

# Prématurité

L'urgence  
d'agir

JO de Paris 2024  
Muscler le mental...  
des sports collectifs !

Cancers  
Bientôt un vaccin !

Substances psychédéliques  
Une révolution pour traiter  
la dépression ?

# 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

© Call, univie



**Jennifer Zeitlin  
et Pierre-Yves Ancel**

unité 1153 Inserm/INRAE/Université Sorbonne Paris  
Nord/Université Paris-Cité, Centre de recherches en  
épidémiologie et statistiques, Équipe de recherche  
en épidémiologie obstétricale périnatale et  
pédiatrique

© Call, univie



## La prématurité, une recherche à part

**Du fait de ses causes multiples et de ses conséquences développementales et sanitaires hétérogènes, la prématurité est un domaine de recherche singulier, notamment pour identifier des traitements efficaces.** Des interventions thérapeutiques bénéfiques à court terme peuvent ainsi avoir des impacts négatifs sur le long cours. Il est cependant difficile de conduire des essais randomisés avec un suivi à très long terme des enfants prématurés pour des raisons logistiques et financières. Une perspective intéressante est de réunir l'expertise, en France et en Europe, d'épidémiologistes travaillant avec des cohortes de grands prématurés et des chercheurs qui mettent en place des essais cliniques. C'est notamment le but du projet Lift-up Preterm financé par le programme Messidore de l'Inserm, qui soutient de tels projets associant des équipes de recherche

et des offreurs de soins. Une autre problématique de la recherche sur la prématurité consiste à déterminer les enfants qui auront besoin de tels traitements afin de maximiser la portée de ces études à long terme. Enfin, structurer les données de routine de manière à ce qu'elles puissent être utilisées pour décrire l'utilisation et les effets des interventions médicales dans la pratique clinique courante permettrait également d'améliorer la recherche et constitue une autre priorité. En France, ces informations n'existent pas pour guider la recherche et, *in fine*, orienter les politiques de santé publique. Pourtant, de nombreux exemples montrent à quel point la comparaison aux autres pays permet parfois de remettre en cause les pratiques en vigueur et souvent d'identifier de nouvelles pistes de prise en charge bénéfiques pour ces enfants.

## SOMMAIRE

### 4 À LA UNE

**JO de Paris 2024** Muscler le mental... des sports collectifs !

### 6 ACTUALITÉS

#### C'EST FONDAMENTAL

**Image légendée** Des « mini-foies gras »

**Génétique** Les gènes sauteurs sous contrôle

**Toxoplasmose** Le parasite révèle ses secrets

### 12 C'EST NOTRE SANTÉ

**Pneumonie** De bonnes bactéries pour guérir des mauvaises ?

### 16 C'EST POUR DEMAIN

**Cancer du sein** Offrir une médecine sur mesure grâce aux organoïdes

### 19 C'EST AILLEURS

**États-Unis/Fécondation in vitro** Vers un meilleur pronostic des chances de grossesse ?

### 20 TÊTES CHERCHEUSES

#### À L'HONNEUR

**Sophie Ugolini** Une visionnaire en immunologie

### 22 L'INSTANT OÙ

**Alexandre Baffet** « J'ai vu naître le destin des cellules souches du cortex cérébral »

### 23 PREMIER SUCCÈS

**Dounia Farhi** Une découverte qui tient à cœur

### 36 REPORTAGE

**Neurosciences** Une sieste créative

### 40 ENTREPRENDRE

**Cancers** Bientôt un vaccin !

### 42 OPINIONS

**Substances psychédéliques** Une révolution pour traiter la dépression ?

### 44 VIE DE L'INSERM

**Écoresponsabilité** Des outils au service de la communauté des chercheurs

### 46 BLOC-NOTES

**Livre** Schizophrénie et génétique. Un ADN de la folie ?

**Culture scientifique** L'Inserm et les Explorers, l'union fait la force

## GRAND ANGLE



24

## PRÉMATURITÉ

### L'urgence d'agir

JO DE PARIS 2024

# Muscler le mental... des sports collectifs !



© Photo 12/Alamy/Maxwell Clavel

**En vue des Jeux olympiques et paralympiques de Paris 2024, les sports collectifs ajoutent une corde à leur arc : la recherche en psychologie ! Une démarche portée par le projet Team Sports. Son objectif : optimiser scientifiquement la dynamique de groupe pour performer en équipe.**

**S**e hisser au plus haut niveau de son sport nécessite de travailler son physique et sa technique, mais aussi son mental. Or, si la dimension mentale est encore souvent associée à la performance individuelle, elle commence à intégrer les sports collectifs comme en témoigne **Team Sports**, financé depuis 2019 dans le cadre du Programme prioritaire de recherche Sport de très haute performance de France 2030. « *Ce projet vise à développer des moyens d'optimiser la dynamique de groupe comme levier de la performance dans cinq sports collectifs olympiques : le basket, le football, le handball, le rugby et le volley. À cette fin, cinq laboratoires collaborent pour étudier cette dynamique au travers des processus identitaires, c'est-à-dire des mécanismes psychologiques qui font qu'un individu se sent plus ou moins affilié à son groupe. On parle de la dynamique qui s'établit entre le "nous" et le "je"* », décrit son coordinateur **Mickaël Campo**, chercheur en psychologie du sport à l'université de Bourgogne à Dijon et responsable de la préparation mentale à la Fédération française de rugby. Le recueil de données est quasi terminé et les premiers résultats émergent. **Romuald Lepers**

**Team Sports** : Psy-Drepi (université de Bourgogne) ; Cognition, action, et plasticité sensorimotrice (unité 1093 Inserm/ Université de Bourgogne) ; Centre d'études des transformations des activités physiques et sportives (Université de Rouen Normandie) ; Institut Image (Ensam) ; CEA-List (CEA)

**Mickaël Campo** : laboratoire Psy-Dynamiques relationnelles et processus identitaires (Psy-Drepi)

**Romuald Lepers, Florent Lebon** : unité 1093 Inserm/Université de Bourgogne

de l'unité Inserm Cognition, action et plasticité sensorimotrice (CAPS) dans la même université a ainsi démontré l'effet de ce positionnement sur la performance en endurance : « *Contrairement à ce que nous avions envisagé, les performances physiques individuelles sont meilleures lorsque les sportifs "concourent" pour eux-mêmes, mais la sensation d'avoir une chance de réussite est supérieure quand ils poursuivent une performance collective.* » « *Ce dernier point suggère un effet protecteur du groupe vis-à-vis d'une contre-performance* », complète Mickaël Campo. Des résultats qui pourraient avoir un double écho sur le terrain. « *Si un match débute en tapant très fort, à la mi-temps, il y aurait sans doute intérêt à avoir un discours centré sur le "nous" pour éviter de craquer sous la pression par la suite, poursuit le chercheur. Inversement, lors de séances de préparation physique très dures, il vaudrait mieux mettre les joueurs au "je".* »

## La réalité virtuelle, source d'émotions

Coté émotions, « *être centré sur soi tend à renforcer leur perception négative*, indique-t-il. *Si un joueur trouve que son anxiété est néfaste pour sa performance, il va penser qu'elle l'est beaucoup plus quand il est au "je"*. » Ce résultat fait écho aux travaux de **Florent Lebon** également de l'unité CAPS. « *Nous évaluons en quoi les émotions influencent la capacité du sportif à arrêter son geste, ce qui se traduirait sur le terrain par ne pas faire une passe* », explique le chercheur, qui étudie aussi la performance technique. « *Répéter mentalement un geste plusieurs fois permet au sportif de progresser, poursuit-t-il. Nous sou-*

haitons donc vérifier si le plonger en même temps dans divers contextes, grâce à l'outil de réalité virtuelle mis au point par l'institut Image à Chalon-sur-Saône, améliore plus ses performances que lorsqu'on lui demande juste d'imaginer ces situations. » En outre, « cet outil très innovant, car il inclut des échelles psychométriques [qui recueillent le ressenti de l'utilisateur, ndlr.], pourra aussi servir à préparer émotionnellement les joueurs à une variété d'environnements – chants de supporters, carton jaune, ambiance d'un stade olympique... – afin d'éviter qu'ils se fassent surprendre sur le terrain », précise Mickaël Campo. Toujours en matière d'innovation technologique, l'institut CEA-List à Paris-Saclay a développé un outil d'évaluation automatique, grâce à la vidéo, de la dynamique de groupe. « Il a fallu trois ans de travail et la mise au point de quatre algorithmes car non seulement nous devons distinguer chaque joueur y compris quand ils se superposent, mais les indicateurs d'une bonne dynamique varient d'un sport à l'autre ! » souligne Mickaël Campo, qui a, lui, élaboré un outil de mesure du stress collectif. « Il est utilisé pour préparer et debriefer les matchs, mais nous avons aussi les informations quasi en temps réel. Ainsi, lors du quart de finale de la dernière Coupe du monde de rugby, même si l'équipe de France dominait au score, on voyait qu'elle perdait le rapport de force psychologique, et ce parce qu'elle rendait trop de ballons à

l'Afrique du Sud », relate-t-il tout en précisant que ce n'est pas la seule raison de la défaite...

## Team Sports sur le terrain

Les connaissances issues de Team Sports sont encore peu publiées, confidentialité pré-JO oblige, mais leur transfert vers les fédérations a déjà débuté, avec en fer de lance celle de rugby dont les staffs sportifs sont convaincus de longue date de leur utilité pour les équipes de France. Ainsi, comme en témoigne Jérôme Daret, entraîneur du 7 masculin : « Je suis très demandeur de ces outils scientifiques car le rugby à 7 est la "Formule 1" du rugby : le moindre ballon est une opportunité de marque qui nécessite une prise de décision rapide et précise, sous haute pression. Il est donc important de pouvoir réguler les émotions dans un laps de temps très court. Enfin, plus largement, ces outils permettent de mieux exploiter notre ressenti du bord des terrains et d'éviter de commettre des erreurs ! »

Avec Team Sports, les sports collectifs français se sont donné les moyens d'avoir une longueur d'avance, mais Mickaël Campo tempère : « L'exploitation de ces connaissances et leur transfert aux entraîneurs sont longs. Peut-être qu'elles porteront encore davantage leurs fruits... à la Coupe du monde de rugby de 2027 et aux JO 2028. » **Françoise Dupuy Maury**

« Il est important de pouvoir réguler les émotions dans un laps de temps très court »

M. Vitry, M. Campo, R. Lepers. *Présentation. Congrès de l'Association des chercheurs en activités physiques et sportives*, Reims 2023

M. Campo, X. Sanchez. *3rd international conference of social identity in sport (ICSIS-3)*, Liverpool, Angleterre, juin 2022

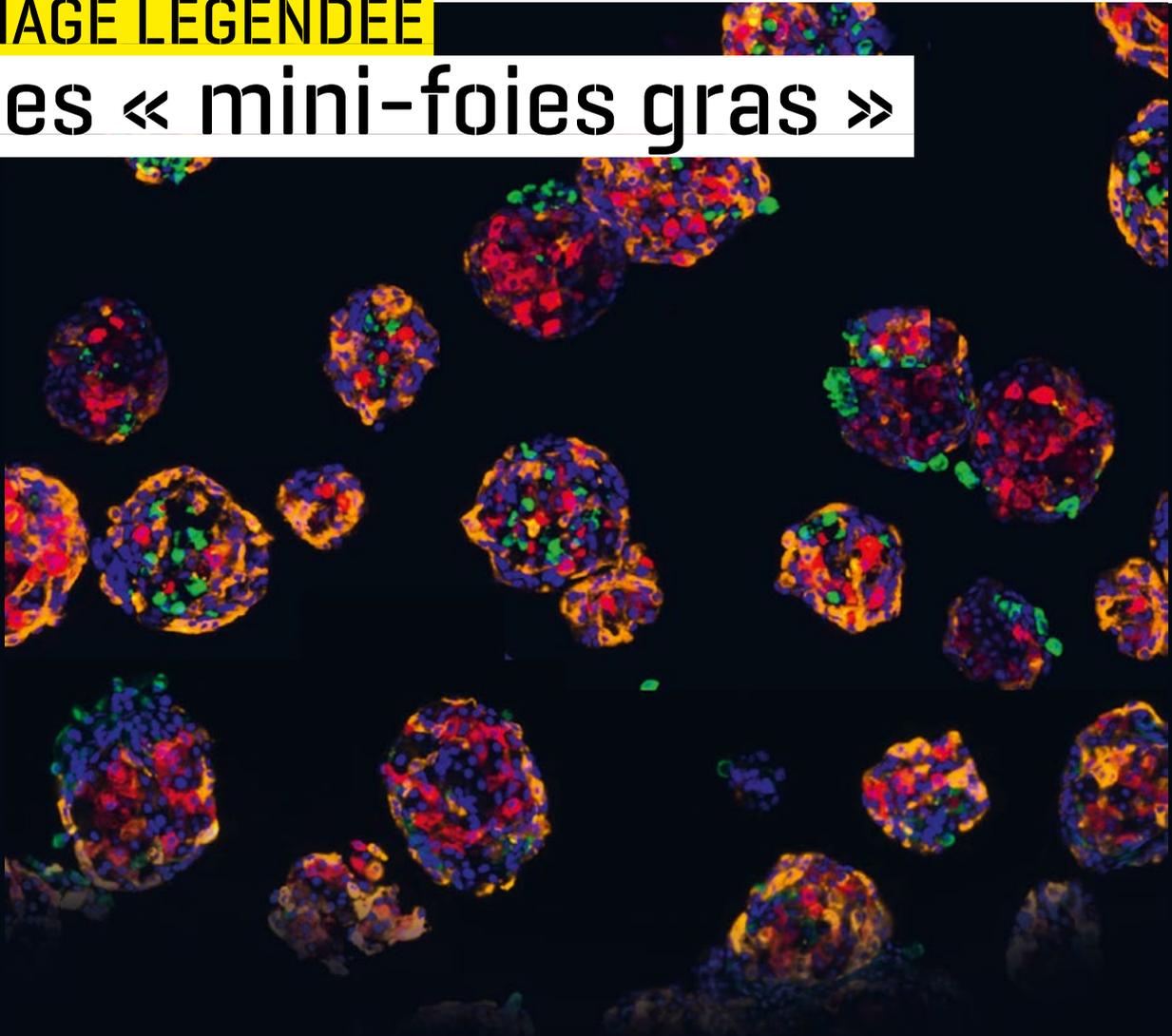
F. Lebon et al. *J Strength Cond Res*, juin 2010 ; doi : 10.1519/JSC.0b013e3181d8e936



← Jérôme Daret, entraîneur de France du 7 masculin : « Nous utilisons les outils de Team Sports pour challenger la notion de cohésion d'équipe, dans un contexte où nous passons plus de 220 jours par an à l'étranger, quasi 24 heures sur 24 ensemble... » Un « combo gagnant » au tournoi de Los Angeles (États-Unis) 2024 !

## IMAGE LÉGENDEE

## Des « mini-foies gras »



Ce cliché peut faire penser à des bulles de savon sur le point d'exploser. Mais il s'agit de... « mini-foies » de 0,15 millimètre de diamètre, grossis 200 fois ! « *En fait, ce ne sont pas des foies à proprement dit, mais des organoïdes, à savoir des agrégats de cellules de foie cultivées en laboratoire, qui se sont auto-organisées en trois dimensions et qui peuvent réaliser les fonctions de cet organe. Ils renferment quatre types de cellules hépatiques, repérés ici chacun par une couleur spécifique : les hépatocytes (en rouge), les cellulaires biliaires (en orange), les cellulaires immunitaires macrophages (en vert) et les cellules étoilées du foie dont le noyau apparaît en bleu* », précise **Bruno Clément**, directeur de recherche Inserm à Rennes. Récemment, son équipe a réussi à développer des organoïdes de foie atteints d'une pathologie dont l'incidence augmente avec celle de l'obésité : la maladie du foie gras, ou stéatose hépatique non alcoolique. Due à l'accumulation

de graisses dans le foie, en dehors de tout excès d'alcool, celle-ci peut mener à une inflammation puis à une cirrhose. Laquelle conduit à la perte des fonctions de cet organe. Dont notamment sa capacité à transformer efficacement les molécules thérapeutiques ; ce qui majore le risque de toxicité. En exposant ce modèle à divers composés (paracétamol, anti-diabétique troglitazone...), les chercheurs ont noté que leur toxicité était augmentée comme lors d'études chez l'humain ou des animaux. D'où la conclusion que ce modèle cellulaire peut servir à évaluer la toxicité des médicaments dans le foie normal ou stéatosé. Et ce, de façon plus rapide et à moindre coût : des atouts majeurs ! **Kheira Bettayeb**

**Bruno Clément** : unité 1317 Inserm/INRAE/Université de Rennes, Nutrition, métabolismes et cancer (NuMeCan)

✎ J. Bronsard et al. *Toxicol In Vitro*, février 2024 ; doi : 10.1016/j.tiv.2023.105728

**NICOTINE**

# À chaque rat son addiction !



© Africa studio/Adobe Stock

Pour certains fumeurs, l'addiction à la nicotine est due au « plaisir » que la molécule procure directement. Pour d'autres, elle vient de sa capacité à accentuer d'autres plaisirs : avec une cigarette, le café est meilleur, un moment entre amis plus plaisant... Or l'équipe de **Véronique Deroche-Gamonet** du Neurocentre Magendie à Bordeaux vient de démontrer qu'il en est de même pour les rats ! « *Afin que les rongeurs consomment de la nicotine, classiquement, on associe son auto-injection à une lumière, explique-t-elle. Mais en manipulant la présence de la nicotine ou de la lumière, nous avons distingué deux raisons à cette consommation. Un groupe de rats recherche la nicotine pour elle-même, l'autre pour son effet sur le renforcement – le plaisir accentué – de la lumière.* » En outre, la varénicline, une molécule utilisée pour le sevrage tabagique et qui mime partiellement les effets de la nicotine, freine la recherche de cette dernière chez les premiers, mais tend à l'augmenter chez les seconds. « *Le développement de solutions thérapeutiques adaptées à chacun bénéficierait donc d'une recherche qui tienne compte de ces différences spontanées entre rongeurs,* » conclut la chercheuse. **F. D. M.**

**Véronique Deroche-Gamonet** : unité 1215 Inserm/Université de Bordeaux

V. Garcia-Rivas et al. *Transl Psychiatry*, 9 février 2024 ; doi : 10.1038/s41398-024-02774-6

## Moelle épinière

### Une thérapie génique pour guérir la spasticité

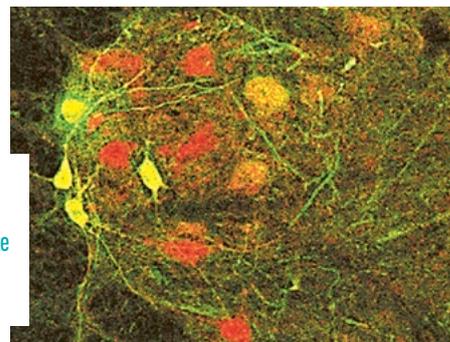
Spasmes, hyperexcitabilité des réflexes... Voici quelques-uns des symptômes de la spasticité, un désordre moteur qui peut apparaître à la suite d'un accident lésant la moelle épinière. Des symptômes difficilement compatibles avec la vie quotidienne. **Hélène Bras**, chercheuse Inserm, et son équipe, à Marseille, ont obtenu des résultats prometteurs en vue d'une thérapie génique. Ces troubles moteurs sont dus à une enzyme, la calpaïne, dont l'activité s'intensifie après une lésion de la moelle. Cela entraîne un dysfonctionnement des motoneurones

qui contrôlent l'activité des muscles. Les chercheurs sont parvenus à injecter à des rats dont la moelle épinière avait préalablement été lésée un vecteur viral inoffensif porteur de molécules d'ARN capables de réduire l'expression de la calpaïne. À la suite de ce traitement, l'activité des motoneurones s'est rapprochée de la normale et les symptômes de la spasticité ont été réduits. Prochaine étape : l'humain. **B. S.**

**Hélène Bras** : unité mixte de recherche 7289 Aix-Marseille Université/CNRS, Institut des neurosciences de la Timone, équipe Plasticité et physiopathologie des réseaux moteurs rythmiques

M. Kerzouk et al. *Mol Ther.*, 29 janvier 2024 ; doi : 10.1016/j.jymthe.2024.01.029

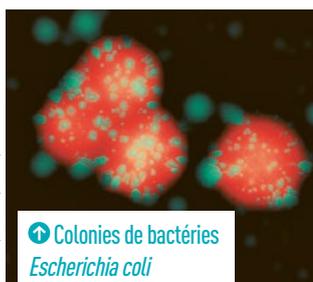
➔ Coupe de moelle épinière de rat montrant des motoneurones dont le gène de la calpaïne a été éteint (en jaune)



© Hélène Bras

**ANTIBIORÉSISTANCE**

# Les premiers variants seraient les pires



© Nunez/De la Valle/Mature/Welcomme

➔ Colonies de bactéries *Escherichia coli*

Face à un stress environnemental, les bactéries peuvent faire évoluer leur métabolisme afin d'y faire face et de survivre. Souvent lié à des modifications (ou mutations) au niveau de leur ADN, ce type d'adaptation est directement impliqué dans le phénomène par lequel les bactéries de-

viennent résistantes aux antibiotiques. En collaboration avec des chercheurs américains et espagnols, **Olivier Tenaillon**, directeur de recherche Inserm, et ses collègues de l'institut Cochin de Paris ont analysé les effets de milliers de mutations survenues lors d'une expérience où 12 populations de bactéries *Escherichia coli* ont évolué pendant plus de 70 000 générations. Leurs résultats révèlent que si de nombreuses

mutations apparues chez la souche d'origine augmentaient de plus de 5 % sa capacité à se reproduire, plus aucune mutation d'effet similaire n'était observée après 2 000 générations. Donc pour mieux lutter contre l'antibiorésistance, les variants les plus à surveiller sont les premiers à apparaître. **K. B.**

**Olivier Tenaillon** : unité Inserm 1016/CNRS/Université Paris-Cité

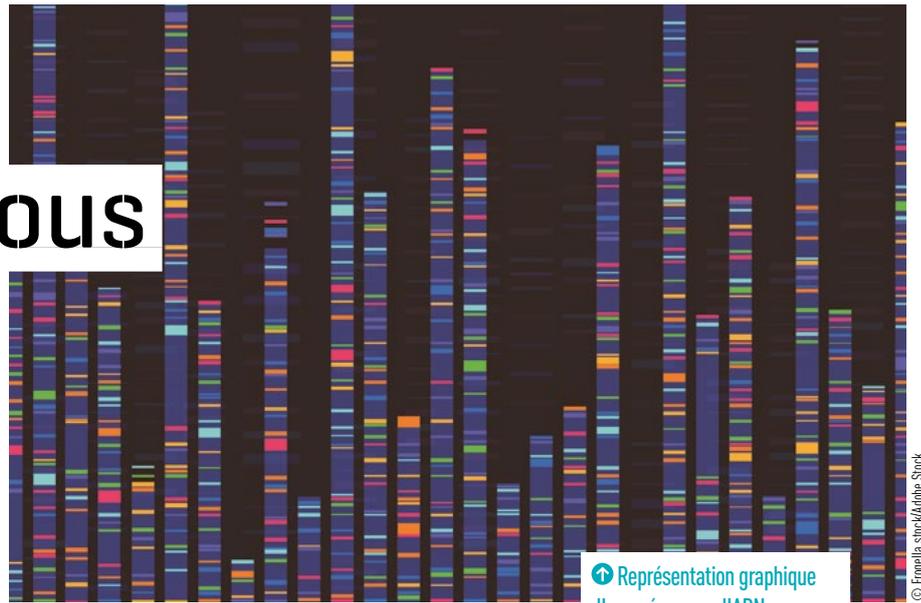
A. Couce et al. *Science*, 26 janvier 2024 ; doi : 10.1126/science.add1417

## GÉNÉTIQUE

## Les gènes sauteurs sous contrôle

Les éléments transposables, également connus sous le nom de « gènes sauteurs », sont des séquences d'ADN capables de se répliquer dans notre génome. Très abondants, répétés et dispersés, ils sont maintenus sous un contrôle très strict. Une cartographie inédite des L1, la famille de gènes sauteurs la plus active chez l'humain, apporte un éclairage nouveau sur les mécanismes qui freinent leur expansion.

**Saviez-vous que 60 % de notre génome est composé de gènes dits « sauteurs » ?** Ces gènes ont la capacité de se répliquer et de s'insérer à de nouvelles positions dans le génome. Comment ? Tout simplement parce qu'ils codent des enzymes capables de « couper-coller » ou de « copier-coller » l'ADN. Ce phénomène a toujours existé. On estime qu'une nouvelle copie de gène sauteur s'insère durablement dans le génome des humains toutes les 20 naissances. « Aujourd'hui, la plupart des gènes sauteurs qui se sont insérés au cours de l'évolution sont inactifs », précise **Sophie Lanciano**, chercheuse postdoctorale à l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement de Nice, dans l'équipe de **Gaël Cristofari**, directeur de recherche Inserm. Autrement dit : ils ne sautent plus. Néanmoins, on imagine aisément que ce phénomène puisse mettre le désordre dans le génome. Car si l'insertion de ces séquences a souvent peu d'incidence sur le fonctionnement de l'organisme, elle peut aussi avoir lieu dans les gènes ou à leur proximité,



Représentation graphique d'une séquence d'ADN

© Froggella stock/Adobe Stock

provoquant des pertes ou des gains de fonction. Bref, elles constituent un puissant moteur de l'évolution – c'est par un tel mécanisme que des fonctions essentielles, comme la formation du placenta chez les mammifères, sont apparues. Mais elles jouent également un rôle crucial dans le développement de certaines maladies, notamment le cancer, ou dans le vieillissement.

Parmi les gènes sauteurs, la famille des rétrotransposons LINE-1 (L1) est particulièrement active chez l'humain. Ils représentent près de 20 % de notre génome. Comment savoir s'ils sont actifs ou non ? Il est connu que la méthylation, une modification chimique de l'ADN, peut bloquer leur activité de façon globale. Mais jusqu'à présent, il était impossible de savoir quelles copies sont méthylées ou non méthylées. Pour y remédier, l'équipe de Gaël Cristofari a mis au point une méthode de cartographie de la méthylation des L1. « Nous avons adapté une technique de séquençage visant à localiser les L1, que nous avons utilisée conjointement avec une technique de marquage de la méthylation, explique le chercheur. Cela nous permet d'identifier les bases méthylées et non méthylées de chacune des copies du génome. » Cette analyse a été réalisée dans une douzaine de types cellulaires différents dont des cellules cancéreuses ou embryonnaires. C'est la

première fois qu'une telle cartographie, qui plus est exhaustive, est réalisée.

Ces analyses ont donné lieu à plusieurs observations intéressantes, voire surprenantes : « Bien que très similaires entre eux, tous ces gènes sauteurs ne sont pas régulés de la même façon : il existe une forte hétérogénéité en fonction du type cellulaire considéré ou de la position du L1 », rapporte Sophie Lanciano, qui a mené ces travaux avec **Claude Philippe**, ingénieur dans l'équipe. Autre résultat important : « Ce n'est pas parce que les L1 ne sont pas méthylés qu'ils vont pour autant s'activer, poursuit la chercheuse. C'est un résultat étonnant car cela montre qu'il existe plusieurs mécanismes, plusieurs verrous, qui contrôlent leur activité. » Qu'il reste à découvrir. Ce sera l'un des prochains objectifs de l'équipe niçoise, ainsi que la compréhension de la dynamique de réactivation de ces gènes sauteurs. À terme, ces découvertes pourraient servir à des fins thérapeutiques, par exemple en réactivant des gènes sauteurs dans les tumeurs pour stimuler leur élimination par le système immunitaire. **Bruno Scala**

🔗 **Séquençage.** Technique qui permet de déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné

**Sophie Lanciano, Gaël Cristofari, Claude Philippe** : unité 1081 Inserm/Université Côte d'Azur

📄 S. Lanciano et al. *Cell Genomics*, 14 février 2024 ; doi : 10.1016/j.xgen.2024.100498

## Obésité

### Un processus super-brûleur de graisses

La néoglucogenèse est un processus qui permet de produire du glucose utilisable par les cellules, à partir de protéines et de graisses. En 2011, le groupe lyonnais de **Gilles Mithieux** a découvert qu'elle survient aussi dans l'intestin grêle, et pas seulement dans le foie et les reins. Depuis, l'équipe a montré que cette néoglucogenèse intestinale peut diminuer la masse grasse et, ainsi, le risque d'obésité. Lors de nouveaux travaux

co-signés par la chercheuse Inserm **Justine Vily-Petit**, l'équipe a compris comment ce bienfait est possible. Cela, en étudiant des souris chez qui la néoglucogenèse intestinale a été activée génétiquement. Sous régime hypercalorique, ces rongeurs présentaient 11 % de masse grasse en moins que des souris normales. Mais ce bénéfice a disparu après suppression de l'activité du système nerveux dit « sympathique » ❄️,

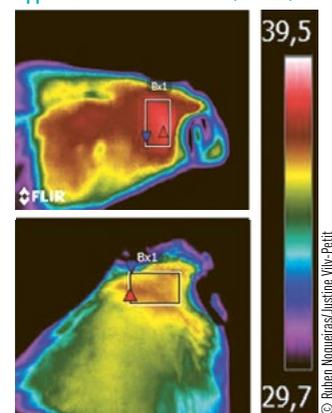
au niveau d'un tissu adipeux particulier, dit « brun ». Or celui-ci a le pouvoir de brûler les graisses – et donc les calories ! – pour produire de la chaleur. D'où la conclusion que la néoglucogenèse intestinale active le système nerveux sympathique, lequel dope la combustion des graisses dans le tissu adipeux brun. **K. B.**

❄️ **Système nerveux sympathique.** Une des parties du système nerveux autonome, responsable des activités inconscientes de l'organisme (rythme cardiaque, contraction des muscles lisses...)

**Gilles Mithieux, Justine Vily-Petit** : unité 1213 Inserm/Université Claude-Bernard - Lyon 1, Nutrition, diabète et cerveau

✍️ J. Vily-Petit *et al.* *Obesity*, 4 février 2024 ; doi : 10.1002/oby.23985

⬇️ L'activation génétique de la néoglucogenèse intestinale (en haut) augmente la production de chaleur (en rouge) par le tissu adipeux brun par rapport aux souris normales (en bas).



© Ruben Nogueiras/Justine Vily-Petit

## Covid-19

### Comment le virus désarme les cellules infectées

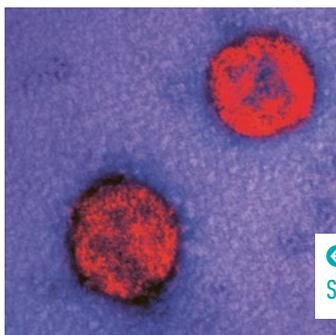
Pour lutter contre un virus, les cellules infectées produisent des granules de stress qui ont des effets antiviraux et/ou favorisent la réponse immunitaire ; une synthèse qui implique notamment deux protéines, G3BP1 et G3BP2. Or cette arme fatale serait mise à mal par le SARS-CoV-2. Le groupe de **Sarah Gallois-Montbrun** à l'institut Cochin

à Paris a en effet observé que lors de la formation des virions, ces particules virales issues de la multiplication du virus incorporent G3BP1 et G3BP2. Cette séquestration est assurée par la protéine N (pour nucléocapside) du coronavirus et aurait un double effet. D'une part, les granules de stress ne pourraient plus se former, la cellule infectée devenant alors inapte à lutter contre le virus. D'autre part, le complexe G3BP1/2 piégé favoriserait l'assemblage des virions. Les chercheurs en déduisent que bloquer l'interaction entre la protéine N et G3BP1/2 serait une piste thérapeutique prometteuse. Les cellules infectées retrouveraient leurs armes – les granules du stress – tandis que le coronavirus peinerait à se répliquer. **F. D. M.**

**Sarah Gallois-Montbrun** : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris-Cité

✍️ E. Murigneux *et al.* *Nat Commun.*, 20 janvier 2024 ; doi : 10.1038/s41467-024-44958-0

⬅️ Virions du SARS-CoV-2



© Alain Schmitt/Camille Marchand

## CANCERS INVASIFS

### La force du flux sanguin compte

Les vésicules extracellulaires tumorales sont cruciales pour la propagation des cancers. Larguées par la tumeur d'origine dans le sang, ces petites capsules remplies de molécules bioactives (ARN, protéines...) sont absorbées par les cellules qui constituent l'endothélium ❄️ des vaisseaux sanguins. Là, elles stimulent la croissance de nouveaux vaisseaux, qui favorisent l'apparition de métastases. Mais rien ne serait possible sans le faible débit de sang dans les veines, révèlent des travaux dirigés par **Vincent Hyenne** à Strasbourg, au sein de l'équipe de **Jacky Goetz**, directeur de recherche Inserm. Après des expériences chez le poisson-zèbre et sur un dispositif qui mime l'endothélium vasculaire et le flux sanguin, il est apparu que les vésicules extracellulaires tumorales s'accumulent de préférence dans les veines où le débit est faible. Puis, au niveau des cellules endothéliales, ce flux contribue à détourner les vésicules des lysosomes, des structures cellulaires capables de les neutraliser en les dégradant. Dès lors, les vésicules peuvent stimuler la formation de nouveaux vaisseaux. Et ainsi, favoriser le développement de métastases. **K. B.**

❄️ **Endothélium.** Couche la plus interne des vaisseaux sanguins, en contact avec le sang

**Vincent Hyenne, Jacky Goetz** : unité 1109 Inserm/Université de Strasbourg, Biomécanique des tumeurs

✍️ B. Mary *et al.* *EMBO Rep.*, 6 décembre 2023 ; doi : 10.15252/embr.202357042

⬇️ L'embryon de poisson-zèbre permet de voir le déplacement des vésicules extracellulaires tumorales (blanc) dans son réseau vasculaire.



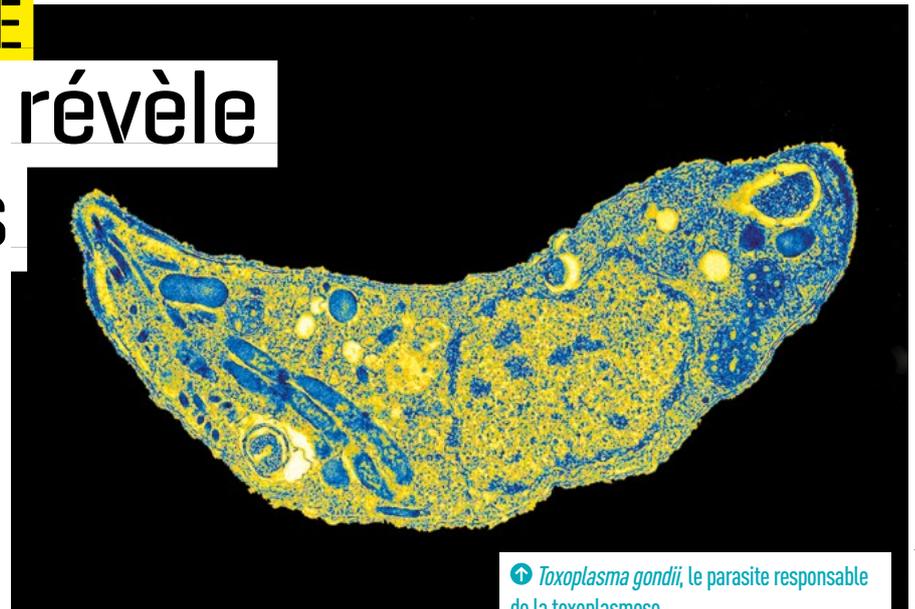
© B. Mary/V. Hyenne/J. Goetz

# TOXOPLASMOSE

## Le parasite révèle ses secrets

On a longtemps ignoré comment le parasite responsable de la toxoplasmose se reproduit. Or, c'est un savoir indispensable pour développer des traitements contre la maladie. Une équipe de chercheurs a récemment levé une partie du voile sur le mode de reproduction de *Toxoplasma gondii* grâce à un modèle créé in vitro.

On estime que 50 % de la population française est infectée par *Toxoplasma gondii*. Le parasite à l'origine de la toxoplasmose est l'un des plus répandus de la planète, et c'est aussi l'un des plus mystérieux. Si la maladie est bénigne chez la plupart des individus en bonne santé, elle peut avoir des conséquences graves pour le fœtus lorsqu'elle est contractée lors de la grossesse et chez les immunodéprimés – des patients qui ont reçu une greffe ou qui sont porteurs du VIH. Les symptômes quant à eux évoquent une grippe : fièvre, douleurs musculaires, ganglions enflés. Le parasite possède un cycle de vie qui alterne entre une phase asexuée, responsable de la maladie, et une phase sexuée, qui se produit uniquement dans l'intestin du chat. Cette dernière est mal connue et, pour des raisons éthiques, les recherches sur le félin sont limitées. Mais l'équipe de **Mohamed-Ali Hakimi**, directeur de recherche Inserm à Grenoble, a réussi à décrire le cycle sexué du parasite grâce à un modèle in vitro. « En 2020 nous avons constaté qu'une protéine appelée MORC agit comme un disjoncteur général, capable de stopper le processus de reproduction du parasite », raconte l'inféctiologue. Dans une étude publiée en début d'année, l'équipe est allée encore plus loin. Elle a montré qu'en inactivant précisément deux facteurs de transcription **⚡** associés à MORC, des gènes de la phase sexuée s'activent : le parasite est ainsi forcé à entamer son processus de reproduction dans une boîte



⚡ *Toxoplasma gondii*, le parasite responsable de la toxoplasmose

© K. Böller/SPL

de Pétri comme il le ferait dans l'intestin du chat. « *Ce que nous avons réussi à faire aujourd'hui, décrire les formes sexuées de Toxoplasma gondii, est une première mondiale* », se réjouit-il. De façon assez surprenante, c'est en jouant avec l'épigénétique **⚡** du parasite que les chercheurs sont parvenus à révéler la part d'ombre de son cycle reproductif. On pourrait penser qu'il s'agit de travaux purement fondamentaux, mais en réalité ils apportent de l'espoir pour le développement de traitements innovants. « *Nous allons pouvoir trouver de nouvelles molécules qui ciblent les protéines présentes dans la forme sexuée du parasite chez le chat pour lutter contre la transmission de la toxoplasmose à l'humain* », souligne Mohamed-Ali Hakimi. Tout comme la Covid-19, la toxoplasmose

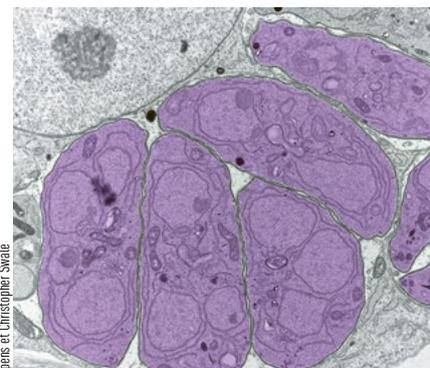
est une zoonose, c'est-à-dire qu'elle est transmise à l'humain par les animaux. Or, certaines souches mutées du parasite retrouvées dans les félinés sauvages (cougars, tigres...) sont plus dangereuses et pourraient provoquer une épidémie inquiétante si elles venaient à nous infecter via un passage par nos chats domestiques. « *Si l'on doit retenir une leçon de la pandémie de Covid-19, c'est d'assurer une veille scientifique forte sur les zoonoses pour être prêts en cas de percée épidémique* », prévient le chercheur. L'étude de *Toxoplasma gondii* intéresse aussi le domaine de la psychiatrie, car il pourrait y avoir un lien entre les kystes de ce parasite neurotrophique nichés dans le cerveau des personnes infectées et des troubles psychiatriques comme la schizophrénie, la bipolarité ou encore la maladie d'Alzheimer. « *Ce sont des travaux innovants car on réunit autour de la table des infectiologues et des neurologues, deux branches qui travaillent généralement peu ensemble*. » Les recherches sur ce discret parasite pourraient donc s'intensifier dans les prochaines années et déboucher encore sur d'importantes découvertes. **Lucile André**

**⚡ Facteur de transcription.** Protéine qui régule l'expression des gènes

**⚡ Épigénétique.** Étude des changements modifiant l'expression des gènes sans mutation de l'ADN

**Mohamed-Ali Hakimi** : unité 1209 Inserm/CNRS/Université Grenoble Alpes, Institut pour l'avancée des biosciences

📖 A. Antunes *et al.* *Nature*, 13 décembre 2023 ; doi : 10.1038/s41586-023-06821-y



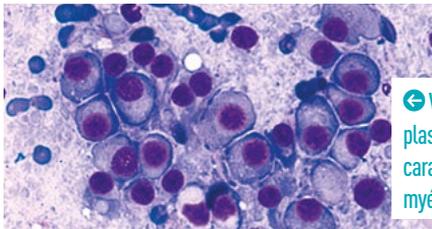
⚡ Formes sexuées de *Toxoplasma gondii* cultivées in vitro pour la première fois (en violet)

© Isabelle Coprene et Christopher Swale

# Cancer du sang

## Un antiviral adapté améliore la survie

© David Liman/Adobe Stock



➔ Vue au microscope des plasmocytes anormaux caractéristiques d'un myélome multiple

Deuxième cancer du sang le plus répandu en France, avec plus de 5 000 nouveaux cas par an, le myélome multiple se caractérise par l'accumulation de globules blancs plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. Ces cellules fabriquent en grande quantité un seul type d'anticorps, qui reconnaît de façon spécifique un élément biologique précis. Souvent cet anticorps cible un agent pathogène ; ce qui indique que le myélome multiple a été initié par une stimulation persistante de l'immunité par ce dernier. Chez les patients infectés par le virus des hépatites C ou B, souvent, l'anticorps produit par les plasmocytes anormaux cible ces pathogènes. D'où l'idée de traiter ces patients avec un antiviral adapté.

Lors de travaux franco-espagnols co-menés par **Sylvie Hermouet** et ses collègues nantais, 175 patients atteints d'un myélome multiple et infectés par le virus de l'hépatite B ont reçu un antiviral contre le VHB ; et 179 contaminés par le virus de l'hépatite C ont bénéficié d'un traitement contre ce virus. Comparés aux patients atteints de myélome non traités par antiviral, le taux de survie à 3 ans a augmenté d'environ 14 % dans les deux groupes. Ces résultats soulignent l'importance de détecter et de traiter les cas liés à une hépatite B ou C. **K. B.**

**Sylvie Hermouet** : unité 1302 Inserm/CNRS/Nantes Université/Université d'Angers, Immunologie et nouveaux concepts en immunothérapie

📄 A. Rodríguez-García *et al. Haematologica*, 1<sup>er</sup> janvier 2024 ; doi : 10.3324/haematol.2023.283096

## VIELLISSEMENT

# Entraîner son cerveau et ses muscles

Un esprit sain dans un corps sain. Voilà qui résume les travaux réalisés à Caen dans le laboratoire dirigé par **Thomas Freret**. De nombreuses études ont montré que l'exercice physique et l'entraînement cognitif chez les personnes âgées limitaient les effets du vieillissement. Mais vaut-il mieux alterner les exercices, ou les faire simultanément ? Pour le savoir, les chercheurs ont soumis des souris à un protocole original et inédit. Elles devaient réaliser une tâche cognitive de discrimination visuelle. Pour certaines, tout en courant sur un tapis roulant ; pour d'autres, cet exercice physique était réalisé séparément. Les souris témoins n'effectuaient pas d'exercice physique. Quatorze mois plus tard, les rongeurs devaient se soumettre à nouveau à la tâche cognitive. Ceux ayant reçu un entraînement simultané se sont montrés les plus performants. À noter que ceux ayant reçu l'entraînement physique séparément s'en sortaient mieux que les témoins. Ces résultats pourraient aider à adapter les exercices physiques et cognitifs chez les personnes âgées. **B. S.**

**Thomas Freret** : unité 1075 Inserm/université de Caen Normandie, Comete

📄 E. Attoh-Mensah *et al. Aging Dis.*, 14 février 2024 ; doi : 10.14336/AD.2024.0207-1



➔ Dispositif d'écran tactile pour souris permettant de tester les fonctions cognitives. L'utilisation d'un tapis roulant installé au plancher permet d'évaluer les capacités de double tâche cognitivo-motrice.

© Canifrice Roux

QUESACO

## Bigorexie

« Plus vite, plus haut, plus fort. » Certains sportifs suivent la devise olympique au point de basculer dans l'addiction, parfois qualifiée de « positive » en raison des bienfaits d'une activité régulière sur la santé physique et mentale. Cependant, la dépendance est réelle, avec le besoin compulsif de pratiquer un sport (souvent le même), au détriment de la vie personnelle ou professionnelle, et des symptômes de sevrage (irritabilité, anxiété, dépression). Outre la souffrance psychique, les accros au sport risquent des blessures de

surmenage et le surentraînement. Les activités d'endurance avec de gros volumes d'entraînement (course à pied, cyclisme...) et les sports de force associés au culte du corps (haltérophilie, crossfit...) sont plus exposés. On parle alors de « bigorexie » quand la perception déformée de l'image de soi pousse à ce désir excessif de muscles. Cette addiction au sport est en outre aggravée par la pratique individuelle, amateur et en dehors d'une structure sportive – sans suivi médical systématique ni régulation par le groupe. Certains accros souffrent d'un trouble du comportement alimentaire et voient dans l'exercice intensif un

mode de contrôle du poids. Les travaux de **Joffrey Drigny** à Caen montrent que ces sportifs présentent aussi des traits de personnalité habituels des addictions « négatives » (alcool, tabac, jeux). Autant de fragilités à prendre en compte quand on se lance dans une pratique sportive intensive ! **A. M.**

**Joffrey Drigny** : unité 1075 Inserm/Université de Caen Normandie, Vieillesse, pathologies, santé (Comete)

📄 M. Remilly *et al. Int J Environ Res Public Health*, 6 janvier 2023 ; doi : 10.3390/ijerph20021042

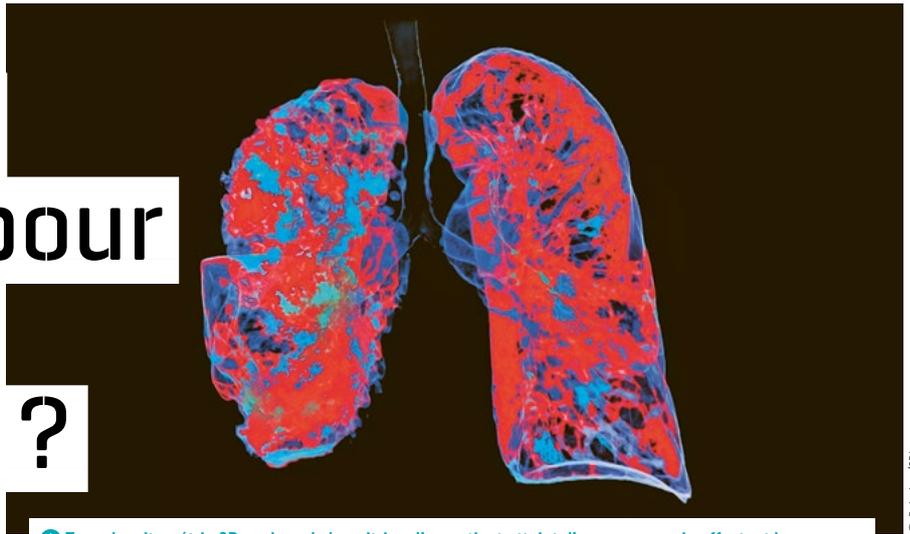
### En savoir plus :

S. Vergès. *Activité physique : supplice ou délice ?*, Inserm/Le Muscadier, coll. « Choc santé », 2015

[youtube.com/watch?v=fSNJDhmuyoc](https://www.youtube.com/watch?v=fSNJDhmuyoc)

## PNEUMONIE

## De bonnes bactéries pour guérir des mauvaises ?



Tomodensitométrie 3D couleur de la poitrine d'un patient atteint d'une pneumonie affectant le poumon droit (à gauche sur la photo)

© Rajapaya/SPL

**En étudiant le comportement du microbiote respiratoire des patients lors des pneumonies bactériennes, le projet Phenomenon espère identifier des bactéries ou des probiotiques qui seraient administrés aux malades pour améliorer leurs chances de guérison.**

**Malgré des progrès dans la prise en charge des pneumonies bactériennes, environ un tiers des 500 000 cas traités annuellement à l'hôpital se conclut par un échec thérapeutique.** L'introduction de nouveaux antibiotiques sera insuffisante pour contrer ce constat, quand on sait que les bactéries finissent tôt ou tard par devenir résistantes. C'est donc un tout autre paradigme qu'il faut aujourd'hui développer pour mieux guérir ces infections pulmonaires. Les chercheurs du projet Phenomenon, mis sur pied à l'été 2023, pensent que la réponse se trouve au niveau du microbiote respiratoire du patient. « On a longtemps cru que le poumon était stérile et que la pneumonie résultait de son infection par un pathogène isolé, explique **Jean-François Timsit**, l'un de ses fondateurs. On sait aujourd'hui que nos voies respiratoires sont colonisées par une communauté de bactéries dites "commensales", qui vivent en harmonie et régulent la réponse immunitaire de nos voies aériennes. Lorsque l'on prend en charge une infection respiratoire, l'équilibre local est bouleversé. Nos recherches vont nous permettre de comprendre en quoi ces perturbations conduisent à un échec thérapeutique. »

Le germe ou l'antibiotique provoquent-ils la disparition d'une ou plusieurs bactéries commensales, bénéfiques au microbiote pulmonaire ? Perturbent-ils leur métabolisme ? Le projet va explorer ces différentes pistes avec deux objectifs principaux : identifier les modifications de composition ou de fonction du microbiote respiratoire qui sont associées à l'échec thérapeutique, et trouver de nouvelles pistes de traitement. « C'est un projet extrêmement ambitieux, dans un domaine peu connu, commente Jean-François Timsit. La difficulté va consister à faire le tri parmi les associations statistiques qui apparaîtront entre état du microbiote et état du patient, afin de trouver celles pour lesquelles il existe un lien de cause à effet. »

### Les bactéries, potentiels traitements de l'infection ?

Dans le cadre du projet européen HAP2<sup>1</sup>, **Antoine Roquilly** à Nantes a étudié l'expression génétique (microbiome) du microbiote respiratoire, et a montré que la diminution de l'abondance de quatre bactéries était associée aux pneumonies sévères nécessitant une assistance respiratoire. Dans le cadre de Phenomenon, il souhaite aller plus loin : « Maintenant que nous avons identifié ces espèces, nous

allons étudier les fonctions métaboliques qu'elles assurent et la façon dont ces dernières fluctuent avec le devenir clinique du patient. » Il souhaite aussi réitérer les mêmes travaux pour les pneumonies moins sévères.

Pour cela, il utilisera les prélèvements bactériens obtenus auprès de quatre cohortes de patients que Jean-François Timsit et son équipe constituent actuellement à Nantes et à Paris. « Chacune regroupe des profils différents : des pneumonies légères traitées en ambulatoire, des pneumonies acquises en ville nécessitant une hospitalisation, des pneumonies sévères acquises en ville et admises en réanimation, et des pneumonies nosocomiales sévères admises en réanimation. » Les prélèvements seront réalisés au niveau du pharynx et des bronches au début de la maladie, au cours du traitement antibiotique et en cas d'échec théra-

« Lorsque l'on prend en charge une infection respiratoire, l'équilibre bactérien local est bouleversé »

<sup>1</sup>HAP2. Host-targeted approaches for prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia, projet financé dans le cadre du programme européen pour la recherche et l'innovation Horizon 2020

**Jean-François Timsit** : unité 1137 Inserm/Université Paris-Cité/Université Sorbonne Paris Nord

**Antoine Roquilly** : unité 1064 Inserm/Nantes Université, Centre de recherche translationnelle en transplantation et immunologie

peutique. Y seront analysées la diversité, la richesse et la fonction du microbiote, en comparaison de sujets sains. Par ailleurs, à partir de ces échantillons, l'analyse de l'expression des gènes et celle des petites molécules produites par le métabolisme local permettront d'établir quelles fonctions du microbiote et, secondairement, quelles fonctions du système immunitaire de l'hôte sont modifiées lors de l'infection. « Dans une deuxième partie, nous validerons les résultats chez l'animal en étudiant plus précisément les espèces bactériennes ou les voies métaboliques qui auront été décrites comme intéressantes », explique Antoine Roquilly. À terme, ces travaux pourraient aboutir à de nouvelles perspectives thérapeutiques : s'il apparaît que la disparition d'une espèce bactérienne est néfaste pour la guérison, rétablir sa présence pourrait aider à combattre l'infection. L'idée d'injecter des bactéries à un patient pour soigner sa pneumonie pourrait alors devenir une réalité. « On peut imaginer que l'on testera le microbiote respiratoire des patients lors de leur hospitalisation pour pneumonie, avant d'initier l'antibiothérapie, propose Jean-François Timsit. Ceux qui auraient un microbiote à risque d'évolution défavorable pourraient recevoir des probiotiques<sup>∴</sup>, par aérosol ou par voie orale. Des personnes à risque de pneumonie, comme les sujets âgés, pourraient même se voir prescrire des probiotiques préventifs visant à stabiliser le microbiote respiratoire. »

### Résistome: ami et ennemi

Les bonnes bactéries habituellement présentes dans le microbiote respiratoire des

➔ **Antibiogramme montrant une bactérie résistante à l'ensemble des antibiotiques testés**



© Étienne Ruppé

patients peuvent naturellement posséder des gènes de résistance aux antibiotiques: cet avantage leur permet de ne pas disparaître lors du traitement. Cependant, si ces gènes de résistance étaient transmis aux bactéries pathogènes, par un phénomène appelé « transfert de gènes », ces dernières seraient à leur tour résistantes aux antibiotiques... « Pour l'heure, il existe peu de données sur le sujet, mais la probabilité qu'un gène de résistance soit transféré d'une bactérie à l'autre est généralement d'autant plus élevée que les deux bactéries sont structurellement proches », explique Étienne Ruppé, lui aussi chercheur au sein de l'unité Inserm Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution. À partir des prélèvements issus des différentes cohortes, le scientifique caractérise l'ensemble des gènes de résistance (ou résistome) des microbiotes, et évalue si la présence de l'un d'eux est associée à de moindres chances de guérison de la pneumonie. Dans ce cas, la possibilité – et les mécanismes – par lesquels le transfert de gènes

« La probabilité qu'un gène de résistance soit transféré d'une bactérie à l'autre est d'autant plus élevée que les deux bactéries sont structurellement proches »

a lieu depuis les bactéries commensales vers le pathogène devront être caractérisés. L'analyse du résistome pourrait donc conduire à identifier des germes commensaux dont le génome est bénéfique au maintien de la fonction pulmonaire lors du traitement de la pneumonie. Après identification des gènes de résistance, Étienne Ruppé synthétisera les protéines correspondantes pour mieux savoir comment

et à quel antibiotique elles permettent de résister. « Ces espèces pourraient ensuite être utilisées en tant que probiotique au moment d'une antibiothérapie, poursuit-il. Mais parce que les bactéries de la flore respiratoire sont souvent difficiles à isoler et à cultiver hors des

poumons, d'autres qui protégeraient les précédentes de l'action de l'antibiotique et qui seraient plus faciles à manipuler pourraient aussi être utilisées comme probiotiques. » De véritables gardes du corps. Dans tous les cas, une autre approche, elle aussi novatrice, quand on sait que 60 % des décès pour infections en France sont dus aux pneumonies.

**Caroline Guignot**

**∴ Probiotiques.** Micro-organismes vivants ingérés ou inhalés pour en tirer des bénéfices pour la santé

**Étienne Ruppé :** unité 1137 Inserm/Université Paris-Cité/Université Sorbonne Paris Nord

E. Montassier et al. *Nat Med.*, 13 novembre 2023 ; doi : 10.1038/s41591-023-02617-9

➔ **Un médecin à l'hôpital ausculte un homme souffrant et inhalant de l'oxygène.**



© SP Arts Media/Adobe Stock

## INFECTION

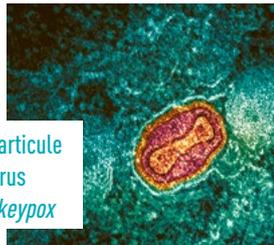
Un antiviral efficace contre le *monkeypox*

Entre 2021 et 2022, plus de 80 000 cas d'infection par le virus du *monkeypox* (anciennement « variole du singe ») ont été diagnostiqués à travers le monde, conduisant les autorités à rechercher des solutions thérapeutiques en urgence. En l'absence de traitement approuvé pour soigner la fièvre et les éruptions cutanées associées, le tecovirimat, un médicament antiviral, a été largement utilisé, mais uniquement sur la base de résultats d'efficacité très élevée chez des primates non humains. **Tran-Bach Nguyen** et **Jérémy Guedj**, chercheurs Inserm à Paris, ont développé le premier modèle mathématique prédisant l'activité antivirale du tecovirimat chez l'humain. Il intègre les données précliniques, la pharmacologie de la molécule et l'histoire

naturelle de l'infection. Selon leurs résultats, l'antiviral pourrait raccourcir la durée de la présence du virus dans les lésions cutanées de 6 jours en moyenne lorsqu'il est administré immédiatement après l'apparition des symptômes. Non seulement il permettrait d'accélérer la guérison mais aussi de réduire le risque de transmission. **C. G.**

**Tran-Bach Nguyen, Jérémy Guedj** : unité 1137 Inserm/Université Sorbonne Paris Nord (Paris 13), Infection antimicrobiens modélisation évolution

🔗 *BT. Nguyen et al. PLoS Biol.*, 21 décembre 2023 ; doi : 10.1371/journal.pbio.3002249



➔ Particule du virus *monkeypox*

© NIAID

## Audition

## Son compressé, oreilles fatiguées

Ils sont partout ! Radio, télévision, concerts, boîtes de nuit, visioconférences : les sons compressés ont remplacé les sons « naturels ». Hérités des années 1980 (quand les radios étaient analogiques et le matériel audio de moindre qualité), les sons compressés résultent d'une manipulation électronique qui vise à réduire l'écart entre son fort et son faible. Afin d'étudier l'impact sur l'audition, **Paul Avan** et son équipe à Clermont-Ferrand ont exposé une quarantaine de cochons d'Inde à de la musique compressée ou « naturelle ». Si les animaux n'ont pas eu de perte auditive suite à cette exposition prolongée (4 h à 102 décibels), les chercheurs ont observé au niveau cérébral une diminution des réflexes auditifs, probablement liée à une moindre contraction des petits muscles internes, un des réflexes protecteurs de l'oreille. Inédite, cette étude ouvre la voie à des investigations neuronales plus poussées et pointe les dangers de l'exposition, involontaire et fréquente, au son compressé. **A. F.**

**Paul Avan** : unité 1107 Inserm/Université Clermont Auvergne, NeuroDol

🔗 *T. Dos Santos et al. Forum Acusticum*, septembre 2023 ; doi : 10.61782/fa.2023.0350



© Africa Studio/Adobe Stock

## Autisme

## Les enfants autistes peuvent améliorer leurs compétences sociales

Les enfants avec des troubles du spectre autistique (TSA) ont des capacités sociales réduites et peinent notamment à établir un contact visuel lors d'interactions sociales, en comparaison avec leurs pairs. Parce que cette compétence diffère d'un individu à l'autre, **Ana Saitovitch, Monica Zilbovicius, Nathalie Boddaert** et leur équipe de l'institut Imagine à

Paris ont voulu comprendre cette disparité en utilisant une technique d'analyse des mouvements oculaires et l'imagerie cérébrale. Elles ont décrit que, chez tous les enfants, les capacités sociales sont proportionnelles à la densité de fibres de matière blanche dans des régions cérébrales qui traitent des informations à caractère social. Mais chez les enfants avec autisme, il existe aussi une corrélation comparable dans une région supplémentaire, au niveau du pôle temporal droit.

Les enfants avec autisme ayant de meilleures compétences sociales auraient donc développé un mécanisme cérébral compensatoire. Parce que le système nerveux est capable de modifier sa structure et ses connexions au cours de la vie, des interventions comportementales précoces et ciblées pourraient donc améliorer les compétences sociales des enfants avec autisme et favoriser leur intégration. **C. G.**

🔗 **Matière blanche**. Partie du cerveau constituée des prolongements cellulaires des neurones

**Ana Saitovitch, Monica Zilbovicius, Nathalie Boddaert**

unité 1299 Inserm/Université Paris-Cité, institut Imagine, équipe Trajectoires développementales en psychiatrie : mesures et modélisations

🔗 *A. Vinçon-Leite et al. Cereb Cortex*, 14 janvier 2024 ; doi : 10.1093/cercor/bhad434



© Vinçon-Leite et al. Cereb Cortex, 2024

➔ Exploration visuelle d'un visage par des enfants sans autisme (en haut) et avec un TSA (en bas). Les enfants qui présentent des difficultés sociales explorent moins les visages, en particulier les yeux.

## Obstétrique

### Accoucher dans l'eau



© Marcin/Adobe Stock

Popularisé dans les années 1980, l'accouchement dans l'eau a fait l'objet de peu d'études, dont les résultats restent hétérogènes quant au déroulé de l'accouchement, au ressenti douloureux et aux complications maternelles et néonatales. Le CHU de Saint-Étienne étant doté depuis 2020 d'une salle d'accouchement physiologique comportant une baignoire, **Tiphaine Raia-Barjat** et son équipe ont pu mener une étude sur 249 femmes. Leurs résultats montrent que l'immersion dans l'eau n'influe pas sur le recours à l'anesthésie péridurale et n'a pas d'impact sur la morbidité maternelle et néonatale. L'eau et la chaleur peuvent être associées à un effet relaxant et à un ressenti plus positif de l'accouchement, selon des mécanismes qui impliquent notamment la sécrétion d'endorphines. Il semble donc possible de proposer l'accouchement dans l'eau comme une alternative peu coûteuse et sans risques aux femmes qui souhaitent un accouchement physiologique. **A. F.**

**Tiphaine Raia-Barjat** : unité 1059 Inserm/Mines ParisTech/Université Jean-Monnet, Sainbiose

N. Kacha et al. *GOFIS*, 2024 (sous presse) ; doi : 10.1016/j.gofs.2024.01.016

## SANTÉ MENTALE DE L'ENFANT

### L'hypnose pour améliorer la confiance en soi

Si ses effets bénéfiques sont connus depuis longtemps, l'hypnose médicale est de plus en plus utilisée à des fins thérapeutiques pour aider les patients à mieux gérer douleurs, phobies et même addictions. Cette approche n'avait jamais été utilisée chez des enfants présentant des pathologies chroniques telles que les troubles anxieux, le déficit d'attention avec ou sans

hyperactivité (TDAH) ou encore l'épilepsie. Or ces enfants souffrent souvent d'un manque d'estime de soi, qui génère difficultés scolaires et sociales, mal-être et mauvaise qualité de vie. En s'appuyant sur une cohorte de 14 jeunes patients, l'équipe de **Pierre Castelnau** à Tours a pu montrer, en utilisant plusieurs scores et tests de référence, une amélioration significative de la confiance en soi suite aux séances d'hypnose. Cette étude inédite positionne l'hypnose comme une méthode simple, sûre et à moindre frais pour aider ces enfants à mieux appréhender leur présent et construire leur avenir. **A.F.**

**Pierre Castelnau** : unité 1253 Inserm/Université François-Rabelais, iBrain

M. Hazard et al. *Arch Pediatr.*, janvier 2024 ; doi : 10.1016/j.arcped.2023.08.014



© REBSP/Adobe Stock

## VEILLISSEMENT

### La vitesse de marche, un marqueur de santé

Pour la première fois, des normes de vitesse de marche usuelle et rapide ont été établies pour les adultes français âgés de 45 à 69 ans par **Alexis Elbaz**, chercheur à l'Inserm, et son équipe. Fondées sur les données de 44 772 participants de la cohorte Constances<sup>1</sup>, elles permettent de mesurer simplement et objectivement les performances motrices. Il est établi qu'une vitesse de marche diminuée est associée

à un risque accru de dépendance, de maladies neurodégénératives ou de mortalité. Elle constituerait donc un marqueur essentiel de l'état de santé global, de plus en plus considéré comme un « signe vital » à intégrer dans les bilans médicaux, au même titre que la tension artérielle, la respiration ou la température. Grâce à ces normes, il est désormais possible d'identifier, dès le milieu de la vie, des individus qui ont

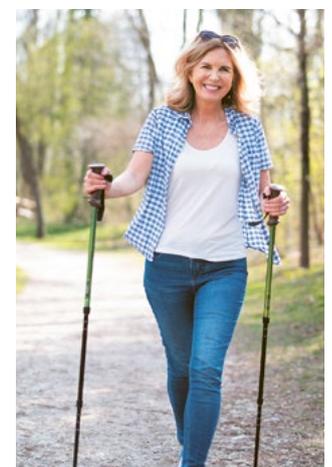
des performances motrices inférieures à celles de la population française, en fonction de leur âge, sexe, taille et niveau d'éducation. Ils pourraient ainsi bénéficier de mesures préventives et d'une prise en charge adaptée afin de limiter une évolution défavorable. **C. G.**

**Constances**. Cohorte épidémiologique généraliste en population générale constituée d'un échantillon de 200 000 adultes

**Alexis Elbaz** : unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

F. Santos et al. *J Am Med Dir Assoc.*, 6 novembre 2023 ; doi : 10.1016/j.jamda.2023.10.001

**Normes accessibles sur :**  
<https://cesp-proxy2.vjf.inserm.fr/NORMES-VM-FR/>



© Adobe Stock

Simple à mesurer et reproductible, la vitesse de marche est aujourd'hui couramment utilisée en recherche.

## CANCER DU SEIN

Offrir une médecine  
sur mesure grâce  
aux organoïdes

Il y a un an débutait l'essai Triplex, qui vise à mettre en place la culture d'organoïdes tumoraux à partir de biopsies de cancer du sein triple négatif. Le but : tester des traitements sur ces « tumoroides » et, demain, offrir un traitement personnalisé aux patientes.

**La révolution de la médecine de précision est en cours.** Aujourd'hui, de plus en plus de maladies, y compris les cancers, sont concernées : on cherche à apporter au patient une solution personnalisée, un traitement sur mesure. L'une des pathologies étudiées sous ce nouveau prisme est le cancer du sein triple négatif. « On dénombre plus de 60 000 nouveaux cas de cancers du sein par an en France, resitue **George Émile**, oncologue au centre François-Baclesse de Caen. Parmi eux, 10 à 15 % sont des "triple négatif", c'est-à-dire que les cellules tumorales n'expriment à leur surface ni les récepteurs aux hormones, ni le récepteur HER2. Or ce sont ces récepteurs qui sont visés par les thérapies ciblées qu'on utilise en clinique aujourd'hui. En conséquence, le taux de guérison est plus

faible, et le taux de rechute plus important. » Environ un tiers des patientes ne répondent pas au traitement. D'où la nécessité d'explorer d'autres voies, plus ciblées, plus personnalisées.

**Mimer les tumeurs**

Les organoïdes ont ce potentiel. Ces structures cellulaires miment l'architecture et la fonction d'un organe, ou d'une tumeur – on parle alors de tumoroides. « On place les cellules de la tumeur recueillies par biopsie dans une matrice extracellulaire avant d'ajouter un milieu de culture et on obtient des tumoroides au bout de deux à trois semaines », résume **Louis-Bastien Weiswald**, chercheur au sein de l'unité Anticipe, à Caen. Bref, la tumeur de la

patientes est partiellement reproduite ex vivo. Cela permet notamment de tester des traitements. Caen jouit d'une reconnaissance internationale dans ce secteur. En 2020, Louis-Bastien Weiswald et son collègue **Laurent Poulain**, directeur adjoint de l'unité Anticipe, ont initié la création de la plateforme Orgapred, au sein du laboratoire, dont l'objectif est de produire des tumoroides pour la médecine personnalisée et la recherche translationnelle. À ce jour, la plateforme en produit pour différents projets de recherche dans plusieurs types de cancer (sein, voies aérodigestives supérieures, gastrique...) dans lesquels de nouvelles approches thérapeutiques sont testées. Car l'objectif final est bien là : trouver des traitements efficaces. « Aujourd'hui, il commence à y avoir des preuves de corrélation entre la réponse des tumoroides et la réponse clinique – du patient – à un traitement, rapporte Louis-Bastien Weiswald. Il y a donc de forts espoirs de pouvoir réaliser des tests fonctionnels prédictifs : on expose

**George Émile** : centre de lutte contre le cancer François-Baclesse

**Louis-Bastien Weiswald, Laurent Poulain, Jordane Divoux** : unité1086 Inserm/Université de Caen-Normandie, Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers : plateforme Orgapred (unité de services Platon)

➔ Mise en évidence de la réparation de l'ADN dans un tumoroides de cancer du sein après irradiation. Les noyaux sont marqués en bleu, les cellules en division en vert, et les foyers de réparation de l'ADN en rouge.

© Lucie Thorel U11086 Anticipe/Plateforme Viruat-His, Univ. Caen



➔ Robot de culture et de traitements de tumoroides conçu en partenariat avec la société Hamilton pour la plateforme Orgapred

les tumoroides à différents traitements, on évalue les réponses, et on donne au patient celui qui a fourni le meilleur résultat. »

## Tumoroïdes enrichis

Dans le cadre du cancer du sein triple négatif, la mise en place de ces tests a récemment été compliquée par une évolution dans la prise en charge de ces cancers. Auparavant, le traitement classique consistait en une chimiothérapie pour réduire la taille de la tumeur puis en une chirurgie pour l'extraire. Aujourd'hui, les patientes sont traitées par chimiothérapie et immunothérapie. Ce dernier traitement vise à faire réagir le système immunitaire des personnes malades, pour combattre la tumeur. Or les cellules immunitaires que l'on trouve dans la tumeur, aux côtés des cellules cancéreuses, ne sont

pas présentes dans les modèles de tumoroides conventionnels. Dans ces conditions, il est impossible de correctement évaluer l'efficacité d'une immunothérapie. Il faut donc développer des tumoroides dits « enrichis », qui comportent aussi des cellules immunitaires de la patiente. C'est précisément l'un des objectifs de l'étude Triplex, l'essai clinique mené par l'oncologue George Émile, avec le soutien de la plateforme Orgapred. Toutefois, dans le cas du cancer du sein triple négatif, ce travail est rendu d'autant plus difficile par la taille de l'échantillon prélevé lors de la biopsie. « C'est le contenu d'une aiguille », précise George Émile. Il est donc impossible d'en isoler les cellules immunitaires en quantité suffisante. « Nous devons alors prélever, dans le sang périphérique<sup>❖❖</sup>, des lymphocytes T que l'on remet en culture avec les tumoroides générés en parallèle », ajoute-t-il. Mais contrairement aux cellules immunitaires présentes dans la tumeur, ces lymphocytes T n'ont pas forcément d'action antitumorale. « Il faut alors les éduquer, ou isoler les lymphocytes T

spécifiques de la tumeur, détaille **Jordane Divoux**, chargé de recherche sur la plateforme Orgapred. C'est un protocole très complexe pour lequel tout reste à écrire ! » Et comme si tout ce travail ne semblait pas assez compliqué, une autre difficulté s'y ajoute : l'aspect temporel.

## Quand le temps est compté

« Le challenge est de maintenir les tumoroides en culture suffisamment longtemps pour pouvoir travailler dessus et évaluer la réponse aux traitements », explique Jordane Divoux. Une tâche ardue quand

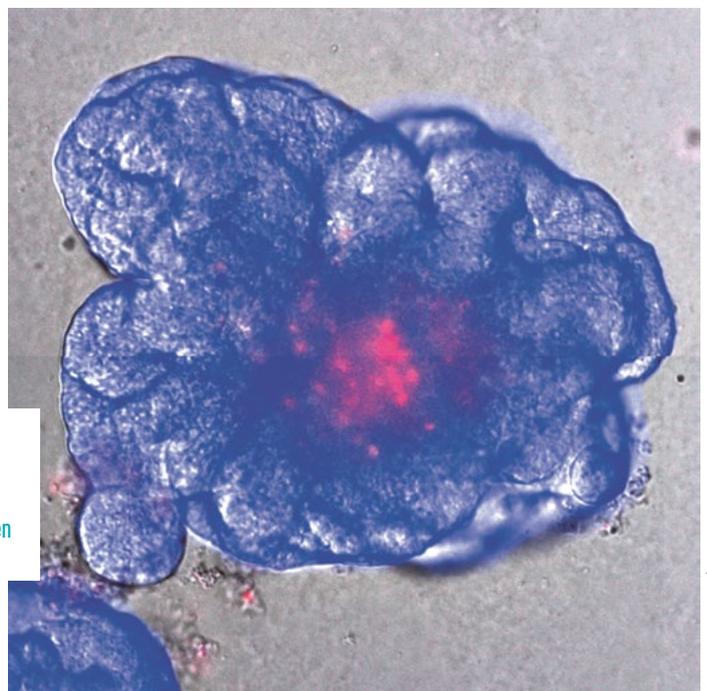
on sait que « les cellules de cancer du sein triple négatif sont parmi les plus difficiles à mettre en culture », rapporte George Émile. Il faut donc travailler rapidement, et pour cela, à une échelle plus petite encore que la tumeur ori-

ginale. Dans le même temps, le travail sur les lymphocytes doit aussi être réalisé dans les meilleurs délais de façon à concorder avec le moment où assez de tumoroides auront été développés pour débiter les expé-

riences. Une vraie course contre la montre. « En parallèle, mon travail va consister à développer des tests fonctionnels qui permettront de vérifier que le traitement cible bien les cellules tumorales, et que les cellules immunitaires, elles, restent en vie », décrit Jordane Divoux. L'essai Triplex a débuté le 31 janvier 2023. Il durera 4 ans. Aujourd'hui, une quarantaine de patientes ont été incluses dans cette étude qui vise 163 participantes. Mais il s'agit encore d'une étude très exploratoire, prévient Laurent Poulain. C'est-à-dire que l'étude Triplex ne vise pas encore à soigner, mais à mettre au point une méthode pour tester des traitements personnalisés. « Il ne faut pas survendre la capacité des tumoroides à s'implémenter bientôt en médecine clinique de routine, même si c'est notre objectif. D'ici la fin de l'essai, on devrait avoir des preuves assez solides pour proposer des essais interventionnels. » Et si ce n'est pas le premier objectif de l'essai Triplex, les organoïdes présentent un autre avantage : ils constituent une des solutions pour limiter l'utilisation d'animaux dans la recherche. **Bruno Scala**

« Le challenge est de maintenir les tumoroides en culture suffisamment longtemps pour pouvoir travailler dessus et évaluer la réponse aux traitements »

➔ Tumoroides ovariens (en bleu) exposés à un traitement. Les cellules mortes sont marquées en rouge.



❖❖ **Sang périphérique.** Sang qui circule dans le corps

J. Divoux et al. *BMC Cancer*, 19 septembre 2023 ; doi : 10.1186/s12885-023-11362-8

## ROYAUME-UNI

## ALZHEIMER

## Des hormones de croissance contaminées

La génétique et l'âge sont des facteurs de risque connus dans la maladie d'Alzheimer. Récemment, l'équipe de John Collinge du University College London a montré que le prion pouvait aussi être une cause de survenue de la maladie neurodégénérative. Le prion est une protéine

naturellement présente dans l'organisme et susceptible de donner une forme pathogène quand elle est mal repliée. Celle-ci est capable de se répliquer au contact d'une protéine normale en lui transmettant des anomalies dans l'arrangement spatial de ses atomes. L'étude sur cinq patients âgés de 38 à 55 ans dévoile que l'administration répétée qu'ils ont reçue, pendant l'enfance, d'hormones de croissance contaminées accidentellement par des

prions peut déclencher la maladie à l'âge adulte. Cette hormone était extraite d'une glande située à la base du cerveau, l'hypophyse, d'individus décédés et porteurs de la maladie. Pour les chercheurs, cette découverte vient renforcer l'hypothèse selon laquelle la maladie d'Alzheimer se comporte comme une maladie de type prion, c'est-à-dire une maladie cérébrale due à une protéine altérée.

G. Banerjee *et al. Nat Med.*, 29 janvier 2024 ; doi : 10.1038/s41591-023-02729-2

⬆️ Plaques amyloïdes parmi les neurones dans la maladie d'Alzheimer

## CORÉE DU SUD

## DMLA

## Attention à la pollution lumineuse

Bouleversant le quotidien de 8 % des Français, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de handicap visuel chez les plus de 50 ans. Il s'agit d'une maladie chronique qui atteint la rétine, et finit par provoquer une cécité au centre du champ de vision. Des chercheurs, supervisés par Ahnul Ha de la faculté de médecine de Jeju, ont étudié les niveaux d'exposition à la lumière artificielle nocturne de plus de 4 000 patients diagnostiqués en 2010 et en 2011. Après compilation des données satellitaires de chaque domicile des patients en 2008 et en 2009, ils ont conclu que plus la pollution lumineuse est importante, plus le risque de survenue de DMLA est élevé. Prochaine étape : étudier plus finement cette corrélation et mesurer les bénéfices des comportements adaptatifs individuels comme l'installation, dans les logements, de volets, de rideaux opaques et d'ampoules moins puissantes à éclairage indirect.

S. Hwan Kim *et al. JAMA Netw Open.*, 2 janvier 2024 ; doi : 10.1001/jamanetworkopen.2023.51650

⬆️ Pollution lumineuse à Osaka (Japon)

## SUÈDE

## TOC

## Des décès prématurés plus fréquents

2 à 3 % des Français sont concernés par des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), caractérisés par des comportements répétitifs et irrépressibles. Dernièrement, une étude observationnelle menée par David Mataix-Cols de l'institut Karolinska de Stockholm montre que le risque de décès, toutes causes confondues, est augmenté de 82 % chez les patients qui souffrent de TOC. Avec une prépondérance des causes de morts non naturelles comme les accidents et les suicides. Un chiffre qui souligne la nécessité de renforcer les stratégies de surveillance et de prévention.

L. F. de la Cruz *et al. BMJ*, 17 janvier 2024 ; doi : 10.1136/bmj-2023-077564

⬆️ Le lavage répété des mains est un TOC.

## CHINE

## POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

## 7 facteurs de risques identifiés chez les femmes

⬆️ Mains d'une jeune femme atteinte de polyarthrite rhumatoïde

Maladie auto-immune des articulations, la polyarthrite rhumatoïde concerne entre 0,5 % et 1 % des adultes, avec 2 à 5 fois plus de femmes selon la tranche d'âge considérée. Partant de ce constat, Hai-Feng Pan de l'université de médecine d'Anhui et ses collègues ont décrypté les données de santé, sur 12 ans, de près de 200 000 femmes âgées de 40 à 69 ans. Conclusions ? Le risque d'apparition de la maladie est accentué par le traitement hormonal substitutif de la ménopause et la ménopause précoce ; l'ablation chirurgicale de l'utérus ou des ovaires ; le fait de présenter une période de fertilité inférieure à 33 années ; le fait d'avoir eu au moins 4 enfants et les premières menstruations au-delà de 14 ans.

L. Q. Jiang *et al. RMD Open.*, 9 janvier 2024 ; doi : 10.1136/rmdopen-2023-003338

## FÉCONDATION IN VITRO

# Vers un meilleur pronostic des chances de grossesse ?



En France, la fécondation in vitro (FIV) représente 67 % des tentatives de procréation médicalement assistée (PMA). Avant le transfert d'embryons dans l'utérus, les biologistes doivent évaluer leur qualité. Pour améliorer cette étape clé d'une FIV, l'équipe de Sheng Zhong de l'université de Californie s'est appuyée sur l'analyse du profil des ARN extracellulaires (ARN-ex) – des molécules issues de la transcription de gènes – libérés

dans le milieu de culture embryonnaire. Après avoir identifié 4 000 de ces molécules à différents stades de croissance embryonnaire, les chercheurs ont intégré ces données dans un modèle d'apprentissage automatisé ou *machine learning*. Le but ? Prédire la qualité embryonnaire en fonction de certaines caractéristiques du milieu de culture et de la morphologie des embryons.

Q. Wu et al. *Cell Genom.*, 10 janvier 2024 ; doi : 10.1016/j.xgen.2023.100464



➔ Réalisation d'une fécondation in vitro (implantation de spermatozoïdes dans l'ovule)



## LE POINT AVEC

© Coll. Privée



**Isabelle Beau**

directrice de recherche Inserm  
au laboratoire Physendo  
au Kremlin-Bicêtre

sont évalués par observation au microscope par un biologiste de la reproduction. Cette méthode a deux limites : les embryons sont sortis ponctuellement de l'incubateur (les modifications de température sont délétères) et l'observation reste subjective. Depuis dix ans, la technologie de l'embryoscope permet de suivre l'évolution embryonnaire en continu. Des images numériques dynamiques couplées à des algorithmes facilitent l'interprétation du biologiste tout en évitant les sorties d'incubateur. Néanmoins, nous ne savons pas encore si cette technologie améliore significativement les résultats de la FIV. Ici, les chercheurs ont développé une technique non invasive fondée sur l'analyse du profil d'expression des ARN-ex présents dans le milieu de culture en fonction de différents stades embryonnaires. Après s'être assuré que ces profils sont pertinents, ils ont conclu qu'ils pouvaient être le reflet de la qualité embryonnaire, y compris l'arrêt de croissance des embryons.

des gouttelettes contenant chacune cinq embryons. Leurs conclusions portent sur un pool d'ARN-ex issu de plusieurs embryons qui peuvent potentiellement être à des stades de différenciation distincts. Cette question est d'autant plus importante qu'aujourd'hui les recommandations sont en faveur du transfert d'un seul embryon afin de réduire le nombre de grossesses gémellaires sans faire perdre de chance de grossesse à la patiente.

### Que reste-t-il à faire avant d'envisager l'application de cette technique dans les centres de PMA ?

**I. B. :** Des études plus fines sont nécessaires pour montrer qu'avec un embryon cultivé isolément, il existe une corrélation entre le profil des ARN-ex et la qualité embryonnaire. Enfin, il est indispensable de savoir, par la réalisation d'études cliniques, si le transfert des embryons sélectionnés grâce à cette technique innovante mais coûteuse améliore les taux de grossesse.

Propos recueillis par Julie Paysant

**Isabelle Beau :** unité 1185 Inserm/Université Paris-Saclay, Physiologie et physiopathologie endocrinienne (Physendo), équipe Physiopathologie gonadique

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

**Isabelle Beau :** Jusqu'à présent, le développement et le potentiel d'implantation des embryons, mis en culture in vitro,

### Quelles sont les limites de cette étude ?

**I. B. :** Les résultats sont corrélés à une bonne qualité moyenne des embryons puisque les chercheurs ont travaillé avec

**Sophie Ugolini trace une route inédite dans le domaine de l'immunologie en étudiant l'influence du système nerveux sur la régulation de l'immunité. Un domaine pour ainsi dire vierge quand elle s'est lancée dans cette voie en 2012, après plusieurs années à décrypter les mécanismes de régulation immunitaire. Ce choix audacieux lui a valu d'obtenir coup sur coup deux financements importants qui assurent depuis 2015 le fonctionnement d'une équipe motivée et des travaux novateurs.**

## SOPHIE UGOLINI

# Une visionnaire en immunologie

**N**iché au cœur du parc national des calanques, sur le campus de l'université Aix-Marseille, le **Centre d'immunologie de Marseille-Luminy** peut se targuer de compter Sophie Ugolini dans ses rangs. Cette directrice de recherche à l'Inserm et responsable de l'équipe Régulation neuronale de l'immunité connaît bien les lieux puisqu'elle y a été formée. Mais si elle y est restée, c'est parce qu'elle a su tirer le meilleur de ses expériences professionnelles pour développer une nouvelle discipline : la neuro-immunologie. Un domaine émergent. *« Quand j'ai commencé à m'y intéresser en 2012, personne n'en parlait. Pourtant, le lien entre système nerveux et système immunitaire me paraissait évident et attisait ma curiosité. Lors d'une infection ou d'une blessure, la douleur perçue par le système nerveux est un signal d'alerte pour l'organisme. Au même moment, le système immunitaire est également activé. J'ai émis l'hypothèse que ces deux systèmes pouvaient "coopérer" pour lutter contre les pathogènes et cicatriser les tissus. Poursuivant cette intuition et grâce à une collaboration étroite avec le neurobiologiste Aziz Moqrich, notre laboratoire a exploré les mécanismes intimes des régulations neuro-immunes »,* se rappelle-t-elle. À l'époque certains collègues ne soutiennent pas son projet, qui est jugé

trop exploratoire, mais elle monte des dossiers de financement et finit par être suivie. Et même très bien suivie. Elle décroche en 2014 un financement européen du Conseil européen de la recherche (bourse Consolidator). Deux millions d'euros pour cinq ans. Un tournant pour sa carrière. *« Un tel soutien permet de mener des projets ambitieux en se focalisant sur ses travaux sans avoir à s'interrompre sans arrêt pour trouver de nouveaux financements »,* clarifie-t-elle. Elle peut enfin monter une équipe motivée pour se dédier à cette thématique novatrice.

### Une nouvelle discipline

*« Du concept à la démonstration, il y avait beaucoup de choses à mettre en place pour prouver que mes intuitions avaient une base scientifique pertinente »,* se souvient-elle. Elle utilise des modèles de souris génétiquement modifiés qui avaient été développés notamment par des neurobiologistes, pour analyser l'impact sur l'immunité de l'absence de sous-population de neurones sensoriels. Son travail est couronné de succès. Son laboratoire démontre par exemple que des neurones impliqués dans la douleur ont un rôle antiviral contre HSV-1, le virus de l'herpès, qui provoque l'apparition de vésicules douloureuses. Elle prouve aussi qu'une sous-population de neurones sensoriels innervant la peau

contrôle l'inflammation et la réparation des tissus cutanés suite à une exposition aux ultraviolets. Ou encore, l'équipe met en évidence le rôle anti-inflammatoire de la protéine TAF44 produite par les neurones sensoriels. *« Une découverte majeure qui pourrait déboucher sur de nouvelles thérapies pour contrôler les maladies inflammatoires »,* estime-t-elle. Forte d'avoir créé une véritable dynamique dans ce domaine, elle vient de nouveau d'obtenir la dotation Impulscience de la fondation Bettencourt-Schueller d'un montant de 2,3 millions d'euros pour développer un projet ambitieux sur cinq ans. *« Nous allons continuer nos travaux et en particulier nous pencher sur l'effet thérapeutique des caresses ! Nous émettons l'hypothèse qu'au-delà de leur rôle social et réconfortant, les caresses pourraient jouer un rôle direct sur l'immunité. En effet, la molécule anti-inflammatoire TAF44 est produite par une sous-population de neurones sensibles aux touchers légers. Grâce à de nouveaux modèles animaux nous allons étudier l'impact possible de la stimulation de ces neurones sur l'immunité. »*

### Les fondamentaux restent

Mais si la voie de la neuro-immunologie fait couler de l'encre par son originalité, elle ne doit pas masquer l'apport de Sophie Ugolini en matière d'immunologie pure,

avec près de trente ans au service de cette discipline. Intriguée par les mécanismes de régulation des réponses immunitaires et inflammatoires, elle s'est fixé l'objectif de comprendre comment elles éliminent des pathogènes ou des cellules cancéreuses sans altérer les autres cellules saines environnantes. Elle a notamment beaucoup étudié les cellules tueuses naturelles NK (pour *natural killer*), qui ciblent les cellules cancéreuses ou infectées par des virus. Cela lui a valu des publications majeures et de participer à un essai clinique fondé sur la perfusion de cellules NK activées chez des patients cancéreux. Des avancées importantes reconnues par le prix Recherche de l'Inserm en 2012.

« *Un parcours semé d'embûches mais tellement passionnant* », reconnaît-elle. Toute cela est le fruit d'une insatiable curiosité, d'une fascination qui ne faiblit pas devant l'extraordinaire complexité et robustesse des êtres vivants, capables de se défendre contre les agressions, de s'adapter, de se réparer... « *Plus on avance dans la connaissance, plus cette complexité se dévoile et ouvre la porte à de nouveaux questionnements, de nouveaux processus qu'on ne soupçonnait pas. Je suis fière d'apporter quelques pièces à ce puzzle qu'on est encore très loin d'avoir terminé. Je suis d'ailleurs fière de mon métier. C'est un tel privilège. On nous paye pour comprendre!* » Toutefois, la curiosité ne suffit pas, il faut aussi, selon elle, une bonne dose de travail, de détermination et de persévérance. À ce sujet, elle révèle prolonger sa quête de connaissances en explorant l'effet placebo: « *Cet effet, qu'on peut qualifier de thérapeutique puisqu'il est capable de réduire des symptômes alors qu'il tient à la seule confiance accordée à un traitement en réalité inactif, m'a toujours intéressée.* » Autant dire qu'il lui reste un certain nombre de fils à tirer et que la neuro-immunologie a de beaux jours devant elle...

**Aude Rambaud**

**Centre d'immunologie de Marseille-Luminy**: unité 1104 Inserm/Aix-Marseille Université/CNRS

🔗 J. Filijens *et al. Nat Commun.*, 2021 ;  
doi : 10.1038/s41467-021-22841-6

🔗 G. Hoeffel *et al. Nature*, 19 mai 2021 ;  
doi : 10.1038/s41586-021-03563-7

## DATES CLÉS

**2001.** Premier poste de chercheuse Inserm au CIML

**2006.** Scientifique invitée au Scripps Research (La Jolla, États-Unis)

**2012.** Directrice de recherche et Prix Recherche Inserm

**2015.** Scientifique invitée au WEHI et au Peter Doherty Institute for Infection and Immunity (Melbourne, Australie)

**2015.** Responsable de l'équipe Régulation neuronale de l'immunité au CIML



**Pour comprendre pourquoi les cellules souches neurales se divisent en telle ou telle cellule différenciée, Alexandre Baffet, chercheur Inserm à l'institut Curie à Paris, développe des techniques d'imagerie sur tissu vivant. Il a reçu la dotation Impulscience 2023 de la fondation Bettencourt-Schueller.**

**Mon expertise et celle de mon équipe, c'est l'imagerie en temps réel : nous faisons des films sur plusieurs jours, *in situ*, sur des organoïdes cérébraux humains et du tissu fœtal, pour comprendre comment les cellules migrent, se divisent...**

Nous travaillons sur un sous-type de cellules souches neurales, présentes dans le système nerveux et qui peuvent s'auto-renouveler et générer des cellules différenciées qui seront à l'origine des neurones, des cellules gliales... Elles sont extrêmement abondantes chez l'humain et associées à l'expansion massive de la taille du néocortex, la couche externe des hémisphères cérébraux. Un jour, nous avons réalisé que, grâce à ces films, nous avons également sous les yeux le moment où ces cellules souches neurales donnent naissance à la très grande diversité de types cellulaires qui composent le cortex cérébral. Or cette variété cellulaire est un des grands objets scientifiques du moment : avec nos techniques d'imagerie, nous pouvons voir émerger cette diversité et comprendre comment chaque cellule avance vers sa destinée cellulaire ! Une technique de microscopie corrélative nous permet en effet de suivre chaque cellule souche neurale en division puis, à la fin du film, d'accéder à l'identité précise des deux cellules filles générées. Parmi nos objectifs : réaliser un atlas qui répertorie tous les modes de division des cellules souches neurales humaines, et aussi essayer de comprendre comment le micro-environnement, par exemple telle ou

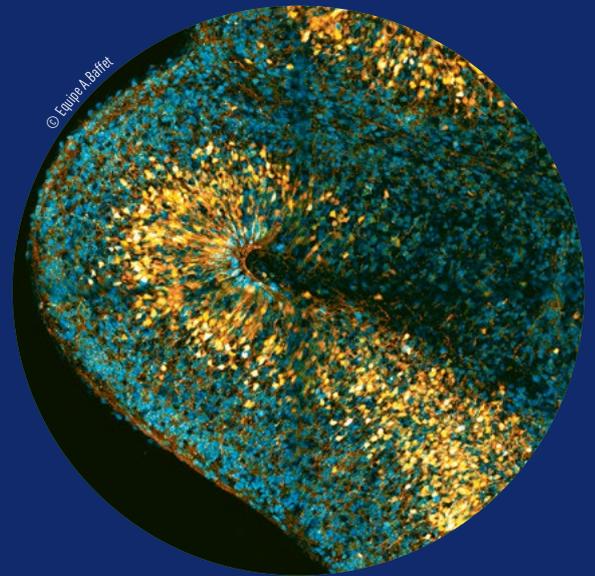
## « J'ai vu naître le destin des cellules souches du cortex cérébral »



© Alexandre Baffet, AIR

**Alexandre Baffet**

CNRS UMR 144/Institut Curie,  
Biologie cellulaire et cancer, équipe  
Biologie cellulaire de la  
neurogenèse des  
mammifères



© Equipe A. Baffet

🕒 Organoïde cérébral humain (10 semaines de culture). Le jaune marque les cellules souches neurales et le bleu l'ensemble des cellules. Les cellules qui ne sont que bleues sont des neurones.

telle zone du tissu, influence le type de division et le destin cellulaire. Nous pensons aussi que des altérations dans les processus que nous étudions sont à l'origine de l'apparition de tumeurs cérébrales pédiatriques, ce qui est l'objet d'un autre projet de notre laboratoire. **Propos recueillis par**

**Alice Bomboy**

📄 L. Coquand et al. *Nat Cell Biol.*, 2024 ; accepted

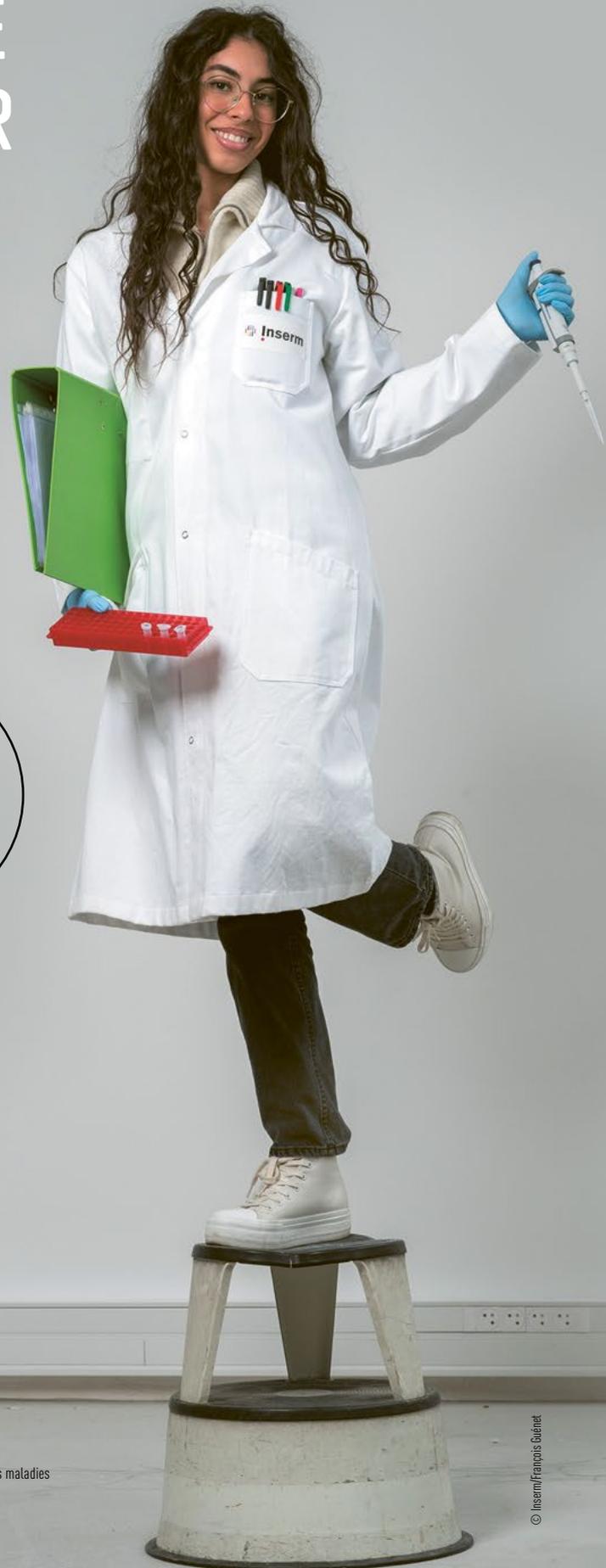
# UNE DÉCOUVERTE QUI TIENT À CŒUR

**Lauréate du prix Jeanne-Philippe Béziat 2023, Dounia Farhi explore l'impact de l'obésité maternelle sur la santé cardiaque des nourrissons.**

La vocation scientifique de Dounia Farhi éclot du constat que les enfants nés de mères atteintes d'obésité présentent un risque cardiovasculaire supplémentaire et une mortalité plus élevée. Or, la recherche s'est longtemps désintéressée de cette question de santé publique, et les mécanismes en cause demeurent inconnus. Avidée de connaissances, la jeune scientifique souhaite s'emparer du sujet pour sa thèse. Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité en Europe. Pourtant, la recherche sur ces pathologies reste fragmentée et globalement moins financée que celle d'autres domaines cliniques, comme le cancer. *« Il existe très peu de données scientifiques sur le développement cardiaque postnatal, ce qui m'a donné encore plus envie de faire des découvertes »*, confie la jeune chercheuse parisienne. Entourée de son équipe, la scientifique en devenir se sent en confiance pour affronter ce terrain encore peu arpenté. Sa devise : chercher et innover... pour aider. Si Dounia Farhi parvient à montrer que l'obésité maternelle peut entraîner une modification dans l'organisation des cellules cardiaques chez l'enfant, il lui sera peut-être possible de contrer les effets négatifs constatés. *« Mon objectif : participer à la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui aboutissent à l'insuffisance cardiaque et découvrir de potentiels traitements, détaille-t-elle. J'aimerais trouver des solutions qui puissent aider concrètement ces enfants, et plus largement les milliers de personnes souffrant de troubles cardiaques. »* **Mia Rozenbaum**

**Dounia Farhi**

unité 1166 Inserm/  
Sorbonne Université ;  
Unité de recherche sur les  
maladies cardiovasculaires,  
du métabolisme et de la  
nutrition ; IHU ICAN



En savoir plus sur l'état de la recherche sur les maladies cardiovasculaires dans l'Union européenne : [cordis.europa.eu](http://cordis.europa.eu)



---

**GRAND ANGLE**

---

# PRÉMATURITÉ

## L'urgence d'agir

---

Dossier réalisé par  
**Simon  
Pierrefix**

---

Toutes les dix minutes, un enfant naît de façon prématurée en France. La prématurité est bel et bien un enjeu de santé publique. Pour améliorer sa prise en charge, des actions sont nécessaires au niveau de la pratique clinique et de la recherche médicale, qui tente de répondre aux besoins des cliniciens. Mais il faut aussi prendre en compte les aspects psychosociaux de la prématurité, en particulier en matière de prévention en amont de la grossesse et sur le suivi à long terme de ces enfants nés trop tôt. Cliniciens et chercheurs de l'Inserm sont donc à pied d'œuvre pour faire progresser les connaissances et la prise en charge de la prématurité.

**L**e 1<sup>er</sup> novembre 2023 à 17 h 06, Orphée voit le jour à l'hôpital Arnaud-de-Villeneuve de Montpellier. C'est un nouveau-né spécial : il est né trop tôt, beaucoup trop tôt, avec quatre mois d'avance. Orphée pèse alors 510 grammes pour 30 centimètres et ses chances de survie en tant que très grand prématuré sont minces. Pourtant, aujourd'hui, près de quatre mois plus tard, il pèse un peu plus de trois kilos et vient de faire sa première sortie du service de soins intensifs. Bientôt, il pourra partager une chambre familiale avec ses parents dans le secteur de sortie de l'hôpital. « *C'est un bébé miraculé* », estime sa maman Sandra, heureuse de le placer pour la première fois dans une poussette. Andrea, son frère jumeau, n'a pas eu cette chance. Dix jours après sa naissance, il est malheureusement décédé d'une hémorragie cérébrale. « *Cela a été un choc* », se souvient son père Camille. « *Un enfant qui décède, c'est une famille qui souffre et c'est dur pour toute l'équipe soignante* », ajoute **Gilles Cambonie**, professeur de pédiatrie à l'université de Montpellier et responsable du service de pédiatrie néonatale de l'hôpital montpelliérain. *À la naissance et les jours suivants,*

*les nouveau-nés sont en réalité très vulnérables, tout particulièrement les bébés nés si prématurément.* »

L'analyse statistique de données de l'Insee entre 2012 et 2019 montre en effet qu'en France, près des trois quarts (74 %) des décès d'enfant de moins d'un an a lieu dans le premier mois de vie. À ce titre, les enfants prématurés sont particulièrement vulnérables. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prématurité est ainsi la principale cause de mortalité des enfants de moins de cinq ans et représente la majorité de la mortalité infantile dans le monde. Plus préoccupant, cette étude met en évidence une augmentation du taux de mortalité infantile  $\ddagger$  de 7 % sur cette période en France. « *Cela fait vingt ans que l'Insee tire la sonnette d'alarme* », constate **Jennifer Zeitlin**, épidémiologiste périnatale et directrice de recherche Inserm à l'université Paris-Cité. Cette hausse de la mortalité concerne les enfants nés à terme mais aussi les « prémas ». Plusieurs hypothèses ont été évoquées : les inégalités territoriales d'accès aux soins, l'évolution de la prise en charge ou encore une dégradation de l'offre de soins. En France, on manque toutefois de données pour analyser en profondeur les causes de cette hausse. « *À l'inverse de nombreux pays développés, il n'existe pas de registre de naissances en France, regrette la chercheuse. Mais nous savons, à partir des certificats de décès, qu'environ*

⬇ L'incubateur (ou couveuse) est l'élément central de la prise en charge hospitalière du bébé prématuré.



## Les services de pédiatrie en flux tendu

En fin d'année dernière, la Société française de néonatalogie (SFN) tirait elle aussi la sonnette d'alarme dans un rapport sur la qualité de la prise en charge des nouveau-nés requérant des soins critiques. « *Malgré la baisse de la natalité, l'offre de soins intensifs et de réanimation en pédiatrie reste insuffisante en France*, explique **Jean-Christophe Rozé**, pédiatre et président de la SFN. *Par ailleurs, une majorité des maternités rencontrent des difficultés pour assurer la permanence des soins, qui pèse de plus en plus sur le personnel soignant. En conséquence, il y a beaucoup de turnover et de burn-out, notamment parmi le personnel infirmier, et la qualité des soins en pédiatrie néonatale se dégrade dans certaines structures par manque d'effectifs expérimentés.* »

**Jean-Christophe Rozé** : CIC 1430 Inserm/CHU de Nantes

📄 Société française de néonatalogie. *Qualité des soins et sécurité des nouveau-nés requérant des soins critiques : état des lieux en 2023*, 9 octobre 2023

*70 % de la mortalité néonatale  $\ddagger$  relève des enfants nés avant terme.* »

Aujourd'hui, après plusieurs années de hausse, le taux de prématurité s'est stabilisé à environ 7 % des naissances vivantes. Ce qui représente entre 50 000 et 55 000 nouveau-nés prématurés chaque année, soit un enfant qui naît trop tôt toutes les dix minutes. La prématurité est donc un vrai enjeu de santé publique. D'autant plus que naître avant terme a des effets sur la santé qui peuvent persister à l'âge adulte.

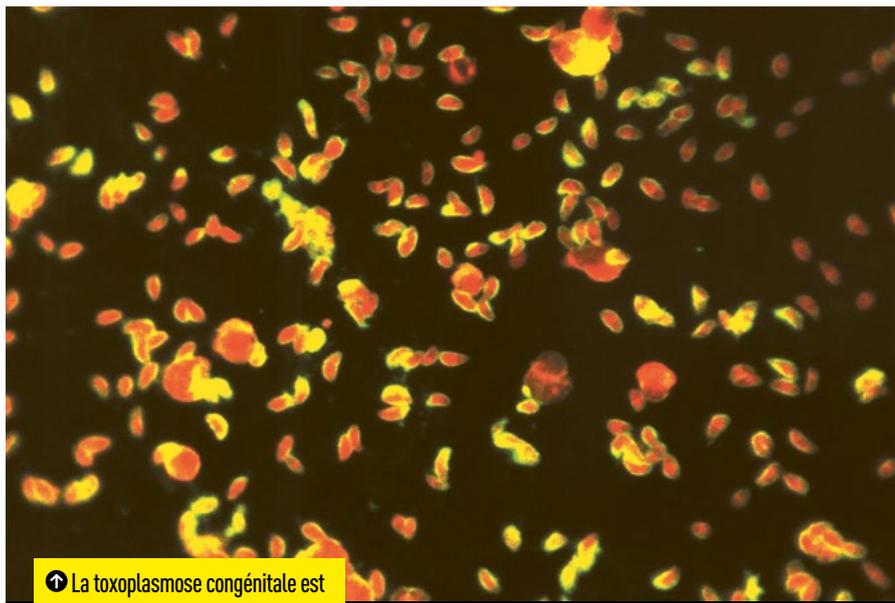
$\ddagger$  **Taux de mortalité infantile**. Nombre de décès d'enfants de moins d'un an rapporté au nombre de naissances vivantes

$\ddagger$  **Mortalité néonatale**. Décès de l'enfant dans les 28 jours suivant la naissance

**Gilles Cambonie** : unité 1058 Inserm/EFS/Université des Antilles/Université de Montpellier, Pathogénèse et contrôle des infections chroniques et émergentes

**Jennifer Zeitlin** : unité 1153 Inserm/INRAE/Université Sorbonne Paris Nord (Paris 13)/Université Paris-Cité, Centre de recherches épidémiologie et statistiques

📄 N. T. H. Trinh *et al.* *Lancet Reg Health - Eur.*, 1<sup>er</sup> mars 2022 ; doi : 10.1016/j.lanpe.2022.100339



© CDC

⬆ La toxoplasmose congénitale est due au passage transplacentaire de *Toxoplasma gondii*.

Le défi pour la recherche est donc double : d'une part mieux prévenir et dépister les risques d'accouchements avant terme, et d'autre part améliorer la prise en charge des prématurés tout en assurant leur suivi pendant plusieurs années. Mais qu'est-ce que la prématurité ? Sans complications, le terme d'une grossesse intervient normalement entre la 37<sup>e</sup> et la 41<sup>e</sup> semaine, soit environ neuf mois après les dernières règles précédant la fécondation. Un enfant prématuré naît donc avant cette 37<sup>e</sup> semaine. Pour autant, « *les causes de la prématurité sont très hétérogènes* », remarque Jennifer Zeitlin.

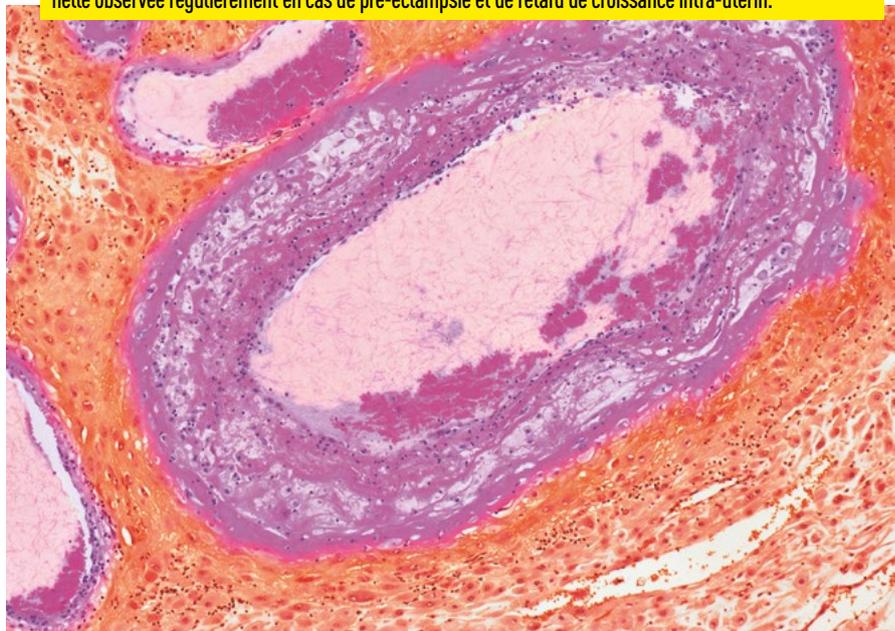
### Des causes multiples

La première situation à risque est due au déclenchement spontané du travail, qui représente entre 50 et 60 % des naissances prématurées en France. En temps normal, trois événements concomitants provoquent l'accouchement : les contractions du myomètre, le muscle de l'utérus, la dilatation de son col et la rupture des membranes fœtales contenant le liquide amniotique, communément appelées « poche des eaux ». Si un ou plusieurs de ces événements se produit de façon précoce, la grossesse se termine prématurément. Cela peut notamment arriver en

cas de béance du col de l'utérus. Celui-ci se dilate alors bien avant le terme de la grossesse. Par ailleurs, un col béant ne remplit pas complètement son rôle de barrière. Des bactéries peuvent alors migrer du vagin vers l'utérus et provoquer une infection intra-utérine, la chorioamniotite. D'autres maladies infectieuses peuvent, dans de rares cas en France, déclencher un accouchement prématuré. C'est le cas par exemple de la grippe mais aussi de la

toxoplasmose, une infection due au parasite *Toxoplasma gondii*, ou encore de la listériose, une maladie d'origine alimentaire due à la bactérie *Listeria monocytogenes*. Les autres naissances prématurées sont induites sur décision médicale en cas de risques pour la santé de la mère et/ou du fœtus. Les principales complications de la maternité qui nécessitent de programmer un accouchement sont associées à un dysfonctionnement du placenta dû à une mauvaise implantation de celui-ci dans la paroi de l'utérus. Cet organe qui se développe lors de la grossesse est pourtant essentiel aux échanges entre la mère et son fœtus. « *Lorsqu'il est dysfonctionnel, le placenta relargue de nombreuses substances dans le sang maternel. Ces composés, notamment certaines protéines aux propriétés inflammatoires et vasoconstrictrices, agressent les vaisseaux sanguins et altèrent la fonction rénale, ce qui se traduit par une augmentation de la tension artérielle maternelle. L'attaque du rein induit la mort de cellules rénales et la libération de protéines dans les urines. Ces deux symptômes, une hypertension gestationnelle et une protéinurie importante, caractérisent la pré-éclampsie, une maladie typique de la grossesse* », explique **Daniel Vaiman**, biologiste et directeur de recherche Inserm à l'institut Cochin à Paris. En France, environ 2 % des grossesses, soit entre 10 000

⬇ Athérose placentaire dans une section d'un placenta. L'athérose aiguë est une lésion vasculaire maternelle observée régulièrement en cas de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérin.



© Gschmeissner/SPL



↑ Photographie d'un embryon humain, prise cinq à six semaines après la fécondation. Durant cette période, l'embryon est le plus vulnérable aux substances consommées par la mère, comme l'alcool et les médicaments, qui peuvent provoquer des malformations congénitales.

© E. Lehmann / SPL

et 15 000 femmes, sont concernées par la pré-éclampsie chaque année. La plupart du temps, cette pathologie se déclare tardivement et a peu de conséquences graves sur la grossesse quand elle est bien prise en charge. Dans 10 % des cas, des com-

⚡ **Enquête nationale périnatale.** Coordonnée par l'Inserm, cette enquête surveille à intervalle régulier l'évolution de la santé périnatale en vue d'orienter les politiques publiques relatives à la maternité

⚡ **Stress oxydant.** Déséquilibre entre la production par l'organisme d'agents oxydants nocifs (radicaux libres, notamment) et celle d'agents antioxydants (comme les vitamines E et C). Il entraîne une inflammation et la survenue de mutations de l'ADN.

⚡ **Eden.** Première cohorte française généraliste d'enfants suivis depuis leur période natale, elle a inclus 2000 femmes enceintes entre 2003 et 2006.

⚡ **Modifications épigénétiques.** Modifications de l'expression des gènes qui, bien que transmises au cours du renouvellement cellulaire, mais aussi de génération en génération, ne s'expliquent pas par des modifications de la séquence d'ADN

**Johanna Lepeule** : unité 1209 Inserm/CNRS/Université Grenoble-Alpes

🔗 *Enquête nationale périnatale. Rapport 2021*, 6 octobre 2022

🔗 R. Ghosh *et al. PLoS Med.*, 28 septembre 2021 ; doi : 10.1371/journal.pmed.1003718

🔗 E. Abraham *et al. Environ Int.*, septembre 2018 ; doi : 10.1016/j.envint.2018.05.007

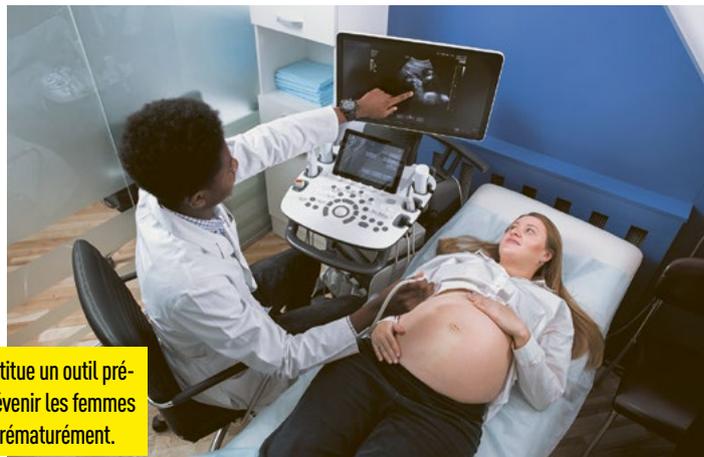
🔗 M. F. Chersich *et al. BMJ.*, 4 novembre 2020 ; doi : 10.1136/bmj.m3811

plications potentiellement fatales peuvent apparaître, comme une éclampsie, caractérisée par de fortes convulsions, une insuffisance rénale, des hémorragies cérébrales ou encore des atteintes hépatiques. « *Tous les organes irrigués en sang sont affectés par cette maladie vasculaire généralisée* », confirme le chercheur. Rein, cerveau, foie mais aussi le placenta, qui peut se détacher et provoquer une hémorragie interne. On parle alors d'hématome rétroplacentaire. Par ailleurs, la pré-éclampsie peut aussi toucher le fœtus. « *Le dysfonctionnement du placenta affecte l'apport en nutriments et en oxygène vers le fœtus, qui en conséquence ne grandit pas de façon optimale* », précise Daniel Vaiman. Sans répercussion majeure dans la plupart des cas, le retard de croissance intra-utérin peut, au-delà de la croissance du fœtus, altérer son bien-être, voire aboutir à une mort fœtale *in utero*. Finalement, environ un tiers des naissances prématurées sont associés à la pré-éclampsie et à ses complications.

## Des risques à suivre ou à prévenir

Qu'elle soit spontanée ou induite, la prématurité est favorisée par de nombreux facteurs. Les grossesses multiples par exemple, un âge avancé des mères ou encore leur état de santé. Selon la dernière enquête nationale périnatale ⚡ réalisée en mars 2021, les jumeaux présentaient ainsi un risque dix fois plus élevé de prématurité. De plus, les données recueillies depuis 1995 par ces enquêtes montrent que l'âge des mamans et leur taux d'obésité continuent de progresser. Une tendance inquiétante sachant qu'une grossesse à un âge avancé est plus sujette aux complications

et que l'obésité est, entre autres, associée à un risque accru d'hypertension et de diabète gestationnel. Or, 5,4 % des mères avaient plus de 40 ans et près de 15 % étaient obèses en 2021. Autres facteurs de risque : les addictions, que ce soit au tabac, à l'alcool ou à d'autres stupéfiants. La Haute Autorité de santé (HAS) estime ainsi que le tabagisme majore le risque de retard de croissance intra-utérin et de rupture prématurée de la poche des eaux. L'environnement n'est pas en reste. L'OMS estime que la pollution atmosphérique a contribué à six millions de naissances prématurées dans le monde en 2019. « *Les polluants de l'air comme les particules fines et les oxydes d'azote traversent les différentes barrières de l'organisme et affectent tous les organes de notre corps à travers des mécanismes d'inflammation et de stress oxydant* ⚡ », ajoute **Johanna Lepeule**, épidémiologiste environnementale à l'Institut pour l'avancée des biosciences de Grenoble. Le placenta ne fait pas exception. « *Les échanges entre la mère et l'enfant peuvent être altérés, voire le placenta lui-même en cas d'exposition chronique*. » À travers l'étude de placentas de nouveau-nés participant à la cohorte Eden ⚡, la chercheuse et ses collègues ont en effet montré comment l'exposition aux particules fines et au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) pendant la grossesse influence l'expression de gènes au niveau de cet organe particulier à travers des modifications épigénétiques ⚡. « *À noter que parmi ceux-ci, nous avons retrouvé le gène ADORA2B dont l'expression est aussi modifiée en cas de pré-éclampsie*. » Ce qui n'est pas totalement une surprise, la pollution atmosphérique ayant tendance à augmen-



➔ L'échographie constitue un outil précis et efficace pour prévenir les femmes à risque d'accoucher prématurément.

© S. Riffon / A. H. Strack

ter notre pression artérielle, tout comme la pré-éclampsie. La chercheuse Inserm s'intéresse aussi aux effets du climat sur la santé mère-enfant pendant la grossesse. L'OMS estime d'ailleurs que l'exposition à une chaleur extrême augmente de 16 % le risque d'accouchement prématuré. « *Ce thème de recherche est récent et le niveau d'évidence est plus faible que pour la pollution de l'air. Il y a peu, notre équipe a toutefois mis en évidence dans nos régions tempérées un lien entre prématurité et des températures nocturnes élevées mais aussi en cas de vague de froid* », ajoute la scientifique. Des résultats à méditer au regard du changement climatique qui s'accélère. Par ailleurs, « *de nombreux facteurs socio-économiques sont corrélés au risque de prématurité dans la littérature scientifique* », poursuit **Elie Azria**, chef de la maternité du groupe hospitalier Paris Saint-Joseph et professeur de gynécologie obstétrique à l'université Paris-Cité. C'est le cas par exemple du revenu du ménage, de la catégorie socioprofessionnelle, du niveau d'éducation des mères ou encore de la situation familiale. « *Outre les déterminants individuels, les caractéristiques sociales des territoires interviennent également.* » Un rapport de Santé publique France de septembre 2022 sur la santé périnatale confirme d'ailleurs l'existence de grandes disparités au niveau des territoires, notamment entre la métropole et les départements et régions d'outre-mer, mais aussi au sein de la France métropolitaine. Cela dit, certaines populations sont particulièrement défavorisées et cumulent les vulnérabilités, notamment les femmes en situation de précarité et celles nées à l'étranger. « *Leur accès au soin et aux informations de santé est plus compliqué, il y a parfois la barrière de la langue à*

*surmonter et elles peuvent subir des discriminations de la part des professionnels de santé. Finalement, l'offre de soins n'est pas la même en fonction du statut social* », déplore le chercheur en épidémiologie. La HAS a d'ailleurs récemment émis six fiches de recommandations pour mieux repérer ces situations de vulnérabilité et les accompagner au niveau médico-psycho-social.

### Prédire les grossesses à risque

Former les professionnels de santé pour repérer les femmes les plus vulnérables, réduire les inégalités sociales territoriales, améliorer la prévention ou encore limiter l'exposition aux polluants environnementaux permet de réduire la prématurité, et donc la mortalité infantile associée. Mais toutes les causes et facteurs qui influent sur le risque de prématurité ne sont pas encore clairement établis. Déterminer les femmes enceintes les plus à risque d'accoucher précocement de façon spontanée reste un défi pour la recherche. « *De nombreux travaux sur les biomarqueurs estimant ce risque ont été entrepris mais le candidat idéal n'a pas encore été identifié* », poursuit **Tiphaine Raia-Barjat**, gynécologue obstétricienne

au CHU de Saint-Étienne et professeure à l'université Jean-Monnet de la ville. Mais cela est peut-être sur le point de changer. Des recherches menées par la gynécologue avec l'équipe de **Nadia Alfaidy**, directrice de recherche Inserm au CEA de Grenoble, sur une cohorte de 200 femmes enceintes a en effet identifié un biomarqueur potentiel : EG-VEGF (pour *endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor*). Derrière cet acronyme se cache un facteur de croissance impliqué dans la vascularisation des tissus, notamment ceux du placenta. Or, les femmes de cette cohorte qui ont accouché de façon prématurée avaient

« Outre les déterminants individuels, les caractéristiques sociales des territoires interviennent également »

toutes dans le sang des taux d'EG-VEGF très élevés à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre et au début du 3<sup>e</sup> par rapport à celles qui ont accouché à terme. « *Ces résultats restent à confirmer sur d'autres cohortes, ce que nous sommes en train de faire. Des travaux préliminaires sur des modèles ex-*

*périmentaux suggèrent que le dosage des concentrations d'EG-VEGF pourrait se révéler un biomarqueur prédictif de la prématurité* », se réjouit Tiphaine Raia-Barjat. Du côté de l'institut Cochin à Paris, l'équipe de **Céline Méhats** suit une autre piste : celle de l'immunité. « *Depuis la fin*

⬇ Parmi les causes possibles d'accouchement prématuré figurent des anomalies de l'utérus et/ou du placenta (photo).



**Elie Azria** : unité 1153 Inserm/INRAE/Université Sorbonne Paris Nord (Paris 13)/Université Paris-Cité, Centre de recherches épidémiologie et statistiques

**Tiphaine Raia-Barjat** : unité 1059 Inserm/Mines ParisTech/Université Jean-Monnet, Sainbioso ; CIC 1408 Inserm/CHU de Saint-Étienne

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

**Céline Méhats** : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris-Cité

⌘ I. Hough *et al.* *Int J Epidemiol.*, juin 2023 ; doi : 10.1093/ije/dyac190

⌘ Santé publique France. *Rapport de surveillance de la santé périnatale en France*, septembre 2022

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

des années 1990, nous savons que l'accouchement est déclenché par des mécanismes d'inflammation du placenta et de la poche des eaux, explique la biologiste, directrice de recherche Inserm. À travers plusieurs projets impliquant des cohortes de femmes enceintes, nous avons eu accès à des prélèvements biologiques qui nous ont permis d'identifier huit marqueurs de l'inflammation détectables dans les sécrétions vaginales et corrélés avec l'entrée en travail. Avec notre partenaire industriel BforCure, nous affinons une nouvelle technologie pour doser ces marqueurs, qui sont plus performants que les outils actuellement disponibles en routine clinique. L'idée est de développer un test rapide et discriminant qui permet de déterminer, lorsqu'une femme enceinte vient consulter aux urgences obstétricales, son risque d'accoucher dans les sept prochains jours. »

Un brevet a déjà été déposé en 2022 et un essai clinique appelé PrediMAP est en cours. Son objectif est de développer et de valider un dispositif médical qui intègre ce test et d'autres données cliniques pertinentes comme la mesure de la longueur du col de l'utérus par échographie vaginale. « En France, environ 50 000 femmes enceintes sont hospitalisées chaque année car elles présentent des symptômes – contractions et/ou dilatation du col – évoquant un accouchement prématuré spontané, ajoute **François Goffinet**, responsable scientifique de PrediMAP et professeur de gynécologie et obstétrique à l'université Paris-Cité. Pourtant la moitié d'entre elles n'accouchent que plusieurs semaines après leur hospitalisation. PrediMAP pourrait réduire de moitié ces hospitalisations qui engendrent du stress pour ces femmes et leur famille mais aussi l'administration inutile de médicaments avec de potentiels effets secondaires. » Les résultats sont attendus en 2028.

## Prendre en charge l'extrême prématurité

À l'image des causes de prématurité, ses conséquences sont, elles aussi, très hétérogènes. Elles dépendent en grande partie de l'âge gestationnel de l'enfant prématuré, c'est-à-dire du temps qu'il a passé dans le ventre de sa mère. Un enfant né à 36 semaines n'a en effet pas du tout les mêmes



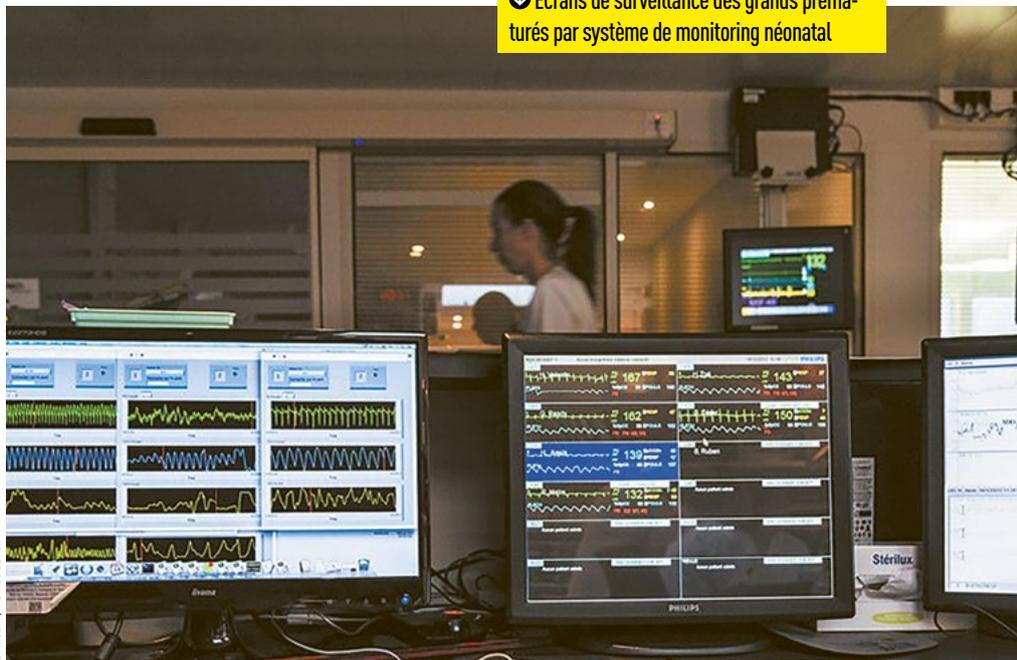
⬆️ Bébés prématurés ayant besoin d'aide pour respirer suite à une difficulté d'adaptation ou à un manque de surfactant

© Burger/Phanie

besoins qu'Orphée né à 23 semaines et 2 jours, juste à la limite de la viabilité. En recherche et en pratique clinique, plusieurs niveaux de prématurité ont donc été définis : l'extrême prématurité entre 22 et 27 semaines (soit en deçà de 6 mois de grossesse), la grande prématurité entre 28 et 32 semaines, et la prématurité modé-

rée jusqu'à 36 semaines, qui correspond à la grande majorité des enfants nés trop tôt. « Les extrêmes prématurés représentent évidemment la frange la plus à risque de mortalité et de complications postnatales, ajoute François Goffinet, qui est aussi responsable de la maternité Port-Royal de Paris. Leur survie est d'ailleurs plus faible en France que dans des pays économiquement comparables comme les États-Unis, le Japon ou les pays scandinaves à cause d'une spécificité culturelle. La volonté de prise en charge est en effet différente en France, beaucoup de soignants craignent les handicaps sévères et les séquelles qui affectent certains prématurés », et sont réticents à engager des soins lourds avec un risque d'échec important. Pourtant depuis quelques années, les pratiques évoluent et de plus en plus d'enfants extrêmement prématurés sont pris en charge. Ce qui contribue d'ailleurs à la hausse de la mortalité infantile en France. « À 23 semaines, le taux de survie est d'environ 10 % », rappelle Jennifer Zeitlin. Mais « la décision de s'occuper de ces nouveau-nés doit être anticipée », insiste François Goffinet. Il existe en effet des soins anténatals prodigués à la mère qui ont fait leurs preuves pour réduire la mortalité et améliorer l'état de santé à la naissance des enfants prématurés. « C'est le cas des corticoïdes, des anti-inflammatoires qui aident à la matu-

⬇️ Écrans de surveillance des grands prématurés par système de monitoring néonatal



© Inserm/Pratice Latron

➔ Après la sortie de l'hôpital, les nourrissons prématurés sont étroitement surveillés. Ici, échographie montrant le développement cérébral normal d'un nouveau-né de moins de 2 mois né prématurément.

ration des poumons avant la naissance et réduisent les risques de complications respiratoires », précise le clinicien.

Pourtant, pour être efficace, la corticothérapie doit être administrée entre 24 et 48 heures avant l'accouchement dans une maternité habilitée pour accueillir des enfants extrêmement prématurés. Or, une étude menée au Centre de recherche en épidémiologie et statistiques à Paris par la gynécologue **Caroline Diguisto** a mis en évidence une iniquité territoriale en France dans le taux de prise en charge anténatale : celui-ci varie de 22 à 61 % en fonctions des régions. C'est pour évaluer l'impact d'une standardisation de la prise en charge des extrêmes prématurés, de l'hospitalisation de la mère jusqu'à la naissance, que l'étude interventionnelle Premex a été mise en place dans 280 maternités.

« Son but est de proposer plus fréquemment aux parents une prise en charge de leur futur enfant, précise François Goffinet. Alors qu'actuellement cette décision dépend essentiellement de l'âge gestationnel et de l'avis d'un seul clinicien, dans l'étude Premex, la volonté de prise en charge se fera de façon collégiale par une équipe pluridisciplinaire qui prendra aussi en compte d'autres critères cliniques, comme l'estimation du poids du nourrisson ou encore des signes d'infections par exemple, avant de consulter les parents. » À terme, les chercheurs espèrent améliorer de 50 % le taux de survie sans séquelles sévères des extrêmes prématurés.

Mais naître sans séquelles n'est que le début d'un long parcours pour ces enfants. « Le système immunitaire et les organes des prématurés sont immatures, souligne le pédiatre Gilles Cambonie du CHU de Montpellier. En conséquence,

*certains de ces enfants, en particulier les extrêmes prématurés et ceux qui présentent un petit poids de naissance, sont plus sensibles aux infections, ne peuvent pas respirer sans assistance, ni réguler leur température interne et encore moins se nourrir parce que leur tube digestif est immature et que leur réflexe de succion/déglutition ne s'est pas encore développé. »*

Orphée est passé par là. Mis en couveuse pour maintenir sa température corporelle, il a été intubé pour l'aider à respirer et un cathéter intraveineux a été mis en place pour le nourrir et lui administrer des traitements. Malgré ces soins, ces enfants ne sont pas à l'abri de complications respiratoires et/ou digestives, souvent associées à des infections. Certaines complications engagent même leur pronostic vital comme l'hémorragie cérébrale qui a coûté la vie à Andrea. Quant à son frère jumeau, son état de santé est aujourd'hui stable mais cela n'a pas toujours été le cas. « Orphée

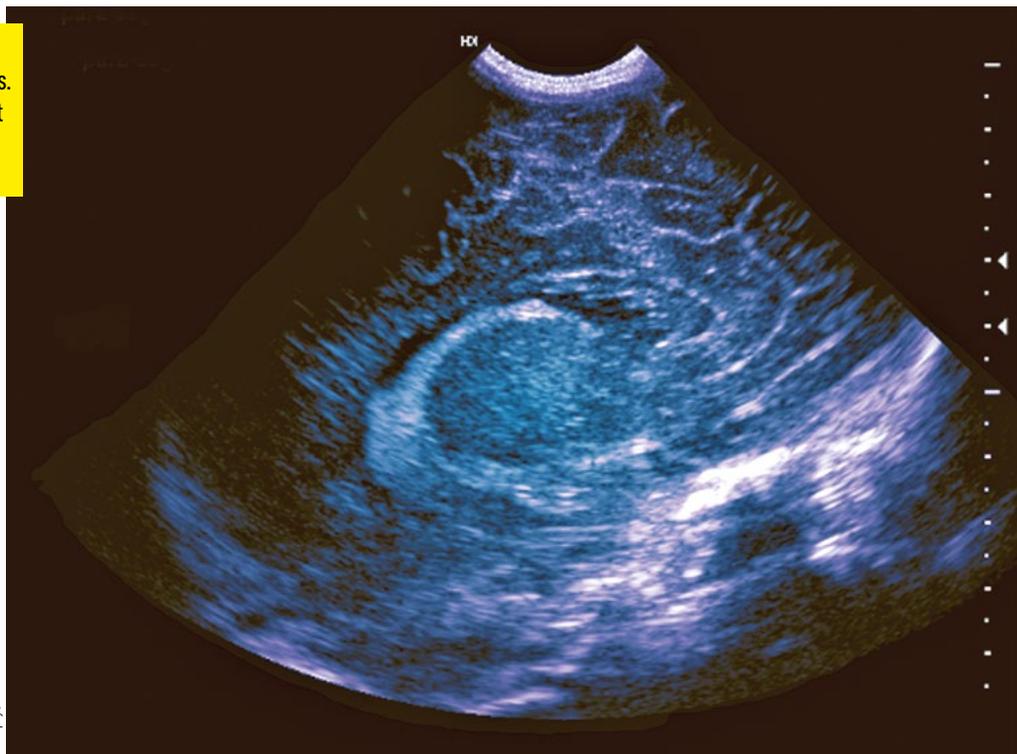
*a eu un parcours difficile au niveau respiratoire, se souvient sa mère Sandra. Quelques jours après avoir été intubé, il a eu une hémorragie broncho-pulmonaire. Ensuite il a été placé sous assistance respiratoire via un masque mais il a dû être réintubé à cause d'une infection. »* Camille ajoute : « Une petite partie de son intestin grêle a aussi été sectionnée à cause d'une perforation intestinale. »

### Des conséquences à long terme

Beaucoup de progrès ont toutefois été réalisés dans la prise en charge de la prématurité et des complications associées. « Nous avons observé une amélioration significative de la survie des grands prématurés entre la mise en place de l'étude Epipage 1 et celle d'Epipage 2 », confirme **Pierre-Yves Ancel**, épidémiologiste périnatal et professeur de santé publique à l'université Paris-Cité qui coordonne ces enquêtes observationnelles. Lancées respectivement en 1997 et en 2011, elles ont

**Caroline Diguisto, Pierre-Yves Ancel :**  
unité 1153 Inserm/NRAE/Université Sorbonne Paris Nord (Paris 13)/Université Paris-Cité

C. Diguisto et al. Arch Dis Child : Fetal Neonatal Ed., novembre 2017 ; doi : 10.1136/archdischild-2016-31232



permis d'étudier les données périnatales et de suivre le développement de milliers d'enfants nés avant 35 semaines en France. « *Les pratiques en obstétrique et en néonatalogie ont évolué avec la diffusion de traitements et de soins dont l'efficacité est prouvée : la corticothérapie anténatale, le développement de la ventilation non invasive ou encore l'administration de surfactant pulmonaire* ❖ pour améliorer le bon fonctionnement des poumons. » Epipage 2 s'est aussi penchée sur le suivi des enfants prématurés à différentes étapes clés de leur croissance. « *À l'aide d'un examen médical et neuropsychologique, nous avons pu évaluer leur développement moteur, sensoriel et cognitif à l'âge de cinq ans et demi, juste avant l'entrée à l'école primaire* », poursuit le chercheur. Résultats : les troubles neurodéveloppementaux sont d'autant plus fréquents que la prématurité est sévère. Ainsi 27 % des enfants nés extrêmes prématurés (19 % pour les grands prémas et 12 % pour les prémas

❖ **Surfactant pulmonaire.** Substance sécrétée dans le poumon qui permet de maintenir les alvéoles pulmonaires ouvertes

❖ **Paralysie cérébrale.** Trouble permanent du mouvement et de la posture causé par des lésions survenues sur le cerveau en développement

**Véronique Pierrat :** unité 1153 Inserm/NRAE/Université Sorbonne Paris Nord (Paris 13)/Université Paris-Cité

📄 V. Pierrat *et al. BMJ*, 28 avril 2021 ; doi : 10.1136/bmj.n741

➔ Tissu de cordon ombilical lavé et stocké avant isolement des cellules souches



© REBSP/Adobe Stock

modérés) présentaient des difficultés de développement sévères ou modérées – des difficultés à marcher, un retard intellectuel important, une mauvaise vue ou encore des problèmes d'audition – pour seulement 5 % des enfants nés à terme. Pour autant, les handicaps sévères comme la paralysie cérébrale ❖, la surdité ou encore la cécité sont beaucoup moins courants qu'auparavant. Mais plus d'un tiers des enfants présentent des difficultés dites

« mineures », quel que soit le degré de prématurité à la naissance. « *Il s'agit de troubles sensoriels, de la communication sociale, de la coordination, de l'attention ou encore du comportement, même si la majorité des enfants vont bien* », rassure la pédiatre néonatalogiste **Véronique Pierrat**, chercheuse Inserm au Cress, qui continue avec l'équipe d'Epipage 2 à suivre ces enfants, 13 ans après le début de l'étude. Ces troubles neurodéveloppementaux

## Le point de vue des parents

**À 23 semaines et 2 jours, Orphée est le plus jeune prématuré à avoir survécu au CHU de Montpellier. Son frère jumeau, Andrea, n'a pas eu cette chance. Leurs parents, Sandra et Camille, racontent.**

En juillet dernier, lorsque Sandra apprend qu'elle attend des jumeaux, elle est loin de s'imaginer que sa grossesse puisse se terminer si précocement. Comme toutes les grossesses gémellaires, celle de Sandra est suivie de près : « *J'ai eu des échographies tous les mois pour contrôler la longueur du col.* » Tout allait bien jusqu'à la fin du mois d'octobre quand Sandra remarque des pertes vaginales. Une nouvelle échographie met en évidence une dilatation du col de l'utérus. « *Nous sommes tombés des nues* », se souvient Camille. À cinq

mois de grossesse Sandra est hospitalisée. Ensuite tout est allé très vite. À 22 semaines, par deux fois, la jeune femme doit descendre en salle d'accouchement. « *Nous étions résignés à dire au revoir à nos enfants* », ajoute Camille. L'équipe médicale décide alors d'administrer des corticoïdes pour améliorer les chances de survie des jumeaux. Attendre qu'ils fassent effet a été une épreuve pour Sandra : « *J'étais prise de fortes contractions mais, la sage-femme qui m'accompagnait m'a permis de tenir jusqu'au lendemain.* » La naissance par voie basse est comme une délivrance. « *D'un côté, nous étions euphoriques de voir nos enfants mais cela marque aussi le début de jours très difficiles, se remémore Camille. Conscients que les statistiques ne sont pas en leur faveur, on s'interroge chaque jour, chaque heure sur ce qui nous attend.* » Et dix jours plus tard, c'est le coup de massue :

Andrea décède. « *C'est atroce à vivre. Mais nous avons été très accompagnés dans le deuil par l'équipe de néonatalogie.* » Pour autant, leur parcours ne s'arrête pas là. Plusieurs complications, notamment une perforation intestinale, affectent l'état de santé d'Orphée. « *On a vécu au jour le jour jusqu'à la reprise de son transit. Cela a été très dur émotionnellement, cela bouscule le couple. Mais Orphée est un petit guerrier et aujourd'hui, il va bien. Le soutien que l'on a reçu de la part de nos proches mais aussi de l'équipe soignante nous a énormément aidé à surmonter ces épreuves. Ils font un peu partie de notre famille maintenant.* » Sandra et Camille vont d'ailleurs bientôt élire domicile juste à côté du service de soins intensifs, dans le secteur de sortie de l'hôpital. Là, ils auront une chambre où ils pourront commencer leur vie familiale à trois. Enfin.

sont causés par des atteintes du système nerveux central lors du développement de l'enfant. « Après leur venue au monde, les prématurés, déjà à risque d'avoir une inflammation dans le contexte de leur naissance, se retrouvent dans un environnement différent et hostile à bien des égards par rapport à leur vie intra-utérine, explique **Pierre Gressens**, directeur de recherche Inserm, professeur honoraire au University College de Londres et attaché dans le service de neurologie pédiatrique de l'hôpital Robert-Debré à Paris. Les soins prodigués (et nécessaires) pour maintenir ces enfants en vie – l'intubation, la ventilation, la pose de cathéters ou encore les prises de sang – entretiennent voire

« Bien que ce soit un défi pour les mères d'enfants prématurés, les bienfaits de l'allaitement maternel sont prouvés, notamment sur le lien mère-enfant »

amplifient cette inflammation dite "périnatale" qui se propage jusqu'au cerveau et participe à la genèse des lésions cérébrales, notamment de la substance blanche<sup>⚡</sup> par laquelle transite l'information nerveuse. » Ce sont ces lésions qui provoquent les troubles neurologiques et du développement à court et long terme. Malheureusement, peu de traitements pharmacologiques ont vraiment fait leurs preuves pour réduire ces atteintes du système nerveux central. « On peut toutefois citer le sulfate de magnésium qui, en traitement anténatal, permet de limiter les troubles de la motricité mais ses effets restent modestes », déclare le chercheur. Plusieurs nouvelles stratégies neuroprotectrices sont néan-

moins à l'étude. « Des effets positifs sur les lésions cérébrales ont été mis en évidence avec l'administration d'hormones comme l'ocytocine mais une des solutions les plus prometteuses à l'heure actuelle est la thérapie cellulaire fondée sur des cellules souches », estime Pierre Gressens. Son équipe coordonne en effet le projet européen Premstem, qui cherche à administrer des cellules souches humaines extraites de cordons ombilicaux pour traiter les lésions cérébrales de bébés prématurés. « Ces cellules souches apportent des molécules, comme des facteurs de croissance, qui, entre autres, stimulent la réparation des cellules cérébrales et réduisent l'inflammation. Le concept a d'ores et déjà été prouvé dans des modèles expérimentaux et nous sommes en lien avec des associations de parents pour monter prochainement des essais cliniques. » Les premiers résultats devraient être disponibles l'année prochaine.

### Au-delà des traitements pharmacologiques

Toutefois d'autres stratégies peuvent aider à limiter les atteintes neurologiques. C'est notamment le cas de l'apport en protéines et en acides aminés dans la première semaine de vie. « Les prématurés ont besoin de beaucoup de protéines pour continuer de construire leur cerveau », précise Jean-Christophe Rozé, professeur de pédiatrie à l'université de Nantes et ancien chef du service de néonatalogie du CHU de la ville. Une étude complémentaire d'Epipage 2 qui s'est intéressée à cet apport quotidien a montré son bénéfice sur la cognition. « À deux ans, les enfants qui ont reçu ce supplément d'acides aminés présentaient moins de lésions de la substance blanche et une meilleure organisation des neurones en faisceau, poursuit le chercheur. Et à cinq ans, ces enfants avaient moins de risque d'avoir un quotient intellectuel (QI) plus faible que la moyenne. » De façon similaire, l'allaitement maternel aide non seulement à la croissance des enfants prématurés mais aussi à leur développement neurologique. « Bien que ce soit un défi

← Après la naissance, le contact peau à peau constitue un moment privilégié pour le bébé et ses parents. Cette pratique a de nombreux bénéfices pour le nouveau-né ainsi que pour les parents.



© Cédric Adame Stock

<sup>⚡</sup>**Substance blanche.** Zone du cerveau constituée d'axones, les prolongements cellulaires des neurones

**Pierre Gressens** : unité 1141Inserm/Université Paris-Cité, Neurodiderot

J. C. Rozé et al. *JAMA Netw Open.*, 30 novembre 2021 ; doi : 10.1001/jamanetworkopen.2021.35452



← En salle d'accouchement, contact peau à peau et première tentative d'allaitement

1993 ont en effet montré des effets positifs même vingt ans plus tard, notamment sur l'absentéisme scolaire et l'hyperactivité de ces adultes nés prématurément. Autour de l'allaitement maternel et du peau à peau, une nouvelle dimension de la prise en charge des enfants prématurés et de leur famille s'est développée en France depuis 30 ans : les soins de développement.

### Zéro séparation

« Cet ensemble de mesures permet de soutenir le développement, notamment cérébral, des bébés prématurés, explique Véronique Pierrat. Son but est de leur offrir un environnement adapté à leurs besoins et à ceux de leur famille. » Le programme de soins de développement le plus connu s'appelle Nidcap (pour *newborn individualized developmental care and assessment program*). « Il s'appuie sur l'observation du nouveau-né pour, à travers son langage corporel, identifier des signes de bien-être ou d'inconfort et adapter, en lien avec ses parents, son environnement afin de limiter son stress associé au bruit, à la lumière, aux odeurs ou encore à la douleur. » Des stratégies comportementales comme le peau à peau sont par ailleurs mises en avant et une place prépondérante est donnée aux parents pendant l'hospitalisation,

« Le peau à peau est un vrai soin, qui permet notamment de réduire la mortalité »

notamment pour l'alimentation et les soins. « Les parents deviennent acteurs de la prise en charge. Ils sont invités à rester le plus possible auprès de leur bébé, pour le soutenir tout au long de son parcours. » C'est l'objectif du « zéro séparation » prôné par de nombreux soignants et des associations de parents comme SOS Préma. « Nous sommes des êtres sociaux : nous avons besoin d'un attachement et d'une proximité physique pour nous épanouir, ajoute Pierre Kuhn. Or, l'hospitalisation est une source de séparation. » C'est dans le but de réduire la médicalisation de la prise en charge que le pédiatre coordonne une expérimentation nationale dans dix centres pour évaluer l'impact médico-économique de l'hospitalisation à domicile des nouveau-nés prématurés de plus de 34 semaines.

pour les mères d'enfants prématurés, les bienfaits de l'allaitement maternel sont prouvés, notamment sur le lien mère-enfant, poursuit la néonatalogue Véronique Pierrat. Et le lait maternel est un véritable médicament : il permet de stimuler le système immunitaire et donc de réduire le risque d'infection. » En cas d'impossibilité pour la mère d'allaiter, du lait de lactariums issus de donneuses pallie ce manque. Le contact « peau à peau » est une autre méthode, aussi appelée « mère kangourou », qui a montré un impact positif sur le développement des enfants prématurés. L'OMS recommande d'ailleurs de la mettre en pratique immédiatement après la naissance, sans passage préalable en couveuse, depuis 2022. L'idée est de placer l'enfant nu en contact prolongé sur la peau d'un de ses parents ou de la personne qui s'en occupe. « Le peau à peau est un vrai soin, qui permet notamment de réduire la mortalité, indique Pierre Kuhn,

chef du service de néonatalogie du CHU de Strasbourg et professeur de pédiatrie à l'université de Strasbourg. C'est aussi une stratégie antalgique sans effets secondaires qui permet de diminuer la douleur associée à des soins comme les prises de sang. » Par ailleurs, le peau à peau favorise le sommeil des bébés prématurés et les aide à réguler leur température corporelle et leur rythme cardiaque. Cette pratique a aussi un impact positif sur leur microbiote intestinal :

selon une étude complémentaire (Epiflore) d'Epipage 2. Et pour les parents, le peau à peau favorise l'attachement, la lactation chez la mère et donc la mise en place de l'allaitement maternel. « Dès le 5<sup>e</sup> jour, les puéricultrices nous ont proposé de faire du peau à peau avec Orphée et Andrea. Ce sont des moments très forts : on se sent proches d'eux et on se les approprie. Et bien que cela ne soit pas toujours facile, notamment au début avec tous leurs tuyaux et leurs fils, cela nous a permis de nous sentir utiles dans cette situation si particulière », ajoute Camille. Des effets à long terme, notamment sur le neurodéveloppement, ont aussi été rapportés. Les travaux de Nathalie Charpak en Colombie sur le suivi de prématurés participant à une étude initiée en

❗ **Microbiote intestinal.** Ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites et champignons – qui vivent dans les intestins

**Pierre Kuhn :** Institut des neurosciences cellulaires et intégratives (CNRS)

📄 J. C. Rozé et al. *JAMA Netw Open.* ; 23 septembre 2020 ; doi : 10.1001/jamanetworkopen.2020.18119

📄 N. Charpak et al. *Pediatrics.* 1<sup>er</sup> janvier 2017 ; doi : 10.1542/peds.2016-2063

📄 sosprema.com

« Cette idée n'est pas nouvelle, Toulouse et Montpellier sont des centres précurseurs en France, mais ce modèle n'est pas très répandu, au contraire des pays scandinaves », poursuit Pierre Kuhn. Lancé en 2023, les premiers résultats de cette expérimentation sont encourageants : « L'allaitement au sein et l'autonomisation alimentaire se mettent en place plus rapidement. L'hospitalisation à domicile diminue par ailleurs le risque infectieux et le stress maternel. Les parents qui ont participé sont très satisfaits. »

Mais une fois à la maison, beaucoup d'enfants nés prématurés ont toujours des besoins spécifiques. « Le suivi de ces enfants nés trop tôt est essentiel pour déceler précocement des difficultés mais aussi pour rassurer les parents sur le développement de leur enfant. Il permet aussi de repérer et d'accompagner les parents qui développent un stress post-traumatique, un syndrome dépressif ou des difficultés d'attachement. Ces troubles sont en effet plus fréquents après une naissance prématurée et une hospitalisation longue. Ils ont un impact certain sur les troubles du neurodéveloppement de l'enfant et ne doivent plus être négligés », insiste Véronique Pierrat. En France, c'est la mission de plusieurs structures mises en place par

« Ceux qui ne croient pas aux miracles ne connaissent pas la réa-néonatal ! »

l'État et les régions : les réseaux de suivi des enfants vulnérables, les centres d'action médico-sociale précoce et ceux de la protection maternelle et infantile (PMI). « Mais ce suivi est souvent limité aux grands prématurés pour cinq années seulement », regrette Pierre-Yves Ancel. Ensuite c'est aux parents de se débrouiller. L'étude Epipage 2 montre d'ailleurs qu'en fonction des régions, de 20 à 40 % des enfants présentant des difficultés sévères et de 35 à 65 % de ceux qui ont des difficultés modérées ne bénéficiaient pas de prise en charge spécifiques à cinq ans et demi. « Il est de plus en plus difficile de trouver des

professionnels – psychomotricien, orthophoniste, pédopsychiatre – pour accompagner les troubles du développement et soutenir les familles », déplore Véronique Pierrat. Les parents sont désarmés, notamment les plus vulnérables. « C'est une double peine pour les personnes issues de milieux défavorisés, qui présentent déjà plus de risque de prématurité et dont les enfants ont tendance à avoir

plus de troubles du développement », ajoute Pierre-Yves Ancel. Par ailleurs, on ne connaît pas encore toutes les conséquences à très long terme de la prématurité. « Tous les organes sont touchés par la prématurité et il est possible que ces enfants nés trop tôt développent des problèmes respiratoires, des troubles de la santé mentale et de la fertilité ou encore des maladies chroniques et métaboliques. »

Cela dit, la situation des enfants prématurés s'est nettement améliorée en France depuis une vingtaine d'années. Les liens étroits développés entre professionnels de la périnatalité et associations de parents ont aussi permis de faire évoluer les regards sur la prise en charge de ces enfants et de leur famille. Mais des pratiques courantes qui ont fait leurs preuves dans des pays où la mortalité infantile est plus faible ne se sont pas encore répandues sur tout le territoire. « Améliorer la prise en charge des enfants prématurés passe aussi par une réorganisation des structures de soin à l'image de la Suède où il y a comparativement moins de maternités mais où celles-ci sont plus sûres, à la fois pour la mère et l'enfant, insiste Jean-Christophe Rozé. Il faudrait par ailleurs adapter les effectifs de soignants à la charge en soins. » Il existe aussi des freins architecturaux, notamment pour la mise en place des soins de développement dont les bénéfices sur la survie et la diminution du risque de complications sont prouvées. « Bien que nous essayions de faire du zéro séparation et d'ouvrir le service 24h/24, les conditions d'accueil ne sont pas optimales, concède le pédiatre Gilles Cambonie. Les chambres sont exigües et ne respectent pas l'intimité des parents. » Malgré cela, Camille et Sandra restent émus de l'élan d'humanité dont ils ont bénéficié à la fois dans le service de grossesse difficile et dans celui de pédiatrie. Et surpris des prouesses de la science. « C'est incroyable ce que fait la médecine ! », déclare Camille. Pour conclure, Sandra tient à citer le dicton de l'association de soutien aux parents de prématurés A Bras Cadabra : « Ceux qui ne croient pas aux miracles ne connaissent pas la réa-néonatal ! » ■

⬇ Les récentes recherches mettent en avant les retentissements des difficultés posturales et motrices dans le cadre de la prématurité et invitent à la prise en charge précoce pour la prévention de troubles à moyen et long terme.



#### En savoir plus :

Société française de néonatalogie : [societe-francaise-neonatalogie.com](https://www.societe-francaise-neonatalogie.com)

Enquête nationale périnatale : [enp.inserm.fr](https://www.enp.inserm.fr)

PremStem : [premstem.eu](https://www.premstem.eu)

Association A Bras Cadabra : [abrascadabra.fr](https://www.abrascadabra.fr)

## NEUROSCIENCES

UNE SIESTE  
CRÉATIVE

On vante souvent les vertus d'une sieste en début d'après-midi. Mais connaissez-vous celles de la micro-sieste ? Une divagation de quelques dizaines de secondes seulement, à mi-chemin entre éveil et sommeil, aurait la capacité de booster la créativité. C'est ce que tente de démontrer l'équipe Inserm de **Delphine Oudiette** à l'Institut du cerveau, à Paris. Comment ? En demandant à des volontaires de se prêter à un jeu plutôt inhabituel. Tout d'abord, tenter de résoudre une énigme. Puis se reposer une vingtaine de minutes (s'endormir est permis). Ensuite, tenter à nouveau de résoudre l'énigme. Résultat ? Les participants s'étant assoupis seraient plus susceptibles de trouver la bonne réponse que ceux restés éveillés... Ce qui suggère que la transition vers le sommeil permettrait d'accéder à un moment « eureka ! ». Que se passe-t-il dans le cerveau pendant ces quelques secondes cruciales ? Est-ce que la mémoire se réorganise lors de la phase d'endormissement ? Allons discrètement assister à une expérience pour le moins... soporifique.



**La volontaire du jour, c'est Chloé, étudiante de 20 ans [au centre].**

Le doctorant en charge de l'expérience, Nicolas Decat, et sa collègue en stage, Ilona Scellier-Dekens, lui installent un casque électroencéphalogramme avec 64 électrodes.



**Les électrodes mesurent l'activité électrique cérébrale et donnent des indications précieuses sur les zones activées dans le cerveau.**

Un gel conducteur est appliqué avec une seringue pour faciliter le passage de l'activité cérébrale du cuir chevelu vers les électrodes, qui captent ces signaux.

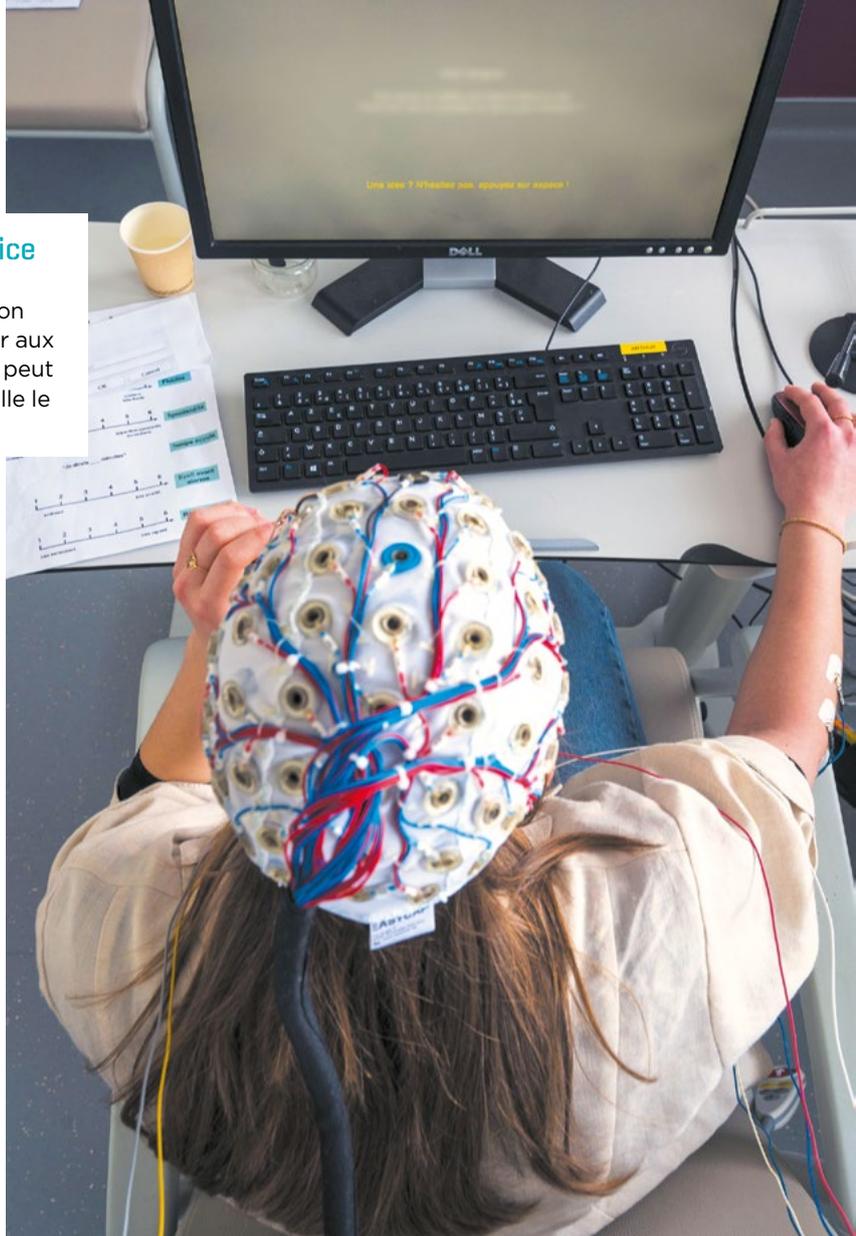
**Pour Chloé, le premier exercice consiste à répondre à une énigme sur ordinateur** (que l'on doit flouter pour ne pas la dévoiler aux futurs volontaires de l'étude). Elle peut proposer autant de réponses qu'elle le souhaite.



**La seconde partie de l'expérience est étonnante : tout ce que Chloé doit faire, c'est... se détendre !**

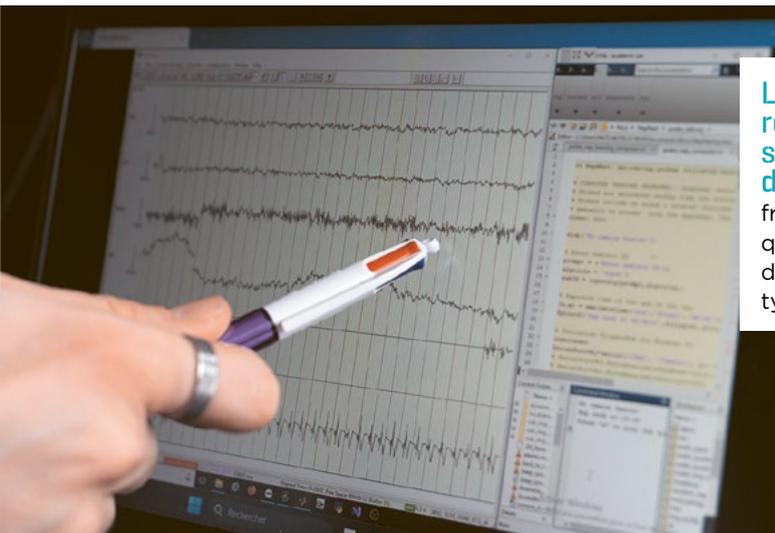
Pendant une vingtaine de minutes, elle peut fermer les yeux, et même s'endormir si elle le souhaite. Avec une bouteille tenue du bout des doigts...

**Il s'agit d'une astuce utilisée par les chercheurs : si Chloé commence à s'endormir, ses muscles se relâcheront, et la bouteille tombera au sol.** Le bruit de l'impact réveillera la volontaire assoupie pendant quelques secondes. Le but : éviter qu'elle ne sombre dans un sommeil profond, car c'est la phase d'endormissement qui est étudiée.





**Pendant ce temps-là, depuis la salle de contrôle, Nicolas Decat surveille si la volontaire s'endort** grâce aux signaux cérébraux de l'écran de droite, et vérifie si la bouteille tombe sur l'écran de gauche.



**La courbe au-dessus du stylo représente l'activité cérébrale située à l'arrière du cerveau de la volontaire.** On voit que la fréquence de l'oscillation diminue, ce qui signifie que l'activité électrique de cette zone ralentit : une courbe typique de l'endormissement.

Les chercheurs espèrent inclure cent volontaires au total, et comprendre comment un sommeil de quelques secondes peut réorganiser la mémoire sémantique (celle du langage notamment) et permettre de trouver la solution à un problème. ■



**L'expérience est terminée.** Chloé a trouvé la réponse à l'énigme, sans s'être endormie !

## CANCERS

# Bientôt un vaccin !

**Adapter et concevoir des vaccins et des thérapies cellulaires pour lutter contre les cancers, c'est l'objectif que s'est fixé la startup ErVaccine Technologies, devenue ErVimmune, née d'une équipe du Centre de recherche en cancérologie de Lyon. L'entrée en essai clinique d'un premier vaccin contre des cancers du sein est prévue dès cette année.**

**S**elon l'Organisation mondiale de la santé, 3,5 à 5 millions de vies humaines sont épargnées chaque année grâce à un acte simple de prévention : la vaccination. Ayant sauvé plus de personnes que toute autre invention médicale développée à ce jour, les vaccins sont devenus un élément clé des soins. Aujourd'hui, ils protègent contre plus d'une vingtaine de pathogènes infectieux. De nombreuses équipes de recherche travaillent à étendre cette couverture vaccinale à d'autres virus et bactéries, mais aussi à de nouvelles maladies, et notamment certains cancers.

Les vaccins fonctionnent en stimulant notre système immunitaire. Ils lui apprennent à reconnaître des parties du pathogène (antigènes) et à produire rapidement des anticorps ou des lymphocytes T, des globules blancs capables d'éliminer les organismes étrangers en cas d'exposition. Jusqu'à récemment, les vaccins ciblaient les microbes invasifs, mais ils pourraient être adaptés à identifier et à combattre d'autres éléments anormaux dans le corps, et notamment des cellules tumorales.

Pour cela, **Stéphane Depil**, médecin onc-hématologue au centre Léon-Bérard et chercheur au Centre de recherche en cancérologie de Lyon, et son équipe sont partis à la recherche de marqueurs spécifiques que le système immunitaire peut apprendre à reconnaître. « *J'ai souhaité travailler sur des*



ErVimmune est spécialisée dans le développement de vaccins thérapeutiques de nouvelle génération.

*cibles qui ne sont pas liées à des mutations génétiques associées aux tumeurs, pour développer une nouvelle approche immunothérapeutique efficace contre les cancers faiblement mutés, bien souvent résistants à certains traitements proposés en clinique* », explique le médecin-chercheur. Après plus de 10 ans passés dans l'industrie pharmaceutique et les sociétés de biotechnologie, Stéphane Depil crée son propre groupe de recherche pour identifier de nouveaux antigènes tumoraux « non conventionnels ». Fort des connaissances acquises, il crée la société de biotechnologie française ErVaccine Technologies en 2019. Devenue ErVimmune, la start-up développe des vaccins thérapeutiques de nouvelle génération et des immunothérapies cellulaires qui ciblent les marqueurs tumoraux identifiés et combattent les cancers.

### Cibler des fragments de virus

Les cibles tumorales, Stéphane Depil les trouvent sous forme de virus fossiles inactivés. Connus sous le nom de rétrovirus endogènes, ces virus sont des vestiges d'infections passées, devenus non infectieuses, et partie intégrante de notre génome humain. Ils existent silencieusement sous forme de séquence d'ADN dans toutes les cellules, représentant jusqu'à 8 % de notre patrimoine génétique. Mais Stéphane Depil démontre qu'ils s'expriment de manière aberrante dans les cellules tumorales.

Les rétrovirus endogènes, sous contrôle strict, sont peu ou pas exprimés dans les cellules normales. En revanche, des dérégulations inhérentes aux cellules tumorales déstabilisent ce système de surveillance. Alors qu'elles ne le sont pas habituellement, les séquences de ces virus fossiles sont utilisées et traduites par les cellules tumorales, ce qui donne lieu à la présence de protéines ou antigènes caractéristiques à leur surface.

Les travaux de Stéphane Depil montrent notamment que ces antigènes, en plus d'être surexprimés au niveau des cellules tumorales, sont particulièrement aptes à provoquer une réaction immunitaire, de par leur nature virale. Ils sont capables d'engendrer des réponses immunitaires de haute qualité, avec notamment la production de lymphocytes T. Les globules blancs ainsi générés sont donc capables de reconnaître les cellules tumorales mais aussi de les tuer, tout en épargnant les cellules normales. L'arme parfaite !

### Des vaccins contre les antigènes tumoraux

Chez les patients, une réponse immunitaire contre ces antigènes tumoraux existe naturellement mais elle est faible. « *L'idée était d'utiliser et d'amplifier cette réaction immunitaire préexistante, ou de l'induire, avec un vaccin qui exploite les défenses naturelles du corps pour lutter contre le cancer* », explique Stéphane Depil. Aujourd'hui, la start-up

ErVimmune a développé à partir de cette découverte une plateforme technologique unique de vaccination thérapeutique, potentiellement universelle.

Une levée de fonds de 4,5 millions d'euros a permis de financer un portefeuille de projets thérapeutiques. Les programmes précliniques les plus avancés ciblent avec un vaccin à vecteur viral le cancer du sein dit triple négatif, particulièrement agressif et résistant aux thérapies habituellement proposées pour la prise en charge des tumeurs mammaires. Après des essais concluants chez la souris, le vaccin est prêt à être testé chez l'humain. « *Nous préparons une importante levée de fonds afin de démarrer les essais cliniques, assure le médecin. En attendant, les découvertes de l'équipe de recherche continuent de nourrir la start-up avec de nouvelles idées, cibles ou même approches.* » D'autres indications sont d'ores et déjà envisagées, notamment pour le cancer de l'ovaire, les sarcomes et les leucémies.

Les chercheurs développent également des thérapies cellulaires qui, au lieu de stimuler et d'amplifier l'immunité, introduisent directement des millions de lymphocytes T modifiés pour cibler la tumeur. Complémentaire au vaccin, qui pourrait avoir un objectif à long terme, la thérapie cellulaire, à l'action immunitaire du patient, parfois affaibli, et permet de cibler des tumeurs à des stades plus avancés. « *Pour lutter contre des cancers particulièrement résistants, et pour lesquels le besoin médical insatisfait reste majeur, les deux thérapies pourraient à terme être utilisées en association,* précise Stéphane Depil.



↑ L'équipe de la start-up ErVimmune

© Inserm/François Guinet

*Nous mettons aujourd'hui tout en place pour confirmer l'immense potentiel de notre technologie avant-gardiste.* » En attendant, un vaccin anticancer imaginé, développé et produit en France placerait le pays à la pointe de l'innovation et de la lutte contre le cancer.

**Mia Rozenbaum**

🔴 **Sarcome.** Groupe de tumeurs cancéreuses qui se développent à partir de cellules issues du tissu de soutien de l'organisme

📄 V. Alcazer *et al.* *Am J Hematol.*, septembre 2022 ; doi : 10.1002/ajh.26647

📄 M. Mallet *et al.* *Eur J Cancer.*, août 2022 ; doi : 10.1016/j.ejca.2022.05.008

📄 P. Bonaventura *et al.* *Sci Adv.* 28 janvier 2022 ; doi : 10.1126/sciadv.abj3671

**RETOUR SUR...**

**CardioRenal, premières utilisations**

La start-up CardioRenal nous annonçait, en mars 2023, le succès de son premier essai clinique\*. En attente de marquage CE, elle a intégré un programme expéditif pour l'autorisation des dispositifs médicaux de la Food and Drug Administration des États-Unis. La démarche a propulsé l'autotest Tenor, qui mesure le taux de potassium dans une goutte de sang, sur le devant de la scène aux États-Unis et permis le développement de l'appareil connecté. Les premiers patients atteints d'insuffisance rénale ou cardiaque ont pu bénéficier de ce dispositif unique au monde, qui représente une avancée majeure dans leur traitement. La commercialisation, imminente, va démarrer dans le Moyen-Orient et dans les pays nordiques cette année, puis aux États-Unis en 2025. En France, il faudra patienter jusqu'en 2026. Objectif : 20 000 patients équipés d'ici 2028.

\*voir Magazine de l'Inserm n° 56, Entreprendre « Insuffisance rénale. Suivre son potassium pour un traitement optimisé », p. 40-41



← Thibault Richard, ingénieur R&D, et Stéphane Depil, fondateur et président d'ErVimmune

© Inserm/François Guinet

# Substances psychédéliques

## Une révolution pour traiter la dépression ?

*LSD, psilocybine, ayahuasca... ces substances psychédéliques, synthétiques ou extraites de végétaux, sont interdites à la consommation. En cause : leurs effets psychoactifs qui peuvent entraîner des hallucinations, une perte de la notion du temps et de l'espace ou de repères par rapport à son corps et à son environnement. Mais derrière ces manifestations potentiellement inquiétantes se cachent des effets thérapeutiques contre certaines maladies psychiatriques en cas d'administration dans des conditions très contrôlées, à l'hôpital avec un accompagnement psychologique. Plusieurs essais cliniques passés ou en cours montrent un bénéfice de ces substances contre l'addiction à l'alcool, le syndrome de stress post-traumatique ou encore la dépression. Dans cette dernière indication notamment, les besoins thérapeutiques sont énormes. Environ une personne sur cinq y est confrontée au cours de sa vie et près d'un tiers des patients ne répond pas complètement voire pas du tout aux antidépresseurs conventionnels. Alors, ces substances marquent-elles l'entrée dans une nouvelle ère thérapeutique ? Seront-elles acceptées par les patients et les soignants ? Trois spécialistes nous livrent leur point de vue.*

Propos recueillis par Aude Rambaud

**David Dupuis**

anthropologue à l'Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (unité 997 Inserm/CNRS)



© Coll. privée

**OUI**

**Après avoir été longtemps diabolisés, les psychédéliques reviennent sur le devant de la scène médicale.**

À partir des années 1960, ces substances ont fait l'objet d'un discours stigmatisant appuyé sur une panique morale qui a conduit à leur interdiction à l'échelle internationale en 1971 dans le cadre d'une convention rédigée sous l'égide des Nations unies. Cette décision a mis un coup d'arrêt à la recherche, mais leur usage a toutefois continué à se diffuser, notamment dans les milieux hippies puis ceux de la musique électronique. Ces pratiques, devenues illégales, ont dès lors été associées à la toxicomanie, même si les psychédéliques sont connus pour être dénués de propriétés addictives. Puis, l'émergence à partir des années 1990 du « tourisme chamanique » impliquant l'usage de psychédéliques en Amérique latine a constitué une nouvelle étape de la diffusion de ces substances chez les Occidentaux, alors même que certains États, dont la France, ont qualifié cette pratique de « dérive sectaire ». Au cours de cette période, les États-Unis, le Royaume-Uni ou encore la Suisse ont, pour leur part, repris les recherches cliniques sur ces substances dans différentes indications\*. **Les résultats obtenus, très encourageants, modifient rapidement le regard des professionnels de santé comme on peut l'observer dans les congrès français de psychiatrie qui dédie désormais de nombreuses interventions aux psychédéliques.** Alors que nombre d'observateurs estiment que ces substances constituent la prochaine génération de traitements en santé mentale, la France s'attache désormais à rattraper son retard en débutant des essais cliniques dédiés. Un véritable intérêt est en train d'émerger en raison des besoins importants de nouveaux traitements psychiatriques, même si les défis politiques, économiques, éthiques et cliniques de la médicalisation des psychédéliques restent nombreux.

\*Voir le magazine de l'Inserm n°59, *Blac-notes* « Exposition.Visions chamaniques » p.48

### Alain Gardier

professeur de pharmacologie à l'université Paris-Saclay et co-directeur de l'équipe Moods (unité 1018 Inserm/Université Paris-Saclay, CESP)



© Coll. privée

### Lucie Berkovitch

psychiatre et chercheuse en neurosciences à l'hôpital Sainte-Anne, rattachée à l'unité Neuroimagerie cognitive (unité 992 Inserm/CEA/Université Paris-Saclay)



© Stan Godlewski

## OUI MAIS...

**Il y a un retour en force de la recherche sur les effets potentiellement thérapeutiques des psychédéliques dans les troubles dépressifs caractérisés.** Après la mise en

évidence entre 2000 et 2010 de l'effet antidépresseur de la kétamine déjà utilisée en anesthésie et en analgésie, des travaux récents ont souligné l'efficacité antidépressive rapide de la psilocybine. Cependant, son utilisation en clinique doit passer par une meilleure compréhension de son mécanisme d'action porté par l'activation d'un des récepteurs de la sérotonine.

**Les hallucinations et distorsions du réel favorisent-elles l'effet thérapeutique ou sont-elles au contraire gênantes ? Quel est l'effet sur les connexions neuronales et entre régions cérébrales ? La réponse à ces questions précisera le mode d'administration chez les patients résistants aux antidépresseurs conventionnels.**

En attendant, l'induction d'effets de type paranoïa, euphorie, ou anxiété, une à quatre heures après l'administration, nécessite de prendre ce traitement dans un cadre non anxiogène avec un accompagnement psychothérapeutique systématique pour les canaliser. Cela nécessitera une organisation particulière des services hospitaliers et la formation des soignants qui pourraient freiner leur utilisation en routine. En outre, il ne s'agit pas de produits miracles. On s'attend à ce que les psychédéliques ne soulagent qu'une fraction de patients déprimés. Il va falloir identifier les sous-groupes de malades éligibles, peut-être en fonction de comorbidités : dépression plus anxiété ou obésité, neuro-inflammation ou cancer... Enfin, il y a d'autres pistes intéressantes pour la dépression résistante : la stimulation du nerf vague<sup>⇨</sup> ou encore la stimulation cérébrale profonde<sup>⇨</sup> ou magnétique transcrânienne<sup>⇨</sup> pour lesquelles les hôpitaux sont en train de s'équiper.

<sup>⇨</sup>**Nerf vague.** Nerf crânien se prolongeant jusqu'à l'abdomen

<sup>⇨</sup>**Stimulation cérébrale profonde.** Stimulation électrique de structures profondes du cerveau par des électrodes implantées

<sup>⇨</sup>**Stimulation magnétique transcrânienne.** Stimulation neuronale provoquée par un champ magnétique appliqué à la surface du crâne

<sup>⇨</sup> T. Mai Loan Nguyen et al. *Neuropharmacology*, 1<sup>er</sup> mars 2023 ; doi : 10.1016/j.neuropharm.2022.109357

## OUI

**Les recherches sur les psychédéliques s'accroissent depuis une quinzaine d'années.** Il y a de plus en plus d'études qui

évaluent le rapport bénéfice/risque avec des publications dans de très grandes revues de médecine. Et ces travaux sont désormais contrôlés, comparant la molécule active à un placebo ou différentes doses de produit entre elles, toujours en association avec une psychothérapie. Ils concernent aujourd'hui essentiellement la psilocybine avec une première étude dans la dépression datant de 2016 qui a montré une efficacité immédiate chez une majorité de patients. Cette amélioration survient dès la première prise et persiste généralement pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Certains patients semblent même entrer durablement en rémission avec les quelques années de recul dont on dispose. Cela contraste avec les antidépresseurs classiques dont le délai d'action est de quatre à six semaines et qu'il faut prendre tous les jours pour qu'ils soient efficaces. **Enfin, d'après l'ensemble des données disponibles sur la psilocybine, on observe une disparition des symptômes chez 30 à 70 % des sujets en dépression, notamment résistante, ce qui est considérable dans cette population.**

Toutefois, ces résultats doivent être confirmés par des études à plus grande échelle et comparés aux alternatives thérapeutiques comme les antidépresseurs classiques ou la stimulation cérébrale par exemple. Nous travaillons activement à la mise en place d'études dans la dépression à l'hôpital Sainte-Anne à Paris, mais ce n'est pas simple ! Il faut pouvoir obtenir des produits dont la formule est stable et vérifiée et franchir de nombreuses étapes administratives. Nous espérons que les essais pourront démarrer dans les mois à venir. Et il est probable que dans quelques années, ces molécules feront partie des options thérapeutiques proposées à l'hôpital.

<sup>⇨</sup> F. Moujaes et al. *Biol Psychiatry*, 15 juin 2023 ; doi : 10.1016/j.biopsych.2022.10.021

<sup>⇨</sup> L. Berkovitch et al. *L'Encéphale*, août 2021 ; doi : 10.1016/j.encep.2020.12.002

## ÉCORESPONSABILITÉ

# Des outils au service de la communauté des chercheurs

**Mieux comprendre et réduire l'impact des activités de recherche sur l'environnement, en particulier sur le climat : tel est l'objectif du collectif Labos 1point5, qui regroupe des membres du monde académique, de toutes disciplines et sur l'ensemble du territoire. De plus en plus de structures Inserm s'emparent des outils qu'il propose, à l'instar du Laboratoire de traitement de l'information médicale (LaTIM) à Brest. Retour d'expérience... et projets tous azimuts.**

« Des outils conçus par des scientifiques, pour les scientifiques » : voilà comment le Brestois Mathieu Le Stum, responsable administratif et financier et aide au pilotage opérationnel du LaTIM, évoque d'emblée Labos 1point5. Dimitris Visvikis, directeur de l'unité, a eu

le nez creux en lui proposant d'entamer une réflexion sur l'impact environnemental du laboratoire : « J'étais particulièrement sensible à cette question, sans pour autant être militant. Par ma culture scientifique, je cherchais des outils rigoureux pour d'abord mieux connaître puis tenter de réduire l'impact de nos recherches. »

## Carbone : cap sur le bilan

Le LaTIM s'est appuyé, en 2022, sur l'outil mis à disposition gratuitement par le collectif Labo1.5 sur son site Internet : GES 1point5. Ce dernier permet de calculer l'empreinte carbone et de construire le bilan gaz à effet de serre d'un laboratoire. L'outil distingue l'empreinte carbone des bâtiments, des déplacements (professionnels et domicile-travail), du matériel informatique du labo – hors consommation électrique (PC, écrans, portables, serveurs...) – et enfin celle associée à l'achat de biens et services non comptabilisés dans les trois catégories ci-dessus. Un travail de recueil qui peut sembler fastidieux mais qui permet *a minima* d'obtenir les bons ordres de grandeur d'émission carbone et de dégager des pistes d'amélioration. « Il est vrai que le premier bilan a été long à effectuer. Une des difficultés, par exemple, est la question des tutelles multiples, qui rend parfois le recueil des données et les calculs complexes. Néanmoins, une fois que l'on connaît le type de données à collecter, cela allège le travail pour la fois suivante. Le bilan 2023 devrait être beaucoup plus rapide à faire ! », s'amuse Mathieu Le Stum.

## Du constat à l'action

Une fois le bilan établi, il a été présenté en conseil de laboratoire. « Seule l'implication collective peut faire changer les choses », explique Mathieu Le Stum. L'« encapaci-

tion » est en effet une pierre angulaire du processus de transition. Il s'agit de mettre les personnes « en capacité » de comprendre les enjeux et le contexte de la transition écologique et d'agir grâce à cette connaissance, tout en maintenant un haut niveau de recherche. Au LaTIM, cela s'est traduit par la création de groupes de travail thématiques. « Le point faible de notre laboratoire, par sa situation géographique et la nature même de ses activités (essentiellement numériques), est, sans surprise, le poste des déplacements. » Un premier groupe de réflexion sur la limitation de l'usage de la voiture pour les trajets domicile-travail, en s'inspirant de l'université de Bretagne-Occidentale, qui a mis en place une prime à la mobilité pour les cyclistes et des parkings à vélos. Et en participant également à des défis initiés au niveau de la métropole de Brest, visant, sur la base du volontariat, à comparer les kilomètres parcourus entre employeurs locaux. Pour les trajets plus longs, les chercheurs seront incités à prendre le train le plus possible et, pourquoi pas, à privilégier les déplacements des collègues en début de carrière qui ont plus besoin de faire connaître leur travail. Autre piste : comptabiliser les trajets de train comme temps de travail.

Un autre groupe de travail s'est intéressé aux achats, deuxième poste d'émissions de gaz à effet de serre du laboratoire. « Pour en diminuer l'impact, il faut acheter moins et mieux. Si cela semble évident, ce n'est pas si simple à mettre en œuvre », indique Mathieu Le Stum. Le groupe de travail dédié devrait faire rapidement des propositions d'achats mutualisés et plus responsables. « L'exemple du LaTIM montre à quel point le calcul du bilan carbone peut être le déclencheur d'engagements et d'une politique plus vertueuse écologiquement, conclut Matthieu Thépin, chargé de missions au sein de la cellule Transition écologique et sociétale de l'Inserm. J'espère, avec tous ces exemples, que de plus en plus de laboratoires suivront, comme le montrent les plus de 150 volontaires engagés qui ont rejoint le réseau Transition écologique et sociétale de l'Institut pour mutualiser les idées et avancer ensemble. »

Marie-Charlotte Ferran

En savoir plus :

[labos1point5.org](http://labos1point5.org)

[brest.challenge-velo.bzh](http://brest.challenge-velo.bzh)



© Pressmaster / Adobe Stock

## Alimentation

### INRAE et l'Inserm pilotent un programme de recherche

Le programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) Systèmes alimentaires, microbiome et santé (SAMS) a été confié à l'Inserm et à l'INRAE. Il doit éclairer les politiques publiques et les filières alimentaires tout en anticipant l'alimentation de demain. Pilier de la stratégie d'accélération Alimentation durable et favorable à la santé de France 2030, il est doté d'une enveloppe de 58 millions d'euros sur 7 ans. L'une de ses clés sera de mieux comprendre le rôle

joué par les facteurs environnementaux dans l'altération du microbiote et l'évolution des microbiomes (une communauté de différents micro-organismes qui occupe un environnement particulier). Objectif : définir les pistes d'action pour préserver et restaurer la santé, grâce à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les maladies chroniques à travers le tryptique environnement-microbiomes-santé.

**En savoir plus :**  
[anr.fr](http://anr.fr)



© D.Vineck/Alamy Stock

## ASSOCIATION

### 4A de l'Inserm

### 4A - Inserm

Association des Anciens, Alumni et Amis de l'Inserm

L'Association des anciens, alumni et amis de l'Inserm (4A de l'Inserm) vient d'être créée. Son but ? Maintenir un lien entre les personnels actifs impliqués dans la recherche médicale, les amis et agents retraités de l'Institut mais aussi contribuer à une réflexion commune sur les divers problèmes de santé, promouvoir un dialogue entre scientifiques, professionnels de santé et membres de la société civile (associations d'usagers, de patients...) pour une science citoyenne, et enfin rendre accessibles les travaux scientifiques de la recherche médicale pour en favoriser une large diffusion.

**Rejoindre les 4A et en savoir plus :**  
<https://www.helloasso.com/associations/association-des-anciens-alumni-et-amis-de-l-inserm>

## MÉDIA

### Votre magazine à la radio



↑ Agnès Linglart, Natacha Triou, Guillaume Canaud et Yann Cornillier

© Inserm/Tatiana Marotta

Le saviez-vous ? À chaque parution du Magazine de l'Inserm, France Culture consacre son émission La Science, CQFD au thème du Grand angle. La dernière a ainsi porté sur les maladies rares. La journaliste Natacha Triou et Yann Cornillier, rédacteur en chef du magazine, ont reçu Agnès Linglart, pédiatre et chercheuse spécialisée dans les maladies rares (unité 1185 Inserm/Paris-Saclay), et Guillaume Canaud, néphrologue et chercheur à de l'Institut Necker - Enfants malades.

Réécouter l'émission « Maladies rares, rendez-vous en thérapies inconnues »

[radiofrance.fr](http://radiofrance.fr)

## Recherche clinique

### Des notices simplifiées

Trop souvent, les notices d'information proposées dans le cadre de recherches cliniques se réduisent à des documents réglementaires difficilement compréhensibles. Pourtant, les personnes concernées doivent avoir accès à une information transparente et loyale. Ces considérations ont motivé la création d'un groupe de travail pluridisciplinaire, piloté par le Collège des relecteurs de l'Inserm, associant les acteurs impliqués dans l'élaboration, l'évaluation et l'utilisation de ces notices d'information. Un ensemble de textes, pictogrammes et illustrations, adaptés aux personnes concernées, validés par tous les acteurs

(chercheurs, participants et évaluateurs de la recherche) et facilement utilisables via une application, a été créé. L'outil sera prochainement mis à disposition de la communauté.

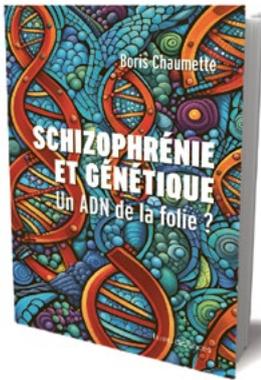
**En savoir plus :**  
[college.relecteurs@inserm.fr](http://college.relecteurs@inserm.fr)



© Flore Avram

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

## LIVRE SCHIZOPHRÉNIE ET GÉNÉTIQUE. UN ADN DE LA FOLIE ?



janvier 2024, HumenSciences,  
216 p., 18 €

**Le psychiatre Boris Chaumette publie *Schizophrénie et génétique. Un ADN de la folie ?* Chercheur à l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris, il fait le point sur les dernières découvertes en génétique psychiatrique, qui aident à comprendre les origines de la schizophrénie pour mieux soigner les patients mais aussi informer leur entourage, un processus indispensable à la déstigmatisation.**



© Vincent Gossigny

**Boris  
Chaumette**

unité 1266 Inserm/Université  
Paris-Cité/Institut de psychiatrie  
et de neurosciences de Paris

### Comment définir la schizophrénie, souvent confondue avec d'autres troubles mentaux ?

**Boris Chaumette :** Ce trouble, qui touche plus de 600 000 personnes en France, est associé à trois types de symptômes : hallucinations (perception de choses qui n'existent pas) et/ou délire (croyance dans des choses fausses) ; ralentissement psychique, repli, difficulté à prendre soin de soi et à planifier des actions ; et enfin désorganisation (penser une chose et faire l'inverse ou penser deux choses contradictoires). Le diagnostic est prononcé quand au moins deux de ces trois types de symptômes durent depuis plus de six mois. Mais il reste clinique, faute de biomarqueur. La schizophrénie recouvre donc une grande hétérogénéité de patients.

### Quelles sont ses causes ?

**B. C. :** La schizophrénie est aussi génétique que l'autisme, et son héritabilité, de 80%, est supérieure à celle de très nombreuses

pathologies. Mais c'est une maladie multifactorielle. Certaines formes sont dues à la mutation d'un gène précis, d'autres plutôt liées à l'environnement. Et d'autres encore résultent d'une interaction : une altération du code génétique survenue *in utero* s'exprimera ou non, lors des bouleversements liés à l'adolescence, en fonction de la rencontre avec des événements stressants ou de la consommation de cannabis.

### Qu'apportent ces connaissances génétiques ?

**B. C. :** Le plan France médecine génomique 2025, programme unique au monde, porté par l'Inserm, qui couple recherche et soin, permet le séquençage de l'ensemble de l'ADN pour certaines formes de schizophrénie (par exemple en cas de troubles du neurodéveloppement ou de résistance aux traitements). Nous avons ainsi identifié des origines génétiques pour un quart à un tiers des patients qui souffrent de schizophrénie. Cette annonce déculpabilise patients et familles. Certains décident même de s'engager dans une démarche de recherche participative pour continuer à faire progresser la science. Grâce au conseil génétique, les fratries sont rassurées de découvrir que les risques de transmission sont en général assez faibles.

### Et d'un point de vue médicamenteux ?

**B. C. :** Nous avons pu repositionner des molécules comme le topiramate, un antiépileptique, pour cibler de nouvelles voies biologiques dans certaines formes génétiques. Et les essais cliniques pour l'autisme qui s'appuient sur la

thérapie génique ou les ARN antisens donnent l'espoir de trouver dans le futur des traitements similaires contre la schizophrénie, même si la prudence reste de rigueur, notamment face à d'éventuels effets secondaires. La recherche avance vite, mais il faut des dizaines d'années pour mettre un médicament sur le marché.

### Y a-t-il d'autres freins à l'utilisation de la génétique psychiatrique dans le soin ?

**B. C. :** Les procédures qui encadrent le séquençage sont complexes et nous manquons de médecins formés à sa mise en œuvre et à l'utilisation des résultats. Nous sommes aussi limités dans nos connaissances sur certains types de variants, les séquences répétées, et ne savons pas lire les parties entre les gènes. Enfin, de nouvelles questions éthiques se posent : faut-il interrompre une grossesse si le futur enfant est susceptible de développer une schizophrénie ? Doit-on annoncer le risque d'une autre maladie découvert lors d'un séquençage ? La génétique psychiatrique ouvre des perspectives fascinantes pour les prochaines années, à condition de s'y préparer.

**Propos recueillis par Annie Metais**

🔗 **Biomarqueur.** Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution in vivo d'une maladie ou d'un processus

🔗 **Plan France médecine génomique 2025.** Projet piloté par l'Inserm pour mutualiser la collecte, le stockage, l'analyse et l'appariement des données de onze de ses grandes cohortes

🔗 **Séquençage.** Technique qui permet de déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné

🔗 **ARN antisens.** Petite molécule d'ARN qui « se colle » à certaines séquences de l'ARN issu d'un gène et empêche leur lecture par la machinerie cellulaire

## FESTIVAL

## INSCIENCE 2024

Pour cette édition du festival de la santé et de la culture scientifique 100 % Inserm, retrouvez des podcasts, des jeux de réalité virtuelle, des expositions, des rencontres avec des chercheuses et des chercheurs... La bande dessinée sera à l'honneur cette année avec de nouveaux volumes des albums *InScience : cultive ta santé avec l'Inserm !* et *Elles sont l'Inserm*. InScience sera partenaire du vulgarisateur Tanguy Leroux, pharmacien biologiste et vidéaste qui, dans ses vidéos rigoureuses mais ludiques, contribue à susciter des vocations et à rendre la science accessible au plus grand nombre. À noter cette année à Paris, deux événements auront lieu au Dernier bar avant la fin du monde : le 28 mai, une rencontre intitulée « Sport et science : la préparation musculaire » avec Antoine Muchir du Centre de recherche en myologie (unité Inserm 874) et, le 4 juin, une animation « Jouer à débattre : sport, numérique et santé » avec Aline Degrave du Cermes 3 (unité Inserm 988).

Un événement 100 % gratuit, en ligne et en présentiel dans toute la France !

27 mai - 9 juin

Programme complet sur :

> [inserm.fr](https://inserm.fr)

↓ Tanguy Leroux,  
partenaire d'InScience



© Tanguy Leroux/YouTube Santé & Sciences



© Inserm

↑ Bruno Spire raconte une vie de recherche contre le sida

RENCONTRE  
ECHOSCIENTIFIQUE40 ANS  
DE RECHERCHE  
FRANÇAISE  
SUR LE VIH

Le vidéaste Mathador est parti à la rencontre de Bruno Spire, directeur de recherche Inserm au Sessstim (unité Inserm 1252) à Marseille. De cette rencontre sont nées deux vidéos financées par l'Institut : une première propose une rétrospective sur plus de 40 ans de recherche française sur le VIH et les combats menés par les scientifiques et la société civile contre ce virus. Une seconde, sous la forme d'une longue interview, permet d'en apprendre plus sur le parcours inspirant de Bruno Spire. L'occasion de découvrir les liens entre les institutions scientifiques et le monde associatif et militant. Enfin, cet entretien permet de mieux comprendre la PreP (prophylaxie pré-exposition), un traitement préventif pour les personnes exposées au VIH.

Voir les vidéos :  
> [echosciences-paca.fr](https://echosciences-paca.fr)

EXPOSITION  
NUMÉRIQUELE SENS  
DE L'HISTOIRE

Pour éveiller les consciences sur l'égalité entre les femmes et les hommes au travail, découvrez l'exposition virtuelle *Le sens de l'histoire*. Conçue comme un voyage dans le temps et dans l'histoire des sociétés, elle questionne notre vision de la parité et met en lumière la politique d'égalité professionnelle de l'Inserm.



© Inserm

Visiter l'exposition :  
> [lesensdelhistoire.fr/](https://lesensdelhistoire.fr/)  
[lesensdelhistoire/inserm](https://lesensdelhistoire/inserm)

## APPLI

LUMIÈRE SUR  
LES NEURONES  
DE L'INTESTIN

Ce dispositif repose sur une collaboration entre le laboratoire nantais de l'Inserm TENS (unité 1235) et la plateforme MicroPICell. Il permet de suivre le chercheur Martial Caillaud au moment de la publication d'un article sur un modèle purifié de neurone entérique, impliqué dans le contrôle du système digestif. L'application offre une immersion à 360° dans son travail via des illustrations de Jérémy Segard. Elle présente les différentes étapes d'élaboration du modèle, des premières manipulations de mise en culture à ses validations. Elle permet aussi de comprendre la collaboration entre le chercheur et les experts en imagerie médicale. L'application est particulièrement adaptée à un public de lycéens et d'adultes curieux de découvrir la recherche en train de se faire.



© Jérémy Segard

Découvrir l'application :  
> [inserm.popside.fr](https://inserm.popside.fr)

## CONFÉRENCES

LES MATINALES  
DE L'ICM

Les Matinales de l'Institut du cerveau (ICM) à Paris proposent chaque trimestre une plongée

## CULTURE SCIENTIFIQUE L'INSERM ET LES EXPLORERS, L'UNION FAIT LA FORCE



© Youenn LeRb

**Les Explorers est un collectif de vulgarisateurs scientifiques qui ne manque pas d'audace. Au travers de formats innovants, il invite le public à des expériences immersives, entre art, science et culture. Une démarche qui a séduit l'Inserm, avec lequel une collaboration fructueuse s'est développée. Retour sur les projets phares nés de cette rencontre.**

« L'Inserm est de loin l'institution avec laquelle nous avons réalisé le plus de projets et d'événements : c'est le premier partenaire de notre collectif », s'enthousiasme d'emblée Terence Saulnier, ex-ingénieur en neurobiologie synthétique et membre fondateur du collectif les Explorers. Avec Renaud Pourpre, docteur en microbiologie, et le compositeur Youenn LeRb, qui met en musique tous les projets, ils se lancent en 2022 dans l'aventure *Cell Worlds*. L'idée ? Utiliser les codes des expéditions scientifiques, en se présentant comme une mission d'exploration à la

découverte de biodiversités cachées. Objectif : sortir les images de la recherche en biologie au plus loin des laboratoires et au plus proche du grand public. C'est là que l'Inserm entre en jeu : de nombreux chercheurs sont séduits et mettent leurs images scientifiques à la disposition du projet. C'est par exemple le cas de Mickaël Tanter, physicien et directeur de l'unité Physique pour la médecine à Paris, ou encore de Noémie Paillon de l'unité Immunité et cancer à l'Institut Curie. Si le public apprécie – la première exposition immersive présentée dans la base sous-marine de Bordeaux réunit plus de 600 000 personnes –, les scientifiques y voient l'occasion de valoriser leurs travaux. Des partenariats naissent alors avec l'Inserm, qui propose de présenter *Cell Worlds* lors de grands événements de culture scientifique comme les Utopiales à Nantes ou encore le festival InScience organisé par les délégations régionales de l'Institut. Pour l'édition 2024, des projections sont d'ailleurs prévues... dans des planétariums. De quoi rendre l'expérience encore plus spectaculaire ! Autre projet : *Méandres*, une

web-série documentaire qui mêle exploration de lieux abandonnés (une démarche nommée «urbex») et vulgarisation autour des neurosciences. « *Les expériences illustrent de véritables recherches en laboratoire. Les explorateurs servent de cobayes pour observer les effets des souvenirs, de la peur du noir, de l'inconnu ou encore des croyances sur nos comportements* », explique Terence Saulnier. Et la démarche est ici encore validée par des chercheurs Inserm qui ont assuré la relecture scientifique du projet. *Méandres* a été présenté par l'Institut lors de la Semaine du cerveau 2024 dans l'amphithéâtre Richelieu de la Sorbonne après un ciné-concert immersif et suivi d'un échange avec les chercheurs Liane Schmidt et Hugo Bottemanne de l'Institut du cerveau à Paris : l'occasion pour le public de plonger dans les méandres de notre cerveau après celui de notre patrimoine oublié ! Dernière collaboration en date, la série *Explorers Original*, qui offre une véritable immersion dans un laboratoire de recherche. La reconnaissance mutuelle entre les chercheurs de l'Inserm et les vulgarisateurs des Explorers – prochainement rebaptisé Exaltia pour mettre en avant la place des émotions – offre ainsi de beaux projets qui ne manqueront pas de se renouveler pour continuer à nous émerveiller.

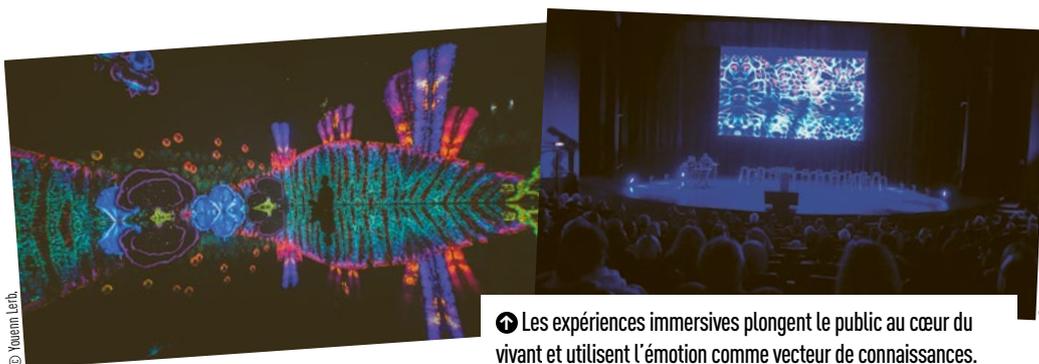
**Marie-Charlotte Ferran**

Connaître les dates des prochains événements :

[explorersfr.com](https://explorersfr.com)

Découvrir le programme complet du festival InScience :

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



© Youenn LeRb

© Alexis Amichard

➔ Les expériences immersives plongent le public au cœur du vivant et utilisent l'émotion comme vecteur de connaissances.

au cœur des recherches sur le cerveau, son fonctionnement, les pathologies et les troubles qui l'affectent... Tous les 3 mois, suivez en direct ou en différé les présentations vulgarisées et accessibles des scientifiques et experts sur un sujet choisi et posez vos questions aux chercheurs de l'ICM. La prochaine matinale aura pour thème « Quelles avancées pour la sclérose en plaques ? »

**26 juin de 9 h 45 à 12 h 00**

En direct sur la chaîne Youtube de l'Institut du cerveau et sur :  
> [institutducerveau-icm.org](http://institutducerveau-icm.org)

avancées scientifiques sont au centre de la discussion de tous ces participants à une aventure au cœur de l'ADN, réel ou figuratif. Six épisodes sont déjà disponibles.



Écouter la série sur :

> Spotify, Deezer, Apple Podcast, Google Podcast...

## SAVE THE DATE

### DOUBLE SCIENCE

L'Inserm est partenaire de ce festival gratuit et interdisciplinaire dédié à la vulgarisation scientifique qui se déroulera au Ground Control, un tiers-lieu parisien convivial, culturel et citoyen. Le festival proposera des formats à la frontière entre culture, art et science : concerts, tables rondes, expériences, jeux de rôles, déambulations... Pour s'approprier



© Double Science

## SÉRIE

### C'EST DANS MES GÈNES

Dans cette série, l'Institut Imagine (unité Inserm 1163) à Paris propose à chaque épisode une immersion dans le quotidien d'un enfant souffrant d'une maladie génétique. Un trio formé d'un patient et/ou d'un parent de patient, d'un médecin de l'hôpital Necker-Enfants malades et d'un chercheur de l'Institut Imagine est réuni dans cette émission d'une trentaine de minutes, pour aborder le vécu et le parcours de l'enfant et de sa famille. Soins et



© mk2

la démarche scientifique, s'émerveiller, se questionner, expérimenter et s'engager dans les sciences participatives !

**8 - 9 juin**

Ground Control, Paris 12<sup>e</sup>  
Programme à venir sur :  
> [festivaldoublescience.fr/edition2024](http://festivaldoublescience.fr/edition2024)

## VIDÉO

### MDMA DRAMA

Voici l'histoire de Bleu et Rose, deux amis qui ont accepté de participer à une étude sur les effets de la MDMA sur la cognition sociale. Cette vidéo en *stop motion* a été créée par les étudiants de l'école Estienne à Paris sous la direction de l'équipe de MAAD Digital, le média d'information scientifique sur les addictions, initié avec l'Inserm. Un point de départ ludique pour aborder un sujet sérieux !

Voir la vidéo :  
> [maad-digital.fr](http://maad-digital.fr)

⬇️ Bleu et Rose, les héros de *MDMA Drama*



© MAAD Digital & école Estienne

## CINÉ-CONFÉRENCE

### OLD

*Old* est un thriller fantastique de M. Night Shyamalan qui raconte l'histoire d'un groupe de vacanciers qui se mettent à vieillir avec une rapidité folle et réalisent qu'ils sont piégés sur une plage isolée... La projection sera suivie d'une conférence par Archana Singh-Manoux, épidémiologiste et directrice de recherche à l'Inserm à Paris (unité 1153) dont les travaux sur le vieillissement et les maladies neurodégénératives lui ont valu le prix Recherche Inserm en 2015. Cette projection s'inscrit dans le cycle cinéma/recherche en biologie initié par MK2 Institut en partenariat avec l'Inserm et le CNRS.

**29 avril - 20 h 00**

MK2 Bibliothèque, Paris 13<sup>e</sup>  
Tarifs et réservation sur :  
> [mk2.com/evenement/cinema-et-biologie-mk2-institut](http://mk2.com/evenement/cinema-et-biologie-mk2-institut)

## À LA UNE

## Faire face à la maladie grave

### L'engagement d'une femme médecin

Mauricette Michallet, Christine Durif-Bruckert

janvier 2024, Érès poche, 176 p., 15 €

L'autrice retrace les différentes étapes de son cheminement et témoigne de sa pratique au sein d'une institution universitaire médicale, où s'articulent les soins, la recherche au Centre de recherche contre le cancer de Lyon (unité 1052 Inserm) et l'enseignement. Un récit vivant et sensible, co-écrit avec Christine Durif-Bruckert, chercheuse en psychologie sociale et en anthropologie.



## Rôle de la nutrition dans la prévention des maladies chroniques

Mathilde Touvier

décembre 2023, Éditions du Collège de France,

coll. « Leçon inaugurale », 61. p., 12 €

Directrice de recherche Inserm à Paris (unité 1153) et investigatrice principale de l'étude NutriNet-Santé, Mathilde Touvier, Prix Recherche Inserm 2019, s'intéresse aux relations de causalité entre nutrition et santé humaine, avec une approche holistique et multidisciplinaire. Ce livre présente l'état de l'art en la matière, ainsi que des recommandations décisives pour la prévention des maladies chroniques.



## La crise de la santé mentale

Xavier Briffault

mars 2024, Éditions Entremises, coll. « Carte blanche », 93 p., 9,95 €

Une mise au point sur les notions de santé mentale, de trouble mental et de souffrance psychique. L'auteur, chercheur au Cermes 3 à Villejuif (unité Inserm 988), met en évidence deux conceptions, celle de la psychiatrie internationale, axée sur la manière d'aller mal, et celle de la psychologie, orientée vers celle d'aller bien.

des chercheurs dont plusieurs attachés à l'Inserm, a pour but de sensibiliser et d'améliorer la prise en compte des déterminants sociaux de la santé, du terrain au chevet du patient, jusqu'aux études de santé publique. Il s'adresse aussi bien aux étudiants qu'aux professionnels de santé et aux décideurs.



## Interroger le médico-social

Regards des sciences sociales

mai 2024, Dunod, coll. « Santé Social », 368 p., 33 €

Nicolas Henckes, Myriam Winance, Louis Bertrand, Cyril Desjeux, Noémie Rapegno

Cet ouvrage collectif, fruit d'un réseau de recherches en sciences sociales dont des chercheurs Inserm, propose une série d'analyses qui visent à expliciter et à clarifier les défis auxquels font face les acteurs du secteur médico-social, et à proposer des ressources et des pistes de réflexion pour leur permettre d'envisager des manières d'y répondre.



## Cancer, l'ennemi intérieur

Jacques Robert

janvier 2024, CNRS éditions, 352 p., 25 €

De l'étude des cellules cancéreuses aux

avancées spectaculaires de la thérapie via l'utilisation des outils que sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie, cet ouvrage permet de prendre la mesure des progrès accomplis et des défis que doit encore relever la science. Jacques Robert est professeur émérite de cancérologie et chercheur à l'Institut d'oncologie de Bordeaux (unité Inserm 1218).

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran



## L'épidémiologie sociale

Concepts, méthodes et exemples d'application

Cécile Vuillermoz, Séverine Duguen, Stéphanie Vandentoren, Maria Melchior

février 2024, Presses de l'EHESP, coll. « Vademecum Pro », 240 p., 22 €

Cet ouvrage pédagogique, rédigé par

#60

Mars 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



FABRIQUE  
EN FRANCE



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, Julie Paysant, Simon Pierrefixe, Aude Rambaud,

Mia Rozenbaum, Bruno Scala Conception graphique Primo&Primo Direction artistique Myriem Belkacem, Primo&Primo

Iconographie Cécile Depot Archives disponibles sur [ipubl.inserm.fr](http://ipubl.inserm.fr) Crédit de couverture Illustration : Clémence Guillemaud

Agence IllustrationX Impression Aubin Imprimeur N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) Dépôt légal Mars 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.

# Asthme :

## reprendre son souffle

**30'**  
SANTÉ

Une émission de l'Inserm

**Mardi 7 mai 2024**  
**à 20 h 30**

en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm

**L'asthme est une maladie chronique fréquente, trop souvent banalisée ou sous-estimée, qui touche plus de 4 millions de personnes en France. Et 900 personnes en meurent chaque année. Pourtant, les traitements existent et ces décès pourraient être évités.**

Avec :

- **Laurent Guilleminault**, pneumo-allergologue, CHU de Toulouse ; unité 1291 Inserm/ Université Toulouse III - Paul Sabatier, Institut des maladies infectieuses et inflammatoires, Toulouse ; co-coordonateur de CRISALIS/F-CRIN, le réseau français d'investigation clinique dédié à l'asthme ;
- **Camille Taillé**, pneumologue, unité 152 Inserm/Université Paris Cité, Physiopathologie et épidémiologie des maladies respiratoires ; responsable du Centre de l'asthme de l'hôpital Bichat, Paris ;
- **Valérie Siroux**, épidémiologiste, directrice de recherche Inserm, unité 1209 Inserm/Université Grenoble Alpes, Institut pour l'avancée des biosciences (IAB), équipe Épidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire, Grenoble

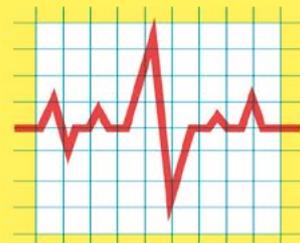


**Inserm**

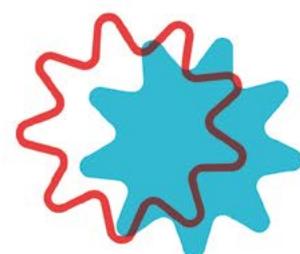
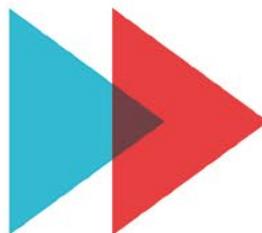
Les émissions 30 minutes santé sont en replay sur la chaîne YouTube Inserm.

# InScience

Le festival qui fait du bien à ta santé !



## Festival de la santé et de la culture scientifique



## Expositions rencontres podcasts jeux et plus !

**Du 27 mai au 9 juin**  
Gratuit - dans toute la France  
En ligne et en présentiel



Plus d'infos en ligne  
sur [inserm.fr](http://inserm.fr) et sur :  
  | InScience Festival