projet original.



Pouvez-vous nous expliquer la genèse de ce podcast dont les premiers épisodes seront disponibles dès le mois de juin ?

Chandrou Koumar :

À l'occasion de son sixième anniversaire, l'Inserm a voulu mettre en lumière les volontaires qui donnent de leur temps pour faire avancer la recherche en santé. Le projet a été confié à Laurent Kouchner et sa société de production audiovisuelle MaisonK Prod.

C'est lui qui m'a proposé de le rejoindre pour coconstruire ce podcast. Nous avons donc œuvré en tandem : lui, le journaliste renommé qui a travaillé dans les plus grandes rédactions françaises, et moi, titulaire d'un doctorat en neurosciences et journaliste scientifique depuis 2016. Je tends souvent le micro aux chercheurs ou aux malades, mais on a peu l'occasion d'entendre les volontaires sains. C'est la première fois que je peux aborder l'engagement des participants à la recherche scientifique. C'est une chance. Car ce qui m'intéresse, au-delà de la science, ce sont les personnes qui la font... Mettre en lumière l'écosystème humain impliqué au quotidien dans la recherche a été incroyable pour moi, tant sur le plan des découvertes que sur le plan émotionnel.

Une rencontre vous a-t-elle particulièrement marqué ?

C. K. : Toutes ont été marquantes d'une manière ou d'une autre. Mais j'ai trouvé l'équipe marseillaise du laboratoire Sesstim particulièrement novatrice : son travail vise à décrire le parcours de soins et de vie des personnes transgenres, qui, victimes de discrimination, sont souvent en rupture de soins. Ce qui est nouveau, c'est que les scientifiques ont coconstruit le protocole de l'étude avec les membres d'une association de personnes trans. Nous avons voulu montrer dans l'épisode qui leur est consacré en quoi c'est une démarche d'avenir. Et plus largement en quoi le sujet est important sur le plan sociétal.

Est-ce que le fait d'être utile aux autres est important pour les participants ?

C. K. : Je ne peux pas parler à leur place, mais c'est ce que je garde de leur témoignage. Ils ont envie de parler de leur engagement : ce n'est clairement pas une question d'ego pour eux, car nous ne les citons que par leur prénom. Mais on sent bien plus la fierté qu'ils ont à valoriser un travail scientifique, et leur envie de faire progresser la recherche. Je pense par exemple à cette femme et à son enfant qui participent à un projet dédié à l'impact des perturbateurs endocriniens¹ sur le développement. Cette étude qui est conduite au sein de l'Institut pour l'avancée des biosciences grenoblois dure sept ans. C'est un vrai engagement ! Mais cela ne pose pas de difficultés à cette mère : elle a vraiment insisté sur son envie d'être utile aux générations futures. C'est aussi cela qui traverse les sept épisodes des *Volontaires* : malgré des projets de recherche très différents, tous montrent que leurs enjeux s'étendent bien au-delà du seul progrès scientifique. Raison pour laquelle, de fait, citoyennes et citoyens y contribuent.

**Propos recueillis par
Caroline Guignot**

¹**Perturbateur endocrinien.** Molécule susceptible d'interférer au niveau de la fabrication des hormones, de leur transport, de leur fixation sur des récepteurs ou de leur élimination

Sesstim : unité 1252 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale

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

La série *Les volontaires* est disponible sur toutes les plateformes d'écoute





© Lauriane Bellroy, JP Courbatze/Universcience 2024

REPORTAGE

SPORT SUR ORDONNANCE : DIX ANS APRÈS SON LANCEMENT, QUEL BILAN ?

C'est à Strasbourg, en 2012, que le terme de « sport sur ordonnance » voit le jour. En 2018, une expertise collective Inserm recommande que l'activité physique soit le premier traitement de certaines maladies chroniques, avant même la prise de médicaments. Objectif : tirer parti des bienfaits de l'activité physique pour lutter contre les maladies chroniques telles que l'obésité, l'hypertension, le diabète, les pathologies comme le cancer ou le Covid long, mais aussi la dépression ou le vieillissement. Quel bilan dresser, plus de dix ans après ? Quelles sont les pratiques ailleurs en France ? Voir le reportage : > leblob.fr

nécrophages dans les différentes étapes de décomposition du corps, pour enfin tout savoir sur les cycles de vie... et de mort ! Une exposition en partenariat avec l'Inserm.

Jusqu'au 24 novembre 2024
Muséum-Aquarium de Nancy
Infos pratiques : > museumaquariumdenancy.eu



EXPOSITION

MORT

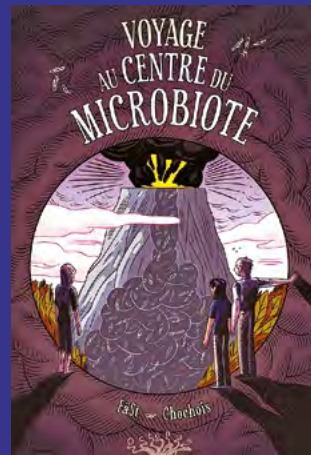
Pour l'anaconda, l'humain ou la baleine bleue, la mort semble simple : un arrêt respiratoire, un dernier battement de cœur, la fin des pensées... Mais quand et pourquoi meurt-on, que devient la dépouille ? Découvrez les causes de la mort, de la prédation animale au vieillissement et suivez les insectes

FESTIVAL

RALENTISSONS

Animé par tout ce qui touche au respect de la planète et des êtres vivants, ce festival, qui s'inscrit dans le cadre de la Fête des possibles, met à l'honneur les pratiques d'un monde juste et durable. Il aborde des questions autour de la biodiversité, du climat, du vivre autrement, du bien-être,

du local... au travers de causeries, ateliers, spectacles de rue, projections, balades et d'un grand marché artisanal et associatif. L'Inserm présentera l'exposition Voyage au centre du microbiote issue de la bande dessinée du même nom, en présence de son autrice Héloïse Chochois accompagnée d'un scientifique de l'Institut : l'occasion d'en apprendre plus sur notre écosystème intérieur !



© Editions Delcourt

13 - 15 septembre 2024
Le Marillais, Île-aux-Bergères, Mauges-sur-Loire (49)
Entrée gratuite
Programme complet : > fete-des-possibles.org

PODCAST JUNIOR

DANS LE COIN DU CIBOLOT SAISON 2

Après une première saison

consacrée aux grandes fonctions du cerveau, la saison 2 de ce podcast abordera des thèmes variés : l'anatomie du cerveau, les cauchemars, l'apprentissage dans le sport ou encore certaines pathologies expliquées à hauteur d'enfant... Dans le dernier épisode, Jean, 6 ans, se demande pourquoi on fait des cauchemars. Le médecin et chercheur à l'Institut du cerveau, Jean-Baptiste Maranci, lui répond. Écouter la série : > institutducerveau-icm.org

EXPOSITION

DANSER



Conçue en partenariat entre Universcience et le Centre national de la danse, l'exposition Danser invite les enfants et celles et ceux qui les accompagnent à engager leur corps, en étant tantôt acteur, tantôt spectateur. Tourner, sauter, marcher, se rencontrer : quatre verbes rythment



© Institut du cerveau



EXPOSITION ÉPIDÉMIES. PRENDRE SOIN DU VIVANT

Présenter le lien entre les épidémies et les sociétés humaines comme une enquête historique : tel est le parti pris de l'exposition *Épidémies. Prendre soin du vivant* actuellement présentée au Musée des confluences de Lyon. L'occasion de prendre du recul sur la dernière pandémie, qui a mis en évidence les liens intimes entre la santé des humains, des animaux et celle de la planète.

En s'appuyant sur des collections d'ethnographie, de médecine, d'histoire naturelle ainsi que sur la présentation d'œuvres d'art contemporaines spectaculaires, l'exposition invite à envisager les épidémies comme un phénomène biologique mais aussi social et politique. Dans une scénographie inspirée de l'univers des laboratoires, les objets sont présentés sur des paillasses, mis en valeur par des éclairages aux formes de béchers, de fioles ou de tubes à essai... Au fil du parcours, le visiteur se familiarise avec les virus et les bactéries pathogènes les plus connus grâce à leur carte d'identité et... va mener l'enquête ! Le récit débute au néolithique. Après une présentation des premières épidémies connues, qui coïncident avec la domestication animale, le visiteur est plongé au II^e siècle, le temps des grandes « pestilences » dues à l'expansion des empires. Il découvre des réponses religieuses et des figures protectrices du monde entier face à ces « pestes » à l'origine encore mystérieuse. Viennent ensuite le Moyen Âge et les premières politiques de santé publique pour tenter de freiner les

transmissions par la mise en œuvre de quarantaines, tant des humains que des marchandises. Cette section s'achève sur le lourd bilan de l'épidémie de peste de 1720 à Marseille : 27 mois de confinement, 4 ans pour rouvrir complètement la cité, la moitié de la population disparue... La colonisation européenne clôt cette partie. Elle a en effet provoqué un véritable changement d'échelle des épidémies. La découverte du Nouveau Monde et la traite des esclaves africains ont favorisé la contamination de populations autochtones et contribué à leur disparition. L'histoire de la variole, avec le passage de la variolisation à la vaccination, est ici emblématique des progrès de la science dans la lutte contre les épidémies. L'exposition revient alors sur la manière dont les scientifiques ont, au fil de l'histoire, cherché à étudier, voir et cultiver les microbes. Elle présente ainsi les précurseurs de l'hygiénisme médical mais aussi la microbiologie à travers une collection d'anciens microscopes et d'objets de laboratoire. La section suivante est consacrée aux maladies émergentes. C'est le sida qui a été retenu comme

symbole. Au combat de la science s'est en effet ajouté celui de la société entière via notamment les associations et les artistes : une lutte nécessaire et toujours d'actualité. Enfin, la dernière partie de l'exposition présente les maladies zoonotiques (transmissibles de l'animal à l'humain ou inversement) et l'approche *One health* (« une seule santé »). Utilisée pour coordonner les efforts de prévention, de préparation et de réponse à ces maladies, elle soulève des questions essentielles notamment la résistance aux antimicrobiens, la sécurité alimentaire, le changement climatique et la faiblesse des infrastructures de soin. Une conclusion politique qui éclaire le titre de l'exposition : c'est en prenant soin du vivant dans son intégralité que nous serons le mieux armés pour lutter contre les épidémies.

Marie-Charlotte Ferran

••**Variolisation.** Première méthode de lutte contre une maladie infectieuse consistant à inoculer à des sujets sains une forme de variole bénigne. Au XVIII^e siècle, elle fut remplacée par la vaccination consistant à inoculer un agent infectieux de la vache à l'humain, puis de la transmettre d'humain à humain

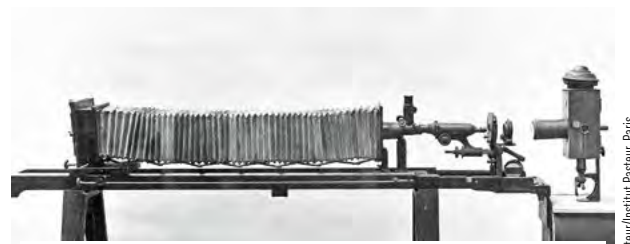
À partir de 12 ans
Jusqu'au 16 février 2025
Musée des confluences, Lyon

Réservations et infos pratiques :
museedesconfluences.fr



➔ Pensée en amont de la crise sanitaire de la Covid-19, l'exposition propose un parcours à la fois historique, scientifique et artistique.

© musée des Confluences - Bertrand Stoléth



⬆️ Installé dans le laboratoire de l'institut Pasteur en 1888, cet appareil conçu par le bactériologiste Émile Roux a permis de réaliser des centaines de clichés de microbes et d'insectes vecteurs de maladies.

© Musée Pasteur/Institut Pasteur, Paris

Le parcours de visite et permettent de traverser différents styles, techniques et cultures. La visite se fait tour à tour dynamique et contemplative au travers de dispositifs dansés inédits conçus avec des chorégraphes.

À partir du 2 juillet 2024
Cité des sciences et de l'industrie,
Paris 19^e
Infos pratiques :
> cite-sciences.fr

PODCAST

**ANTOINE VS SCIENCE
FILME LES ZOOZOSES**

Les zoonoses sont des maladies transmissibles des animaux à l'humain. Elles peuvent être à l'origine d'infections, et parfois d'épidémies mondiales, les pandémies. Depuis longtemps, les scientifiques étudient ces transmissions involontaires. Dorénavant, il semble indispensable d'inclure dans ces recherches les enjeux de notre société, notamment ceux liés à l'écologie. Le youtubeur Antoine Salaün (alias Antoine vs science) est venu expliquer aux jeunes auditeurs de Mouv' comment une pandémie peut émerger et surtout comment les scientifiques tentent d'anticiper ces événements.

Écouter le podcast :
> <https://www.radiofrance.fr/mouv/podcasts/on-n-est-pas-fatigue/antoine-vs-science-il-faut-inscrire-la-questions-des-zoonoses-comme-une-question-ecologique-2407595>



© Le livre sur la place

FESTIVAL

**LES SCIENCES
SUR LA PLACE**

Les Sciences sur la Place est un espace dédié à la littérature scientifique. De nombreux chercheurs et chercheuses/auteurs et autrices Inserm viennent y dédicacer leurs livres et dialoguer avec le public. Cette année, Jean-Marc Lemaître (unité Inserm 1183) viendra présenter son livre Décider de son âge et Romain Parent, chargé de recherches en cancérologie de Lyon, dédicacera l'ouvrage Comprendre le cancer : l'objectif et le subjectif.

13 - 15 septembre 2024
Place de la Carrière, Nancy
Entrée gratuite
En savoir plus :
> sciencesurlaplace.fr

EXPOSITION

À BRAS-LE-CORPS !



© Collège de France

Le Collège de France expose une cinquantaine d'instruments utilisés au XIX^e siècle pour des expériences dédiées à la compréhension du corps. Un parcours étonnant à la croisée des sciences, de l'industrie et de l'ingénierie où découvrir notamment les « machines à parler » de René Marage, pour des travaux en phonétique et sur la compréhension de la surdité !

Jusqu'au 12 juillet 2024
Collège de France, Paris 5^e
Entrée libre
> college-de-france.fr

PLAYLIST

EN CLAIR, C'EST QUOI ?

Cette nouvelle série fait découvrir, en 5 minutes chrono, des pathologies pas toujours simples à décrypter. Dans le premier épisode, Yves Dauvilliers,

neurologue et chercheur au sein de l'Institut des neurosciences de Montpellier, raconte la narcolepsie, maladie rare du sommeil touchant entre 20 000 et 30 000 personnes en France. Puis c'est au tour de Frédéric Boal, chargé de recherche Inserm à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse, qui évoque l'insuffisance cardiaque, une maladie fréquente, potentiellement sévère, avec un fort retentissement sur la qualité de vie si elle n'est pas détectée ni traitée à temps. Alors, top chrono pour tout savoir !

Disponible sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

CANAL DÉTOX

**DES BD POUR PARLER
SPORT ET SANTÉ !**



© Inserm/Flore Avram

Le sport s'accompagne-t-il toujours d'une perte de poids ? Est-ce qu'avoir une activité physique aide à lutter contre le cancer ? Les étirements permettent-ils vraiment d'empêcher les courbatures ? Quel est l'intérêt des protéines pour les sportifs ? Quelles techniques de récupération privilégier pour récupérer après un effort ? L'Inserm s'est associé à l'illustratrice scientifique Flore Avram pour répondre à ces questions et lutter contre les fake news en BD. Retrouvez ces jolies petites planches sur le compte Instagram de l'Inserm à partir du 26 juin pour... l'ouverture des JOP 2024 !

Disponible sur :
> le compte Instagram de l'Inserm

EXPERTISE COLLECTIVE DE L'INSERM

Polyhandicap

juin 2024, Inserm/EDP Sciences, coll. « Expertises collectives », 904 p., 80 €

Le polyhandicap correspond aux conséquences définitives d'une lésion survenue sur un cerveau en développement. Au niveau fonctionnel, il associe des déficiences motrice et mentale qui engendrent une restriction de la communication, de l'autonomie et de la mobilité. Il implique donc une complexité de la prise en soins. Sollicitée par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie, cette expertise collective fait le bilan des connaissances actuelles, tant biomédicales qu'en sciences humaines et sociales, explorant des sujets peu évoqués comme la maltraitance. Les experts proposent de nombreuses recommandations visant à améliorer l'accompagnement des personnes en situation de polyhandicap, ainsi que le soutien des familles, des soignants et des aidants.



Science et école : ensemble pour mieux apprendre

Conseil scientifique de l'Éducation nationale, Stanislas Dehaene

mars 2024, Odile Jacob, 320 p., 22,90 €

Stanislas Dehaene, Grand Prix Inserm 2013, dirige l'unité Inserm 992 de Neuroimagerie cognitive au centre Neurospin à Gif-sur-Yvette. Dans cet ouvrage, avec le Conseil scientifique de l'Éducation nationale qu'il préside, il met à la disposition des enseignants des solutions concrètes à plusieurs défis pédagogiques : l'acquisition du vocabulaire à la maternelle, l'ouverture aux mathématiques, l'apprentissage de la lecture, la démarche de l'enseignement explicite, le rôle du sommeil sur la capacité d'apprendre...



Décider de son âge

Jean-Marc Lemaître
avril 2024, Allary Éditions, 288 p., 21,90 €

Vous croyez que votre âge se calcule grâce à votre date de naissance, mais les scientifiques savent aujourd'hui évaluer votre âge véritable, celui de votre organisme. Et vous êtes probablement plus jeune, ou plus vieux, que vous ne le pensez... Ce livre rend accessibles les dernières découvertes sur le vieillissement pour en retarder les effets. Il est rédigé par Jean-Marc Lemaître, directeur de recherche Inserm au sein de l'Institut de médecine régénérative et biothérapies (unité 1183), qui, avec son équipe montpelliéraine, démontre qu'il est possible de rajeunir.

Pour en savoir plus : *Magazine de l'Inserm* n° 58, Grand angle, « Vieillesse ». Et si on pouvait l'inverser ? », p. 24-35

la vaccination en France depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, au moment où se mettent en place les structures qui définissent aujourd'hui encore la santé publique, l'historien Gaëtan Thomas enquête sur le travail scientifique, les mutations du pouvoir sanitaire et l'influence des organisations internationales. Gaëtan Thomas est membre du Cermes3 (unité Inserm 988) à Villejuif.

Accident
Regard sur la république des sciences

Alain Prochiantz
mars 2024, Odile Jacob, 180 p., 19,90 €

Alain Prochiantz a reçu, en 2011, le Grand Prix Inserm pour l'ensemble de ses travaux en neurobiologie. Il a créé et dirigé, au Collège de France à Paris, le Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (unité Inserm 1050). À partir de son expérience pour faire accepter les résultats de ses recherches par ses pairs, il propose une réflexion (non dénuée d'humour) sur l'innovation, l'organisation de la recherche et la liberté accordée aux chercheurs.



Idées reçues sur l'endométriose

Charles Chapron, Yasmine Candau

avril 2024, Le Cavalier Bleu, coll. « Idées reçues », 132 p., 13 €

Longtemps banalisée et ramenée à de simples règles douloureuses, l'endométriose est enfin mieux diagnostiquée, mais sa prise en charge, véritable enjeu de santé publique, n'en demeure pas moins complexe. Il est donc essentiel de continuer à informer sur ses causes, ses symptômes et ses traitements. C'est la mission d'EndoFrance, association présidée par Charles Chapron, spécialiste de l'endométriose à l'hôpital Cochin à Paris (unité 1016 Inserm).

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

Vaccination
Histoire d'un consentement

Gaëtan Thomas
mars 2024, Le Seuil, 240 p., 22,50 €

Retraçant l'histoire de

#61
Juin 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
Rédacteurs en chef Lucile André, Yann Cornillier 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, Manon Sanchez, Bruno Scala Conception graphique Primo&Primo Direction artistique Myriem Belkacem, Primo&Primo Iconographie Cécile Depot Archives disponibles sur ipubl. inserm.fr Crédit de couverture Illustration : Yehti-Tiphaine Micheneau Impression Aubin Imprimeur N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) Dépôt légal Juin 2024

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

Le foie :

ce super organe méconnu

30'
SANTÉ

Une émission de l'Inserm

**Mardi 17 septembre 2024
à 20 h 30**

en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm

**Saviez-vous que la crise de foie n'existe pas ?
Pourtant, le foie connaît bien la crise... Chaque année
en France, 17 000 décès sont dus à une maladie du foie.
Un super organe qui nous rend une multitude
de services vitaux et qui, pourtant, souffre souvent
en silence. Quels sont les superpouvoirs de cet organe
souvent ignoré ? Les maladies qui le minent ?
Et comment en prendre soin ?**

Avec :

- **Didier Samuel,**
gastro-entérologue
et hépatologue,
président directeur-général
de l'Inserm ;
- **Jérôme Boursier,**
gastro-entérologue,
chef du service
d'hépatogastroentérologie
et oncologie digestive,
Centre hospitalier
universitaire d'Angers ;
- **Camille Théron-Charles,**
présidente de l'association
Maladies du foie depuis
l'enfance (AFME).



Inserm

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

LES VOLONTAIRES,

LE PODCAST DE L'INSERM



**DÉCOUVREZ LA SÉRIE ET PARTEZ À LA RENCONTRE
DE CELLES ET CEUX QUI PARTICIPENT À LA RECHERCHE
EN SANTÉ DE L'INSERM**

**Une série orchestrée par Chandrou Koumar,
journaliste et docteur en neurosciences,
produite par MaisonK Prod**

Disponible sur toutes
les plateformes d'écoute

