



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm



La science pour la santé
From science to health

le magazine

#52

JANVIER 2022

Syndrome de fatigue chronique

Une vraie
maladie ?

Violences sexuelles
Au cœur d'une enquête
accablante

Alzheimer
À la découverte
d'un village expérimental

Applis de santé mentale
Sont-elles efficaces ?

Nous
sommes
composés
de 65%
d'eau
et de
35 % de
questions.



LA MÉTHODE
SCIENTIFIQUE
DU LUNDI
AU VENDREDI
16H - 17H

NICOLAS
MARTIN



L'esprit
d'ouver-
ture.

ÉDITO



© Coll. privée

**François Jérôme
Authier**

neurologue à l'institut Mondor
de recherche biomédicale (IMRB)
à Créteil

Les entretiens et les reportages photos qui ont permis la conception de ce magazine ont été menés dans le strict respect des mesures barrières.

Quand la recherche doit surmonter l'épuisement total

Fibromyalgie, endométriose, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin... Ces troubles, largement répandus et décrits depuis longtemps, n'ont été pleinement reconnus que très récemment. Dans leur cas, on peut parler de percée réussie : ils existent enfin aux yeux de tous ! Mais d'autres pathologies organiques facilement observables, sont restées dans l'ombre. La médecine est alors impuissante à apporter reconnaissance, soutien et solutions aux malades qui en sont affectés. Ces derniers se retrouvent d'autant plus isolés que leurs symptômes sont handicapants... et peu caractéristiques. Dans le cas de l'encéphalite myalgique, ou syndrome de fatigue chronique (EM/SFC), ce sont des

douleurs, un épuisement, une intolérance au moindre effort, une fatigue cognitive, l'incapacité à maintenir une vie sociale normale... Pourtant, la reconnaissance d'un problème médical est indispensable pour construire, affiner et diversifier des savoirs : là où on ne soupçonne rien, on ne voit rien. Là où on ne prend pas les patients au sérieux, on ne fait pas de recherche. Aujourd'hui, ce syndrome est en passe d'émerger parmi les troubles à l'origine probablement multifactorielle, et qui méritent une enquête minutieuse. Ceci, grâce aux groupes de malades qui ont porté un discours critique, et informé sur leurs symptômes et leur prise en charge. Grâce à des chercheurs obstinés. Mais aussi « grâce » à la Covid longue, qui provoque des effets secondaires analogues à l'EM/SFC chez un grand nombre de patients, et bénéficie de l'attention internationale et de financements opportuns. Le magazine de l'Inserm fait le bilan sur ce que l'on sait, et ce que l'on ignore, de ce syndrome accablant.

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Violences sexuelles Au cœur d'une enquête accablante

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Diabète L'insulino-résistance vue sous un nouveau jour ?

Maladies neurodégénératives L'animal à la rescousse

Maladies rares Un syndrome peut en cacher un autre

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Santé mentale Thérapies psychédéliques : une panacée ?

16 C'EST POUR DEMAIN

Médicaments Jamais sans mes nanoparticules magnétiques

19 C'EST AILLEURS

États-Unis/Cerveau Une carte du cortex moteur primaire pour s'orienter ?

20 TÊTES CHERCHEUSES À L'HONNEUR

José-Alain Sahel Un combat incessant pour préserver la vision

22 L'INSTANT OÙ

Giuseppina Caligiuri « Un résultat anormal devient bon signe ! »

23 PREMIER SUCCÈS

Élodie Segura Comprendre le lien entre alimentation et réponse antitumorale

36 REPORTAGE

Alzheimer À la découverte d'un village expérimental

40 ENTREPRENDRE

Médecine régénérative Des cellules souches comme s'il en pleuvait

42 OPINIONS

Applis de santé mentale Sont-elles efficaces ?

44 VIE DE L'INSERM

PariSanté Campus Futur fleuron de la santé numérique ?

46 BLOC-NOTES

Histoire Jeanne Calment et l'Inserm, une rencontre mémorable

Attraction Objectif Mars

GRAND ANGLE



SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

Une vraie maladie ?

VIOLENCES SEXUELLES

Au cœur d'une enquête accablante

14,5 % des femmes et 6,4 % des hommes en France, soit environ 5,5 millions de personnes, auraient été confrontés avant l'âge de 18 ans à des violences sexuelles. Telles sont les données effrayantes d'une enquête menée par l'Inserm pour le compte de la Ciase, la Commission indépendante sur les abus sexuels dans l'Église catholique. Retour sur la genèse et la mise en œuvre de ce travail singulier à plus d'un titre.

Onde de choc, séisme, déflagration... C'est en ces termes que les médias ont accueilli la parution, le 5 octobre dernier, du rapport de la Commission indépendante sur les abus sexuels dans l'Église (Ciase). Fruit de 32 mois de travail et long de près 2 500 pages, ce document a secoué en profondeur la société française et l'institution catholique. Il dénonce en effet un phénomène massif de violences sexuelles au sein de l'Église, révélant les manquements d'une institution qui a sacrifié la protection des victimes pour préserver son image et sa cohésion. Pour parvenir à ces conclusions, la Ciase s'est appuyée sur plusieurs études qu'elle a elle-même commissionnées – notamment une enquête sociodémographique réalisée par l'Inserm sous la houlette de **Nathalie Bajos**, directrice de recherche Inserm et directrice d'études à l'École des hautes études en sciences sociales (EHESS). « *Ce travail consistait à caractériser la population de victimes abusées sexuellement par un membre de l'Église catholique depuis 1950, et à étudier les logiques sociales et institutionnelles qui ont permis la surve-*

Nathalie Bajos, Axelle Valendru, Julie Ancian :

unité Inserm 997/CNRS/Université Sorbonne Paris Nord/EHESS, Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (IRIS), Aubervilliers

Josselin Tricou :

Institut de sciences sociales des religions (ISSR), Université de Lausanne, Suisse

nue de tels abus », explique la chercheuse, spécialiste des questions de genre et de sexualité.

À la recherche des victimes

Pour réaliser cette enquête, Nathalie Bajos s'est entourée d'une équipe composée d'une experte démographe, **Axelle Valendru**, et de deux chercheurs en sociologie, **Julie Ancian** et **Josselin Tricou**. Ensemble, ils ont mis au point un questionnaire destiné à caractériser le profil des victimes d'abus sexuels qui ont répondu à l'appel à témoignages lancé par la Ciase entre juin 2019 et janvier 2020. Au total, 1 628 questionnaires ont été complétés. Afin d'analyser finement les liens entre ces victimes et leurs agresseurs, les circonstances de survenue des violences ou encore les réactions des personnes informées de ces abus, 69 entretiens sociologiques

La Ciase

La Commission indépendante sur les abus sexuels dans l'Église, la Ciase, est née en novembre 2018 de la volonté de la Conférence des évêques de France et de la Conférence des religieux et religieuses de France de faire la lumière sur les faits d'abus sexuels sur mineurs dans l'Église catholique de 1950 à nos jours. Présidée par Jean-Marc Sauvé, vice-président honoraire du Conseil d'État, cette commission est composée de 22 personnes expertes dans différents domaines : sociologie, histoire, droit, théologie, anthropologie, psychiatrie... Ensemble, elles ont travaillé, en toute indépendance, à établir les faits et à émettre des propositions pour prévenir la répétition de tels drames.

ont ensuite été réalisés. « Les données recueillies, croisées avec celles obtenues par l'analyse des questionnaires, ont permis d'identifier six types de configurations sociales qui favorisent la survenue de violences sexuelles sur des mineurs au sein de l'Église », rapporte Josselin Tricou.

L'étude des questionnaires a également révélé que les personnes qui ont répondu à l'appel à témoignage présentaient souvent un profil social spécifique. « Ce sont majoritairement des hommes assez âgés, qui appartiennent à des catégories sociales plutôt favorisées et qui restent assez proches de l'Église », précise Josselin Tricou. Ils ne peuvent donc pas être considérés comme représentatifs de l'ensemble des personnes agressées en France. L'équipe de chercheurs a alors mené une nouvelle enquête, en population générale cette fois, pour estimer la prévalence des violences sexuelles perpétrées sur des mineurs. « Son originalité était d'estimer cette prévalence au sein de l'Église catholique et de la comparer à celle des violences sexuelles commises dans d'autres sphères de socialisation, comme la famille, l'école ou encore les centres aérés, explique Nathalie Bajos. Cette enquête sociologique a été réalisée avec l'aide d'un institut de sondage. Ce protocole, qui ne correspond pas aux standards habituels des enquêtes scientifiques, occasionne bien sûr des biais de recrutement ; mais pour les limiter, les panelistes, sélectionnés selon la méthode des quotas¹, ont été tirés au sort de façon semi-aléatoire », précise la sociologue-démographe. Finalement, c'est un échantillon de 28 010 personnes âgées de plus de 18 ans, représentatif de la population générale, qui a été interrogé en ligne entre le 25 novembre 2020 et le 28 janvier 2021.

Le choc des données

Les résultats obtenus sont cohérents avec ceux de la dernière enquête menée sur le sujet par Santé Publique France, dans le Baromètre² santé 2016. Et ils sont choquants. Rapportées à l'ensemble de la population française majeure, les données suggèrent que les violences sexuelles perpétrées contre une personne mineure concernent 14,5 % des femmes et 6,4 % des hommes en France, soit environ 5,5 millions de personnes majeures. L'enquête confirme que tous les milieux sociaux sont touchés, et que la très grande majorité des abus – 95 % – sont commis par des hommes. « La domination masculine sur notre société est un facteur clé dans la survenue d'agressions sexuelles », déclare Nathalie Bajos. Par ailleurs, le cadre dans lequel se produisent le plus de violences sexuelles est, de loin, la famille, mais l'Église catholique vient ensuite. Environ 216 000 personnes ont ainsi été abusées avant leur majorité par des membres de l'Église. À noter que, à la différence des autres



➔ Plusieurs associations de victimes se sont fédérées au sein du collectif De la parole aux actes ! afin de réclamer une application des préconisations de la Ciase. Ici, un rassemblement en amont de l'assemblée générale de la Conférence des évêques de France en novembre dernier.

« Il est rare qu'une enquête sociologique ait autant d'impact en si peu de temps »

sphères de socialisation, les abus commis au sein de l'Église touchent particulièrement les garçons, pubères et pré-pubères. « C'est probablement un effet d'opportunité lié à un plus grand accès des membres du clergé aux garçons de cet âge, comme les enfants de chœur, par rapport aux filles en général », avance la sociologue.

Intensément relayés par les médias, ces chiffres ont eu l'effet d'un électrochoc sur la société française en général et la communauté catholique en particulier.

« Cette enquête, et plus généralement le travail de la Ciase qui montre le caractère systémique des violences sexuelles au sein de l'Église, invitent l'institution catholique à entreprendre des réformes de fond pour éviter que de tels abus ne se répètent », estime la sociologue. Un premier pas a déjà été fait. La Conférence des évêques de France et la Conférence des religieux et religieuses de France qui ont mandaté la Ciase pour réaliser ce rapport en ont en effet accepté les conclusions et ont exprimé leur « détermination à mettre en œuvre les orientations et les décisions nécessaires afin qu'un tel scandale ne puisse se reproduire ». La communauté catholique a aussi réagi. Par exemple, un collectif d'une dizaine d'associations chrétiennes s'est constitué pour participer à la mobilisation contre les violences sexistes et sexuelles le 20 novembre dernier. Une première ! « Il est rare qu'une enquête sociologique ait autant d'impact en si peu de temps », confie Josselin Tricou. Une nouvelle preuve que les sciences humaines et sociales, parfois dénigrées, peuvent contribuer à transformer la société.

Simon Pierrefixe

➤ Méthode des quotas.

Méthode qui permet de produire un échantillon représentatif d'une population donnée dont les caractéristiques (âge, sexe, catégorie socioprofessionnelle...) sont connues

➤ Baromètres de Santé publique France.

Enquêtes en population générale qui renseignent régulièrement sur les attitudes et les comportements de santé des Français

➤ Commission indépendante sur les abus sexuels dans l'Église, *Les violences sexuelles dans l'Église catholique. France 1950-2020*, octobre 2021

➤ N. Bajos, J. Ancian, J. Tricou, A. Valendru (Inserm, IRIS, EHES). *Sociologie des violences sexuelles au sein de l'Église catholique en France (1950-2020)*, septembre 2021

➤ N. Bajos, D. Rahib, N. Lydié (Santé publique France). *Genre et sexualité. D'une décennie à l'autre. Baromètre santé 2016, 2018*

Consulter le rapport de la Ciase : ciase.fr

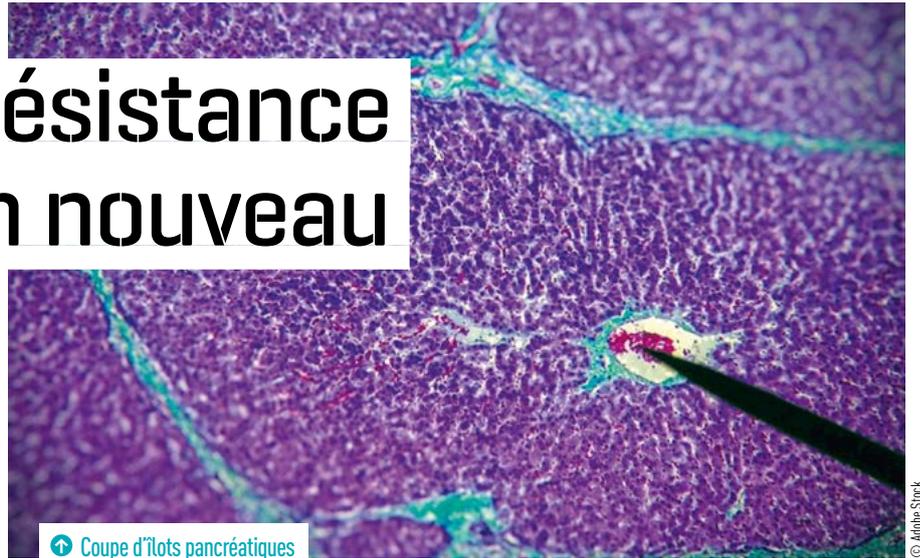
DIABÈTE

L'insulino-résistance
vue sous un nouveau
jour ?

En travaillant sur le syndrome de Noonan, une maladie rare, une équipe Inserm de Toulouse a découvert un nouveau mécanisme d'apparition de l'insulino-résistance, à l'origine du diabète de type 2. Ces travaux ouvrent la voie à une nouvelle cible thérapeutique contre la maladie.

Avec 425 millions de cas dans le monde en 2017, le diabète de type 2 sévit sous la forme d'une véritable épidémie, étroitement corrélée à l'obésité. Un événement majeur de l'évolution de la maladie est l'insulino-résistance : les cellules de certains tissus comme le foie, le muscle ou le tissu adipeux perdent leur capacité à stocker ou à utiliser le glucose, qui s'accumule dans le sang malgré la présence d'insuline ❄️. Les mécanismes d'apparition de cette insulino-résistance sont mal compris, bien qu'une inflammation et des anomalies du tissu adipeux semblent en partie responsables. En travaillant sur une maladie génétique rare, le syndrome de Noonan, des chercheurs ont découvert un nouveau mécanisme associé à cette insulino-résistance.

Le syndrome de Noonan qui se traduit par l'association de signes faciaux caractéristiques, de malformations cardiaques, d'un retard de croissance et d'une prédisposition à développer des tumeurs. Son origine ? Des mutations sur le gène codant la tyrosine phosphatase SHP2, une protéine qui assure de nombreuses fonctions dans l'organisme. « Avec Thomas Édouard, de l'unité d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Toulouse, nous avons mis en évidence une caractéristique nouvelle chez les personnes touchées par ce syndrome : une insulino-résistance



➡ Coupe d'îlots pancréatiques

similaire à celle de sujets obèses, malgré un indice de masse corporelle plus bas que la moyenne, expliquent **Armelle Yart** et **Jean-Philippe Pradère**, tous deux chercheurs Inserm de l'institut Restore à Toulouse et responsables de ces travaux. Outre, l'impact direct sur la prise en charge des patients, pour lesquels de telles anomalies métaboliques n'étaient pas connues, ces observations suggèrent que l'hyperactivation de SHP2 peut provoquer directement une insulino-résistance, indépendamment des anomalies du tissu adipeux retrouvées en cas d'obésité. » Les chercheurs ont alors entrepris d'explorer l'association entre hyperactivation de SHP2 et insulino-résistance, grâce à un modèle de souris qui reproduit le syndrome de Noonan. Ils ont découvert qu'une activité anormale de SHP2 provoque une inflammation de certains tissus, dont ceux du foie, des muscles, du tissu adipeux, en modifiant le fonctionnement d'une population de cellules immunitaires, appelées macrophages, capables d'absorber et de digérer des corps étrangers. « Nous nous sommes ensuite demandé si des

mécanismes équivalents pouvaient promouvoir l'insulino-résistance dans un contexte d'obésité », racontent les chercheurs. Et de fait, en bloquant SHP2 chez des souris obèses diabétiques, l'équipe a réduit la résistance à l'insuline avec une efficacité similaire aux antidiabétiques actuellement utilisés. « Il y a donc un vrai intérêt thérapeutique à explorer cette voie, qui permettrait de cibler un nouveau mécanisme. À terme, nous pourrions peut-être proposer un médicament que l'on pourrait associer aux autres, pour un effet synergique », concluent Armelle Yart et Jean-Philippe Pradère. Ces perspectives ont en outre donné lieu, avec l'appui d'Inserm Transfert, au dépôt d'un brevet en 2019 pour l'utilisation d'inhibiteurs de SHP2 dans le traitement de l'insulino-résistance.

Aude Rambaud

❄️ **Insuline.** Hormone sécrétée par le pancréas, qui permet au glucose (sucre) d'être absorbé par les cellules

Armelle Yart, Jean-Philippe Pradère : unité 1048 Inserm/Université Toulouse III-Paul Sabatier

📄 R. Paccoud et al. *Sci Transl Med*, 28 avril 2021 ; doi : 10.1126/scitranslmed.abe2587

➡ Coupes de foies de souris obèses diabétiques contrôles (gauche) ou traitées par un inhibiteur de SHP2 (droite) : le traitement entraîne une amélioration de l'insulino-résistance et une diminution de la stéatose hépatique.

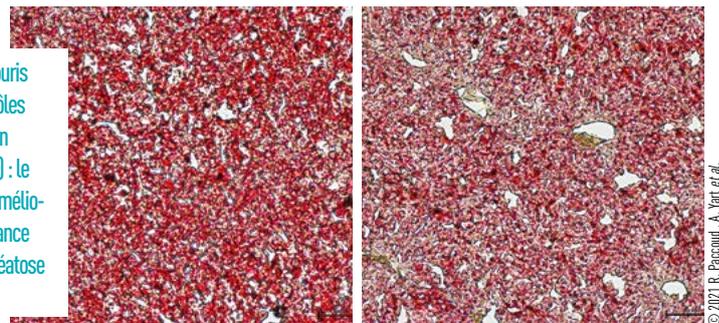
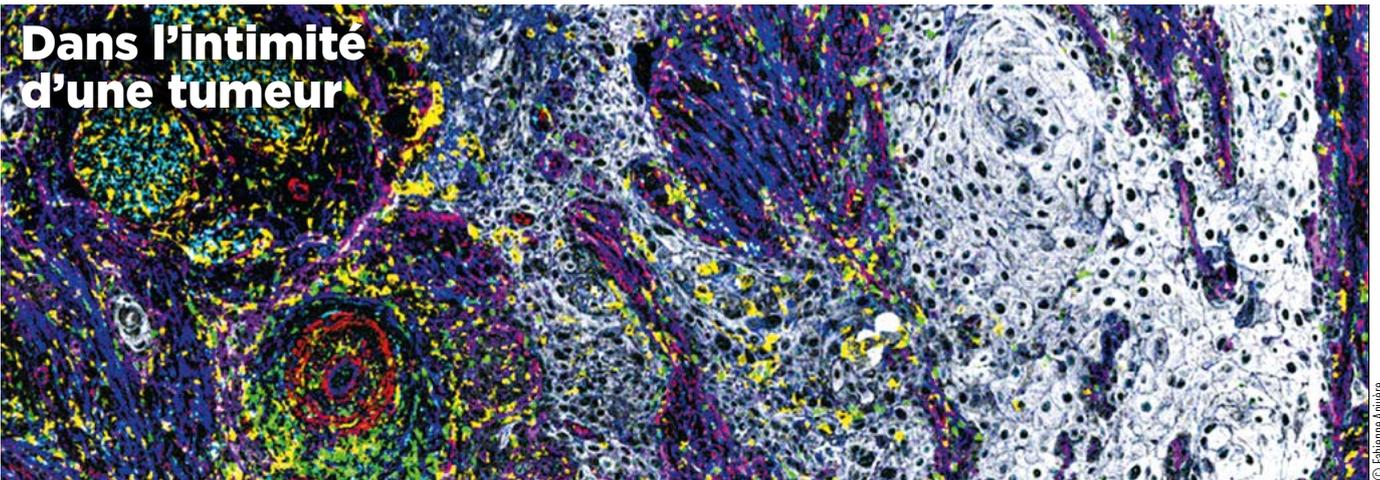


IMAGE LÉGENDEE



Dans l'intimité d'une tumeur

Une image satellite d'un nouveau genre ? Une photo prise par Thomas Pesquet ? Pas exactement : nous avons ici affaire à une coupe de carcinome épidermoïde cutané – un cancer de la peau –, grossie 80 fois. Les structures ovales en cyan, en haut à gauche, sont deux fibres nerveuses envahies par des cellules immunitaires macrophages, en jaune. Quant aux cercles rouges que l'on discerne en dessous, il s'agit de vaisseaux sanguins d'où émergent des cellules immunitaires T, en

vert. La matrice extracellulaire, scintille délicatement au niveau des zones violettes et roses... contrastant avec l'impitoyable masse blanche de la tumeur. Révélant dans toute sa finesse l'architecture du « microenvironnement » tumoral, cette image a été obtenue via une technique innovante : l'imagerie par cytométrie de masse. Cette approche permet de visualiser, sur une même coupe, pas moins de 40 composés qui habitent cet écosystème miniature.

Des anticorps étiquetés avec des métaux différents ciblent chacun un composé spécifique, ce qui permet de les distinguer et d'observer leurs interactions avec une grande acuité. Grâce à ce protocole original développé par **Aïda Meghraoui-Kheddar**, dans l'équipe de **Fabienne Anjuère** et de **Véronique Braud** à l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire à Valbonne, il est possible d'apprécier la grande complexité du microenvironnement tumoral et, surtout, de quantifier

précisément ses cellules et ses composés structuraux. Traités par des algorithmes d'analyse d'images, les clichés de 40 carcinomes cutanés ainsi obtenus ont permis d'identifier un biomarqueur prédictif de récurrence de ces cancers. De quoi identifier précocement les patients à risque pour mieux les traiter. **K. B.**

Aïda Meghraoui-Kheddar, Fabienne Anjuère, Véronique Braud : UMR 7275 CNRS/Université Côte d'Azur

↳ R. Elaldi *et al.* *Front Immunol.*, 16 avril 2021 ; doi : 10.3389/fimmu.2021.666233

Schizophrénie

Un phénomène subliminal à l'origine des hallucinations ?

Selon une théorie dominante, les hallucinations visuelles et auditives qui surviennent parfois chez les personnes atteintes de schizophrénie sont liées à une diminution du « sentiment de contrôle » de leur propre corps ; celui-là même qui permet de s'assurer que l'on est bien à l'origine d'une action. Quand il fait défaut, les individus auraient alors tendance à attribuer leurs propres agissements et pensées à une source exté-

rieure. Des chercheurs, dont **Anne Giersch** et son équipe à l'université de Strasbourg, ont identifié une cause possible à l'altération de ce sentiment de contrôle. L'équipe a demandé à 23 personnes atteintes de schizophrénie, 18 patients présentant un trouble bipolaire et 22 personnes dépourvues de troubles mentaux de pointer une cible sur une surface virtuelle, avec un stylet. Lorsque la réaction du curseur au contact était artificiellement

retardée de 15 millisecondes, seules les personnes atteintes de schizophrénie ont signalé une diminution de leur sentiment de contrôle sur l'action (- 10 % en moyenne). D'où, la conclusion selon laquelle les hallucinations seraient liées à une surréaction à des retards, normalement impercep-

tibles, sur la trajectoire des mouvements. Les personnes schizophrènes seraient-elles, en réalité, hypersensibles au point d'être bouleversées par de subtiles perturbations ? **K. B.**

Anne Giersch : unité 1114 Inserm/Université de Strasbourg, Neuropsychologie cognitive et physiopathologie de la schizophrénie

↳ F. Foerster *et al.* *J Abnorm Psychol.*, octobre 2021 ; doi : 10.1037/abn0000703

➔ L'analyse de la trajectoire du stylet utilisé pour frapper une surface virtuelle permet de mesurer l'anticipation de la cible.



MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

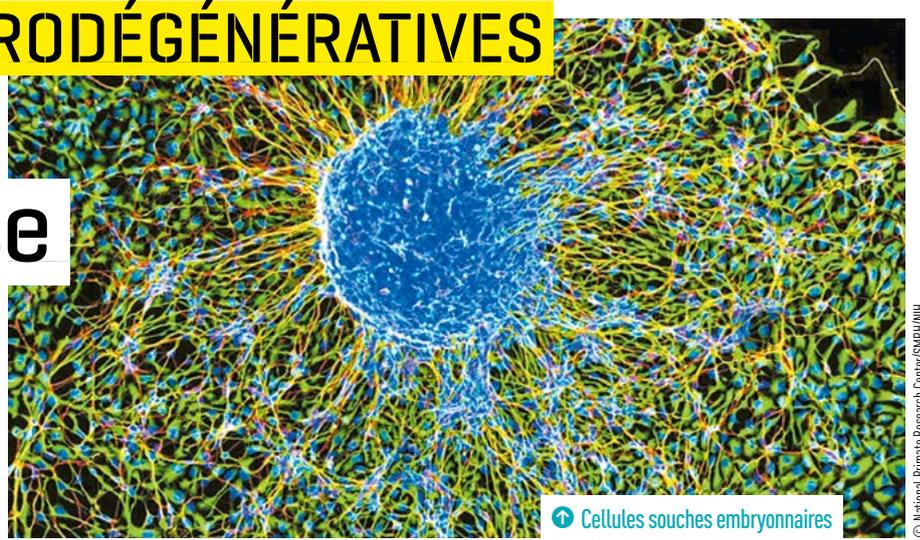
L'animal à la rescousse

L'atrophie multisystématisée est une maladie neurodégénérative de la même famille que la maladie de Parkinson, pour laquelle il n'existe aucun traitement. Et pour cause : jusqu'ici, aucun modèle animal ne reproduisait fidèlement son mécanisme et ses symptômes. Mais la donne a changé.

Dans les maladies que nous ne savons pas soigner, les médecins tentent d'atténuer les symptômes des patients, tant bien que mal. Lorsque la progression du mal atteint un stade critique, ils reçoivent alors des soins palliatifs... jusqu'au décès. Cette description funeste correspond au parcours des personnes touchées par l'atrophie multisystématisée (AMS), une maladie neurodégénérative qui se déclare entre 50 et 60 ans. Se manifestant sous la forme de tremblements, rigidité musculaire, déséquilibre, et autres problèmes de régulation de la pression sanguine, elle a raison du patient au bout de 10 ans, en moyenne.

Aucun modèle animal ne permettait jusqu'ici de mimer la maladie, bloquant ainsi l'étude in vivo de molécules au potentiel thérapeutique. Mais les travaux de **Benjamin Dehay**, chercheur Inserm, et de ses collègues à l'Institut des maladies neurodégénératives de Bordeaux, en collaboration avec des équipes espagnoles, sont en train de combler cette lacune. Les scientifiques ont en effet développé un modèle de primate qui permet de simuler les caractéristiques neuropathologiques de l'atrophie multisystématisée bien mieux que ne le permettent les modèles de rongeurs utilisés jusqu'à présent.

La maladie se présente sous deux aspects : des atteintes centrales (au niveau du cerveau) et périphériques (dans le reste du corps). Elles sont causées par la formation, dans le cerveau et au cœur même des cellules, de petits



↑ Cellules souches embryonnaires de primate formant des neurones

© National Primate Research Center/SMFH/NIH

agrégats composés de nombreuses protéines, dont l'alpha-synucléine – la plus représentée. Or, ces agrégats s'accumulent au sein des oligodendrocytes : ces cellules ont un rôle décisif puisqu'elles synthétisent la gaine de myéline qui est chargée de protéger les neurones et qui permet une diffusion rapide de l'information nerveuse.

« Les modèles de rongeurs de l'atrophie multisystématisée que l'on utilise jusqu'ici sont réalisés en induisant une surexpression de l'alpha-synucléine dans les oligodendrocytes », explique Benjamin Dehay. Ce n'est de toute évidence pas suffisant, car ils reproduisent très imparfaitement les symptômes de la maladie. Les chercheurs ont donc tenté une autre approche, novatrice : extraire, chez des patients décédés, du tissu cérébral contenant les fameux agrégats... et les injecter directement chez des primates.

« Nous partions à l'aveugle en ce qui concerne la quantité à injecter, et le temps d'attente avant d'observer les premiers signes de la maladie. Nous nous sommes donc inspirés de

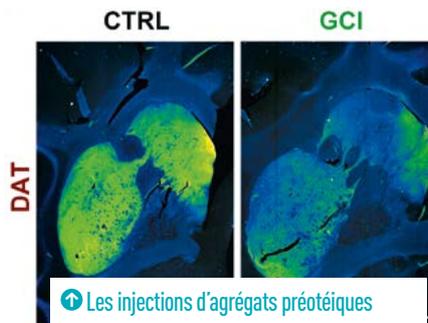
travaux antérieurs sur des modèles primates de la maladie de Parkinson. Puis, nous avons mis en place un suivi étroit du comportement individuel et social des animaux. Au bout de deux ans, nous avons observé chez eux des altérations comportementales subtiles, caractérisées par une diminution de l'activité motrice », explique Benjamin Dehay. Les chercheurs ont ensuite vérifié la présence de marqueurs pathologiques de l'atrophie multisystématisée dans le cerveau. « Nous avons observé une perte de neurones, témoignant d'une neurodégénérescence, une perte d'oligodendrocytes, la disparition de la gaine de myéline, ainsi que des accumulations anormales d'alpha-synucléine, rapporte le chercheur. En bref, tous les ingrédients du processus neuropathologique. »

Cette étude constitue la base d'une façon radicalement nouvelle de modéliser l'atrophie multisystématisée. « Elle pourra servir à l'ensemble de la communauté scientifique, souligne Benjamin Dehay. Bien que d'autres expériences soient nécessaires pour affiner le protocole d'injection, ce nouveau modèle animal pourrait être utilisé pour tester des stratégies thérapeutiques, qui consisteront à ralentir la mort neuronale ou à bloquer le processus d'agrégation de l'alpha-synucléine. » Une source d'espoir pour une maladie rare et invalidante, mais aussi peut-être une source d'inspiration dans le développement de nouveaux modèles animaux.

Bruno Scala

Benjamin Dehay : UMR 5293 CNRS/Université de Bordeaux, Institut des maladies neurodégénératives

↳ M. Teit *et al.* Brain, sous presse



↑ Les injections d'agrégats préotoxiques prélevés chez des patients AMS induisent une dégénérescence neuronale (à droite).

© Margaux Teit

IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunosuppression, au pilon !

Si elle a révolutionné la prise en charge de certains cancers, l'approche d'immunothérapie, qui vise à stimuler l'immunité antitumorale, n'est pas toujours efficace. Cela, notamment à cause de puissants facteurs d'immunosuppression qui brident les cellules immunitaires tueuses de tumeurs, les lymphocytes T CD8. Parmi ces composés : le TGF- β . Au Centre de recherche en cancérologie de Lyon, l'équipe de **Julien Marie** a

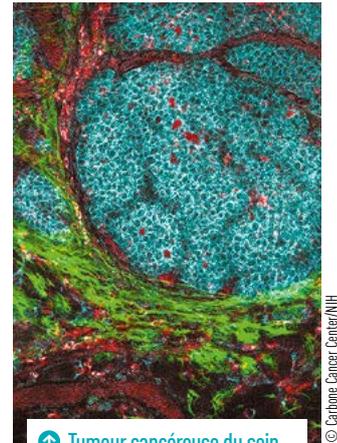
découvert comment cette protéine, produite sous une forme inactive, devient fonctionnelle dans les tumeurs. L'analyse de mélanomes (un cancer de la peau) et de cancers du sein chez la souris et chez l'humain a révélé que le TGF- β est activé via une molécule présente à la surface des cellules immunitaires « T régulatrices » : l'intégrine $\alpha\beta 8$. Le blocage de cette protéine, via des anticorps qui se fixent spécifiquement sur

elle, a permis de multiplier par 2 à 5 fois l'activité des cellules lymphocytes T CD8, dans des tumeurs humaines. D'où, l'hypothèse selon laquelle cibler $\alpha\beta 8$ pourrait constituer une immunothérapie plus efficace que le traitement de référence.

K. B.

Julien Marie : unité 1052 Inserm/CNRS/ Centre de lutte contre le cancer/Université Claude-Bernard - Lyon 1

A. Lainé *et al. Nat Commun.*, 28 octobre 2021 ; doi : 10.1038/s41467-021-26352-2



↑ Tumeur cancéreuse du sein et son microenvironnement chez une souris

© Carthage Cancer Center/NIH

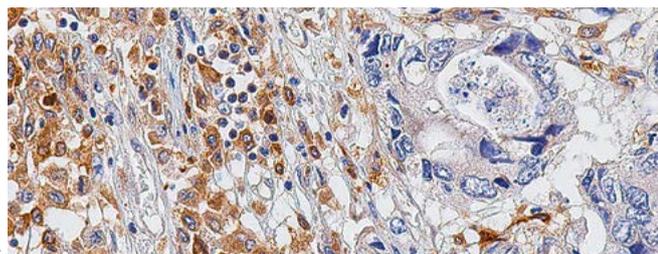
Chimiorésistance

Les macrophages sur le banc des accusés

Spécialisée dans l'étude des macrophages, l'équipe grenobloise dirigée par **Arnaud Millet** a découvert le rôle majeur de ces cellules immunitaires dans la résistance à la chimiothérapie, en cas de cancer colorectal. Largement présents dans les tumeurs, les macrophages étaient déjà soupçonnés de jouer un rôle néfaste... mais encore fallait-il le prouver. Les chercheurs ont étudié leur comportement *in vitro* dans des conditions variées, et notamment en hypoxie, lorsque la concentration en oxygène est très basse : l'hypoxie est une caractéristique du microenvironnement tumoral. L'équipe a observé que, dans ce contexte, les macrophages produisent de la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD), une enzyme qui inactive le 5-FU – le traitement de première intention dans ce cancer. La chimiothérapie est alors sans effet... mais ce n'est pas une fatalité. Les chercheurs explorent déjà plusieurs pistes pour bloquer ce mécanisme et contrer la résistance au 5-FU en clinique. En outre, l'expression de la DPD dans les macrophages associés à la tumeur pourrait devenir un marqueur de réponse à la chimiothérapie. **A. R.**

Arnaud Millet : unité 1209 Inserm/CNRS/Université de Grenoble Alpes, Institut pour l'avancée des biosciences

M. Malier *et al. Cancer Res.*, décembre 2021 ; doi : 10.1158/0008-5472.CAN-21-1572



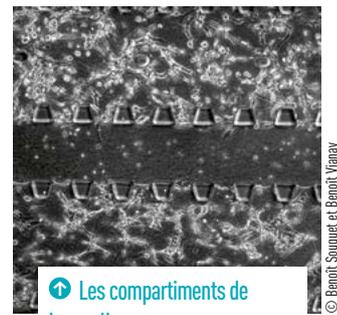
↑ L'enzyme DPD est exprimée dans les macrophages qui infiltrent la tumeur (à gauche, en marron) mais pas dans les cellules cancéreuses (à droite).

© Arnaud Millet

BIO-TECHNOLOGIES

Les leucémies en tout petit

Une moelle osseuse sur puce ? C'est le curieux concept que **Stéphane Brunet** et ses collaborateurs du Cytomorpholab ont développé, afin d'étudier le comportement des cellules souches sanguines qui se nichent dans ce tissu. Les cellules souches, au contact de différents signaux chimiques et mécaniques, se voient dicter leur devenir : repos (quiescence), division, ou différenciation vers l'un des types cellulaires du sang. Pour se donner les moyens techniques d'étudier ces mécanismes à l'échelle cellulaire, l'équipe a développé une puce microfluidique : il s'agit d'un système de culture miniaturisé en 3D, muni de canaux permettant l'injection de différents types cellulaires, et composé de compartiments distincts qui miment les différents



↑ Les compartiments de la moelle osseuse sur puce sont délimités par des piliers de silicone (pentagones). Chacun contient des cellules hématopoïétiques (petites formes sphériques).

© Benoît Souquet et Benoît Vranay

microenvironnements de la moelle osseuse. Elle permet de suivre le devenir des cellules souches en temps réel, par microscopie ! Les chercheurs souhaitent maintenant l'utiliser pour étudier le comportement de cellules souches sanguines cancéreuses et leur mode de communication avec les microenvironnements de la moelle, dans le but de mieux comprendre les cancers du sang – dont les leucémies. Un saut de puce qui pourrait mener loin. **A. R.**

Stéphane Brunet : unité 976 Inserm/ Université de Paris

T. Bessy *et al. JCB*, 27 septembre 2021 ; doi : 10.1083/jcb.202005085

MALADIES RARES

Un syndrome peut en cacher un autre

On croyait qu'il s'agissait d'une maladie d'origine hormonale : l'hyperplasie bilatérale macronodulaire des surrénales avec syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation – reprenez votre souffle – crée aujourd'hui la surprise. Ceci, grâce à une collaboration internationale, qui a allié techniques moléculaires et génomiques pour changer complètement le regard porté sur cette pathologie.



➔ Expression du récepteur du GIP (rouge) suite à l'inactivation de KDM1A par CRISPR-Cas9 dans des cellules corticosurréaliennes humaines

© Amazit L.

Un taux de cortisol qui s'envole après les repas, un récepteur qui s'exprime de façon aberrante, un lien avec l'apparition de cancers précoces, une origine obscure... À l'image de son nom barbare, l'hyperplasie bilatérale macronodulaire des surrénales avec syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation (HMBS) a longtemps constitué une énigme. Décrite il y a 30 ans, cette maladie rare, dans laquelle on observe notamment une augmentation du volume des glandes surrénales[❖], fascinait et intriguait les endocrinologues. Tout comme le fameux syndrome de Cushing, qui lui est associé et se caractérise par un excès de cortisol[❖], soit d'origine iatrogène – c'est-à-dire dû aux effets indésirables consécutifs de l'absorption de médicaments à base de cortisone –, soit provenant d'un déséquilibre au sein de l'organisme même. Aujourd'hui, grâce au minutieux travail d'observation de cas cliniques et de séquençage génétique de **Fanny Chasseloup**, doctorante sous la direction de **Peter Kamenický** au sein de

« Comprendre ce qui régule l'expression des protéines G et de leurs récepteurs est une énigme biologique déterminante qui reste à élucider »

l'unité Physiologie et physiopathologie endocrinienne au Kremlin-Bicêtre, l'origine de la HMBS vient d'être démontrée... et contre toute attente, elle est génétique. Dans une étude internationale analysant les données de patients répartis dans plusieurs centres de recherche, l'équipe parisienne a étudié une cohorte de 17 individus qui souffrent d'HMBS. Grâce à des techniques de séquençage et d'analyse de l'expression des gènes, les chercheurs ont identifié une mutation spécifique sur le bras court du chromosome 1.

Plus précisément, cette mutation inactive une enzyme, la lysine déméthylase 1A (KDM1A), dans le tissu qui compose les glandes surrénales. Or, cette inactivation entraîne une dérégulation de l'expression de certains gènes dans ce tissu, notamment le récepteur du GIP – un peptide qui module la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, et participe à la régulation du métabolisme énergétique. Cela explique que les symptômes des patients dépendent en partie de l'alimentation... Enfin, l'inacti-

vation de KDM1A perturbe des récepteurs couplés aux protéines G, qui ont pour rôle de transmettre l'information à l'intérieur de la cellule.

Si cette découverte permet d'expliquer le mécanisme de la maladie, elle ouvre aussi de nouvelles perspectives : « *Comprendre ce qui régule l'expression des protéines G et de leurs récepteurs est une énigme biologique déterminante qui reste à élucider* », s'enthousiasme Peter Kamenický, qui ajoute que la découverte du caractère génétique de la maladie a des conséquences majeures en matière de diagnostic et de prévention. « *Sachant que cette mutation de KDM1A augmente aussi la prédisposition à un myélome multiple, un cancer de la moelle osseuse, et peut-être à d'autres cancers, il est impératif de dépister au plus tôt le patient et sa famille* », ajoute le chercheur. Un dépôt de brevet a déjà été effectué, pour des applications à visée diagnostique.

Alexandra Foissac

❖ **Surrénales.** Petite glande située au sommet de chaque rein

❖ **Cortisol.** Hormone fabriquée par les glandes surrénales, qui joue un rôle essentiel dans l'équilibre du glucose sanguin mais aussi dans le métabolisme des graisses et des protéines

Fanny Chasseloup, Peter Kamenický : unité 1185 Inserm/Université Paris-Saclay

✉ F. Chasseloup *et al.* *Lancet*, 13 octobre 2021 ; doi : 10.1016/S2213-8587 (21) 00236-9

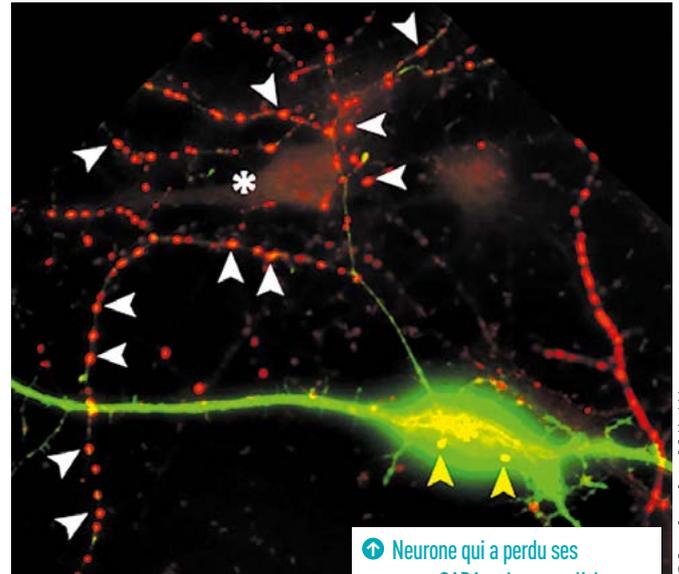
Développement cérébral

Le destin des synapses sous haute responsabilité

Lors du développement cérébral, seules les connexions nerveuses actives, capables de libérer des neurotransmetteurs, sont maintenues ; les autres sont supprimées au fur et à mesure de la croissance. Un consortium européen incluant notamment les équipes de **Christophe Bernard**, à l'Institut de neurosciences des systèmes à Marseille, et de **Sabine Lévi**, à l'Institut du Fer-à-Moulin à Paris, a découvert une molécule essentielle dans ce processus : le « récepteur de l'adénosine de type 2A » (A2AR). L'étude des synapses GABAergiques (qui libèrent le neurotransmetteur GABA) de bébés souris a révélé que

A2AR a une double action. D'une part, il agit comme un détecteur de connexions fonctionnelles, et est sollicité seulement lorsque des molécules d'adénosine sont libérées par les synapses utiles au cerveau. D'autre part, il déclenche le mécanisme d'élimination des synapses inutiles : son activation induit alors une cascade de réactions biochimiques qui permettent la stabilisation des synapses GABAergiques. À l'inverse, s'il demeure inactif pendant plus de 20 minutes, ces structures sont impitoyablement éliminées. **K. B.**

⚡ **Adénosine.** Neurotransmetteur qui favorise ou inhibe, notamment, le relargage de neurotransmetteurs au niveau des synapses



➔ Neurone qui a perdu ses synapses GABAergiques en l'absence d'une détection de leur activité. En rouge, les synapses, en vert, un neurone dans lequel le récepteur A2A a été supprimé et qui ne présente que quelques connexions synaptiques (flèches jaunes).

Christophe Bernard : unité 1106
Inserm/Aix-Marseille Université

Sabine Lévi : unité 1270 Inserm/
Sorbonne Université

🔗 F. Gomez-Castro *et al. Science*,
5 novembre 2021 ; doi : 10.1126/science.abk2055

© Ferran Gomez-Castro & Sabine Lévi



VRS

Microbe en trois lettres sans voyelle. Avec un nom digne d'une définition de mots croisés, le virus respiratoire syncytial (VRS) est bien plus connu par la maladie saisonnière qu'il provoque : la bronchiolite. Cette infection respiratoire aiguë qui affecte les bronchioles, les petites ramifications qui prolongent les bronches dans nos poumons, touche près de 30 % des enfants de moins de deux ans, et plus rarement les personnes âgées et immunodéprimées. Si les premiers symptômes ressemblent à ceux d'un léger rhume (toux, écoulement nasal, voire faible fièvre), ils s'aggravent quand la respiration devient rapide et sifflante ; les complications peuvent alors s'avérer fatales. Or il n'existe à ce jour aucun vaccin ni antiviral curatif efficace contre le VRS. Mais la recherche avance. Pour la première fois, l'équipe francilienne de **Marie-Anne Rameix-Welti** de l'unité Infection et inflammation et

ses collaborateurs ont identifié une molécule, la cyclopaïne, capable de bloquer la multiplication du virus respiratoire syncytial en figeant ses usines virales, ces sortes de bulles liquides au sein desquelles le matériel viral est fabriqué dans nos cellules*. Les chercheurs ont en effet constaté, dans un modèle murin, que cette molécule solidifie l'usine virale et stoppe, en quelques minutes, la réplication du VRS.

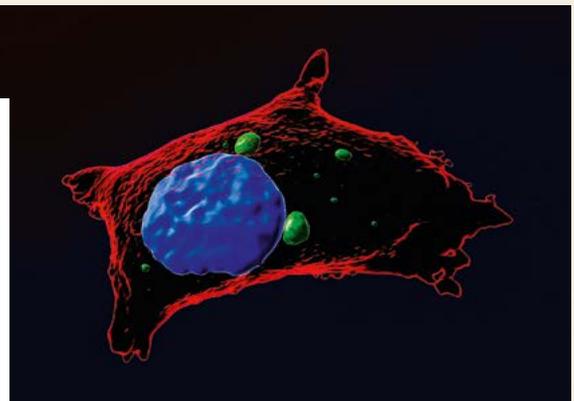
Cette découverte très prometteuse pour le traitement de la bronchiolite pourrait aussi permettre de bloquer la multiplication d'autres virus comme la rougeole, la rage ou encore Ebola. **A. M.**

* Voir S&S n° 38. Actualités. C'est fondamental « Bronchiolite. Au cœur des usines virales », p. 10

Marie-Anne Rameix-Welti : unité 1173
Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

🔗 J. Risso-Ballester *et al. Nature*, 7 juillet 2021 ;
doi : 10.1038/s41586-021-03703-z

➔ Après traitement, la cellule (rouge) infectée par le VRS ne présente plus le deuxième noyau (bleu) typique de l'infection. De même, les usines virales (vert) se sont solidifiées et leurs granules liquides ont disparu.



© Jennifer Risso-Ballester

SANTÉ MENTALE

Thérapies
psychédéliques :
une panacée ?

Soigner l'anxiété, la dépression ou la dépendance à l'alcool avec du LSD ou des champignons hallucinogènes... Longtemps taboue, la recherche sur les psychédéliques s'accélère. Mais ces substances peuvent-elles vraiment révolutionner la prise en charge des patients souffrant de troubles mentaux ? Ou leurs promesses sont-elles de simples mirages ? Plongée dans le terrier du lapin blanc.

Classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au troisième rang des maladies les plus fréquentes après les cancers et les maladies cardiovasculaires, les troubles mentaux constituent un problème de santé publique majeur.

À elle seule, la dépression concerne près de 300 millions de personnes dans le monde, selon l'OMS. Quant à l'addiction à l'alcool, deuxième cause de mortalité évitable après le tabac, elle représente une des premières causes d'hospitalisation en France et est à l'origine d'environ 41 000 morts par an, d'après l'agence Santé publique France. Or ces troubles restent mal soignés : environ un tiers des patients dépressifs présentent une dépression résistante aux traitements actuels ; et près de 50 % des dépendants à l'alcool qui suivent une cure de sevrage rechutent dans les 6 mois qui suivent. D'où, la nécessité de trouver des alternatives thérapeutiques. Dans ce contexte, les psychédéliques apparaissent très séduisants.

Illicite dans beaucoup de pays, dont la France, cette famille de psychotropes – c'est-à-dire de produits qui agissent sur le cerveau – comprend le composé synthétique LSD (acide lysergique diéthylamide), mais

aussi plusieurs substances naturelles utilisées depuis des millénaires dans des rites religieux ou mystiques en Amérique du Sud. Parmi elles, la psilocybine, issue de champignons hallucinogènes du genre *Psilocybe*, ou le DMT (N, N-diméthyltryptamine) extrait de la liane ayahuasca. Agissant sur les récepteurs de la sérotonine[❦], notamment impliquée dans la gestion des humeurs, ces composés induisent une altération profonde des perceptions et de la conscience. Or l'expérience psychédélique qui en résulte est réputée dissiper une dépression, un stress ou une addiction.

De fait, la recherche sur les psychédéliques dans le domaine de la psychiatrie est née aux États-Unis dès la fin des années 1940, et a été très prolifique jusqu'au milieu des années 1960. Mais après l'interdiction, en

1970, des drogues récréatives outre-Atlantique, elle a sérieusement marqué le pas. Depuis une vingtaine d'années, elle connaît

malgré tout une renaissance, stimulée par les limites des traitements actuels contre les troubles mentaux.

Lors de travaux publiés en avril 2021, les psychiatres parisiens **Lucie Berkovitch, Bruno Roméo** et leurs collègues ont analysé les résultats de 25 études publiées entre 1990 et 2020, dont l'objectif était l'évaluation de plusieurs psychédéliques (LSD, psilocybine) contre divers troubles mentaux (symptômes anxio-

dépressifs de fin de vie, dépression, addictions...). Les chercheurs concluent que ces substances constituent « *des thérapeutiques prometteuses, d'efficacité rapide* », avec des bénéfices pouvant durer « *plusieurs mois après une prise unique* ».

« Environ un tiers des patients dépressifs présentent une dépression résistante aux traitements »



❦ Lianes de la jungle péruvienne utilisées dans la préparation de l'ayahuasca

❦ **Sérotonine.** Un des principaux transmetteurs du système nerveux central

Lucie Berkovitch : GHU Paris Psychiatrie & neurosciences ; Université de Paris

Bruno Roméo : unité de recherche Psycomad (Université Paris Saclay)

📌 En 2012, 197 024 séjours à l'hôpital étaient dus à l'alcool, contre 241 186 pour le diabète, considéré comme l'une des pathologies induisant le plus d'hospitalisations. Source : F. Paille *et al.* *BEH*, 7 juillet 2015

📌 L. Berkovitch *et al.* *Encephale*, 20 avril 2021 ; doi : 10.1016/j.encep.2020.12.002



↑ Champignons du genre *Psilocybe* cultivés pour la recherche médicale

© Adobis Stock

Mais voilà, la plupart de ces études portaient sur une dizaine à une cinquantaine de patients, alors que les travaux nécessaires à l'autorisation d'un médicament conventionnel en incluent généralement plusieurs milliers. Par ailleurs, les essais cliniques analysés étaient ouverts, et non en double aveugle et randomisés : les patients et leurs soignants connaissaient la nature du traitement reçu, ce qui introduit un biais important dans les résultats.

Le temps du double aveugle

En avril 2021, une équipe britannique du Collège impérial de Londres a rapporté avoir mené un essai en double aveugle et randomisé pour comparer l'effet de la psilocybine à celui de l'escitalopram, un antidépresseur conventionnel. Les résultats sont en apparence très encourageants : les patients traités avec la première étaient 22 % plus nombreux à présenter une diminution de plus de 50 % de leur niveau de dépression que les patients sous traitement médicamenteux (70 % contre 48 %). Là encore, le nombre de sujets recrutés (59) était très faible. D'où la nécessité de poursuivre des recherches plus ambitieuses.

En France, **Luc Mallet**, psychiatre au CHU Henri Mondor et chercheur à l'Institut du cerveau (ICM) à Paris, et ses collègues ont lancé début décembre 2021 le projet Adely LSD. « Représentant la première grande étude française sur les psychédéliques, ce projet vise notamment à évaluer les possibles bénéfices du LSD contre la dépendance alcoolique. Cela, via une approche translationnelle qui combinera des études chez des rongeurs, menées par les équipes de **Mickaël Naassila** à l'université de Picardie Jules-Verne et d'**Éric Burguière** à l'ICM, et un essai randomisé en double aveugle, qui comprend 210 patients suivis dans 8 services d'addictologie d'Île-de-France », détaille le

psychiatre. Les premiers résultats de ces travaux ne sont pas attendus avant la fin 2024. À Amiens, l'équipe de Mickaël Naassila travaille en parallèle sur un autre grand projet, européen cette fois : Psi-Alc, lancé en 2019 pour une durée de 4 ans, et mené en partenariat avec des chercheurs allemands, italiens et suisses. Leur but est, entre autres, de décrypter les mécanismes d'action qui pourraient réduire l'envie de boire de l'alcool, après absorption de psilocybine. Lors de premiers travaux chez le rat, publiés en novembre 2021, le groupe a constaté que ce psychédélique était capable de restaurer l'activité d'un gène dont l'expression est diminuée chez les dépendants à l'alcool : mGluR2. Lequel code pour une protéine dite « récepteur métabotropique de type 2 du glutamate », présente sur des neurones du cortex préfrontal (au niveau du front). « Comprendre les mécanismes via lesquels les psychédéliques seraient efficaces contre l'addiction à l'alcool, et d'autres troubles mentaux, est crucial pour valider leur possible efficacité », explique Mickaël Naassila. Reste que s'ils confirment leurs promesses, les psychédéliques ne seront pas pour autant des pilules miracles. Et pour cause !

Gare à ne pas s'emballer

Parce que les psychédéliques peuvent provoquer des états d'intense panique matinsés d'angoisses, phobies et confusion, leur usage doit être encadré par un professionnel de santé qui s'assure du bien-être physique et psychologique du patient, pendant et après le traitement. Or, « vu le nombre limité de

psychiatres en France, cela devrait constituer un frein majeur à une utilisation large en psychiatrie », relève Lucie Berkovitch. Par ailleurs, le risque n'est pas nul de voir leur démocratisation favoriser un usage récréatif de ces substances... comme cela a été le cas pour la kétamine, un autre psychotrope autorisé depuis fin 2020 en France comme antidépresseur, et dont la capacité à provoquer une sensation de déconnexion entre le corps et l'esprit a conduit à de nombreux abus récréatifs potentiellement dangereux. De fait, « si leur efficacité est validée, les psychédéliques devraient rester réservés aux patients qui répondent mal aux traitements conventionnels », assure **Wissam El Hage**, psychiatre et directeur du centre d'investigation clinique de Tours. Mais même en se conformant strictement à cette restriction, l'ajout de ces substances à la pharmacopée actuelle constituerait une avancée majeure... tant l'impact clinique, social et économique des troubles mentaux peu, pas ou mal soignés est considérable. **Kheira Bettayeb**

Luc Mallet, Éric Burguière : unité 1127 Inserm/CNRS/UPMC

Mickaël Naassila : unité 1247 Inserm/Université de Picardie Jules Verne, Groupe de recherche sur l'alcool & les pharmacodépendances

Wissam El Hage : CIC 1415 Inserm/CHRU de Tours ; unité 1253 Inserm/Université de Tours

↗ R. Carhart-Harris *et al.* *N Engl J Med.*, 15 avril 2021 ; doi : 10.1056/NEJMoa2032994

↗ M. W. Meinhardt *et al.* *Sci Adv.*, 17 novembre 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abh2399

↗ S. Sassano-Higgins *et al.* *Depress Anxiety*, 22 juin 2016 ; doi : 10.1002/da.22536



→ La psychiatrie s'intéresse de plus en plus aux substances psychédéliques, en particulier aux effets de la psilocybine sur la dépendance à l'alcool.

© Axel Buerckert/Adobis Stock

Choc septique

Les lipoprotéines cachent quelque chose

En travaillant sur les lipoprotéines, des complexes qui transportent massivement les lipides dans l'organisme, dont le cholestérol, **Laurent Lagrost** et son équipe du CHU de Dijon ont identifié un mécanisme clé... dans le choc septique ! En effet, les lipoprotéines transportent également des endotoxines : bactériennes, les LPS, qui stimulent le système immunitaire et déclenchent une inflammation au cours de l'infection par une bactérie pathogène. Dans certains cas, la réaction inflammatoire s'emballa, menant à un choc septique, mortel dans près de la moitié des cas. Les chercheurs ont observé une association directe entre le taux de LPS dosé dans le sang et le risque de mortalité. En revanche, lorsque la protéine PLTP, qui transfère les LPS sur les lipoprotéines pour favoriser leur élimination biliaire, est présente en quantité élevée, l'inflammation chez les patients est moins forte. Ce travail aura donc permis de mettre au point un test prédictif de survie en cas de choc septique fondé sur le dosage des LPS. Il offre aussi la perspective de nouvelles stratégies thérapeutiques pour améliorer le pronostic des patients. L'inflammation n'a qu'à bien se tenir !

A. R.

⚡ **Endotoxine.** Composant de la paroi de certaines bactéries (Gram négatives)

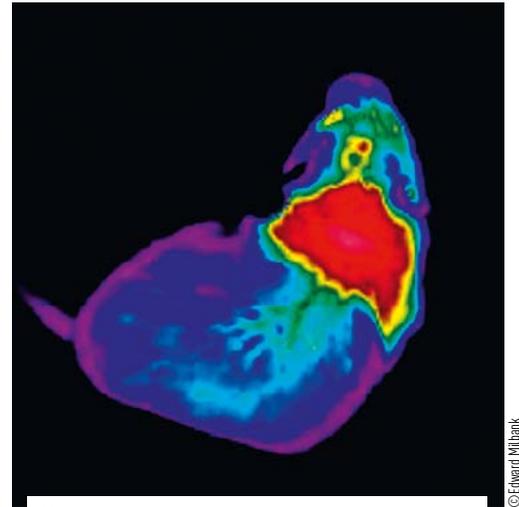
Laurent Lagrost : unité 1231 Inserm/Université de Bourgogne, Lipides, nutrition, cancer

📄 D. Payen *et al.* *Front Med.*, 29 octobre 2021 ; doi : 10.3389/fmed.2021.749405

OBÉSITÉ

La fonte des graisses s'accélère

Ce sont peut-être les prémices d'un traitement révolutionnaire contre l'obésité... Dans le cerveau, et plus précisément dans l'hypothalamus, certains neurones produisent une protéine, l'AMPK, qui régule la production énergétique du corps. Lorsque cette protéine est inhibée, la production de chaleur (thermogenèse), permise par la consommation des réserves de graisse, augmente. C'est ce mécanisme qu'a exploité l'équipe de **Ramaroson Andriantsitohaina**, au laboratoire Stress oxydant et pathologies métaboliques d'Angers, en collaboration avec des chercheurs espagnols. Mais comment atteindre ces fameux neurones ? Les chercheurs ont développé une vésicule dotée de protéines membranaires ; une fois injectée en intraveineuse, elle se fraye un chemin jusqu'à l'hypothalamus. Parce qu'elle contient de l'ADN codant une version modifiée de l'AMPK, elle stimule la thermogenèse, avec des effets immédiats. Les souris ayant suivi ce protocole ont brûlé de la graisse et perdu du poids, sans changement dans leur prise alimentaire. Ces travaux ouvrent donc une voie inédite dans le traitement de l'obésité, à



📌 Image thermographique de souris traitée montrant l'activation métabolique du tissu adipeux brun (en rouge), qui permet la production de chaleur

travers une méthode qui s'annonce peu invasive, et qui ne nécessite pas de changements d'hygiène de vie brutaux et contraignants. **B. S.**

Ramaroson Andriantsitohaina : unité 1063 Inserm/Université d'Angers

📄 E. Milbank *et al.* *Nat Metab.*, 21 octobre 2021 ; doi : 10.1038/s42255-021-00467-8

Méningocoque

À l'assaut de la bactérie caméléon

Le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) est une bactérie pouvant causer des méningites et des formes sévères de septicémie. L'équipe de **Mathieu Coureuil**, à l'insti-

tut Necker-Enfants malades, en collaboration avec **Sandrine Bourdoulous**, à l'institut Cochin à Paris, et Lisa Craig, à l'université Simon-Fraser au Canada, vient de découvrir



📌 Colonie de méningocoques à la surface de cellules endothéliales humaines. On peut noter la présence des pili de type IV (constituants de PilV), longs appendices filamenteux qui agrègent les bactéries entre elles.

comment elle parvient à se fixer aux cellules qui tapissent nos vaisseaux sanguins, tout en échappant à notre système immunitaire. Son secret ? La bactérie s'accroche comme un hameçon, par l'intermédiaire de ses pili. Ces filaments, qui recouvrent sa surface, sont constitués de protéines : les pilines. Il en existe différents types, mais la PilE est la plus fréquemment rencontrée. D'une bactérie à l'autre, la forme que prennent les PilE assemblées les unes aux autres dans des arrangements complexes est très variable. C'est la raison pour laquelle notre système immunitaire

peine à neutraliser *Neisseria meningitidis*... elle n'a jamais le même aspect ! En revanche, une autre piline, la PilIV, est de forme constante. Les chercheurs ont découvert qu'elle sert de point de fixation aux cellules hôtes, ce qui en fait une cible de choix pour les vaccins. In vivo, les anticorps qui la ciblent spécifiquement empêchent d'ailleurs la bactérie de s'arrimer. Le talon d'Achille du méningocoque aurait-il été découvert ? **B. S.**

Mathieu Coureuil : unité 1151 Inserm/CNRS/Université de Paris

Sandrine Bourdoulous : unité 1016 Inserm/CNRS/Université de Paris

📄 J. P. Barnier *et al.* *Pnas.*, 9 novembre 2021 ; doi : 10.1073/pnas.2109364118

Intelligence artificielle

Le greffon qui avait la vie devant lui

Prédire avec précision la durée de vie d'un rein greffé ? Les cliniciens auraient besoin de cette précieuse information pour adapter la prise en charge de leurs patients, et éviter ainsi d'éventuels retours en dialyse. L'équipe d'**Alexandre Loupy** et de **Marc Raynaud** y travaille ! Les chercheurs ont développé un algorithme d'intelligence artificielle capable de suivre de façon dynamique l'état du greffon, grâce à différentes données récoltées au cours du suivi : il intègre les informations issues de biopsies effectuées après la transplantation, les mesures répétées de la fonction rénale, ou encore les taux d'anticorps dirigés contre le greffon. Le modèle développé auprès d'une cohorte de patients français, appelé DISPO, a été validé sur 14 autres cohortes, dans différents pays. À chaque fois, il a permis de prédire avec une grande précision le devenir du greffon, et ce, dix ans après la greffe. Le programme est actuellement en cours d'implémentation dans les centres des hôpitaux Necker et Saint-Louis à Paris. Les chercheurs espèrent qu'il sera déployé à terme dans de nombreux centres de transplantation. **A. R.**

⚡ **Dialyse.** Traitement lourd de filtration du sang destiné à remplacer la fonction rénale défaillante

Alexandre Loupy, Marc Raynaud : unité 970 Inserm/Université de Paris, Centre de recherche cardiovasculaire de Paris (Parcc)

M. Raynaud *et al.* *Lancet*, 1^{er} décembre 2021 ; doi : 10.1016/S2589-7500 (21) 00209-0

➔ Selon l'Agence de la biomédecine, la durée médiane de survie d'un greffon rénal est de 13,9 ans.

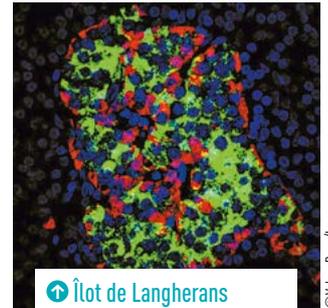


©Adèle Stock

DIABÈTE

Un nouveau gène joue les trouble-fête

Existe-t-il des causes communes à plusieurs formes de diabète ? C'est ce que suggèrent de récents travaux menés par le groupe de **Cécile Julier**, à l'institut Cochin à Paris, en collaboration avec des équipes allemande et lyonnaise. Les chercheurs se sont notamment intéressés à une famille consanguine, dont plusieurs membres étaient atteints de formes de diabète différentes. Grâce à des analyses génétiques, le gène *ONECUT1* a été désigné coupable... Son originalité ? Selon la mutation en cause et le statut des patients (porteurs d'un ou de deux allèles défectueux), la maladie peut être extrêmement agressive et se déclarer peu après la naissance, ou, au contraire, débiter seulement à l'âge adulte. De plus, des mutations localisées près de *ONECUT1* et qui en régulent



➔ **Îlot de Langerhans humain.** Les cellules alpha sont en rouge, les cellules bêta qui sécrètent l'insuline en vert.

©Valéry Bmyr/Inserm

l'expression sont associées au risque de diabète de type 2 « classique ». D'autres analyses ont précisé l'implication de ce gène dans le développement du pancréas – qui sécrète l'insuline, régulatrice de la glycémie. Ces découvertes marquent un pas de plus vers une médecine de précision, qui permettrait d'adapter le traitement aux caractéristiques génétiques du patient. **B. S.**

⚡ **Allèle.** Version possible d'un même gène, distingué par des variations de la séquence nucléotidique

Cécile Julier : unité 1016/CNRS/Université Sorbonne Paris Cité

A. Philippi *et al.* *Nat Med*, 18 octobre 2021 ; doi : 10.1038/s41591-021-01502-7

MÉMOIRE

Différentes maladies conduisent à l'oubli

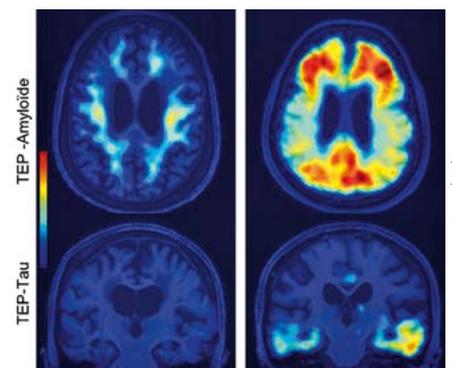
La perte de mémoire n'est pas l'apanage de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, certains patients sont diagnostiqués à tort sur la base de ce seul symptôme... Récemment, l'équipe de **Marie Sarazin**, à l'hôpital Sainte-Anne à Paris, a montré qu'il était possible de distinguer la maladie d'Alzheimer d'autres pathologies qui occasionnent des troubles de la mémoire, et ce, en ayant recours à l'imagerie. Grâce à l'IRM, les chercheurs ont d'abord mesuré l'atrophie cérébrale – le léger rétrécissement du cerveau que l'on observe dans certaines maladies neurodégénératives et dans le vieillissement. Puis, avec la tomographie par émission de positon (TEP), ils ont quantifié l'accumulation des protéines tau et amyloïde, signature de la maladie d'Alzheimer. La trentaine de patients inclus dans l'étude a été suivie 2 ans, ce qui a permis de mettre en évidence des évolutions cliniques et d'imagerie différentes chez les patients Alzheimer par rapport aux autres : un déclin cognitif plus

important, ainsi qu'une atrophie plus marquée dans certaines zones du cerveau. Pour les auteurs, ces outils pourraient s'avérer utiles pour améliorer la prise en charge des patients qui présentent des troubles de la mémoire. **B. S.**

Marie Sarazin : unité 1266 Inserm/Université de Paris, Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris

J. Lagarde *et al.* *Transl Psychiatry*, 29 septembre 2021 ; doi : 10.1038/s41398-021-01628-9

➔ Images TEP de l'accumulation des protéines amyloïde et Tau obtenues chez un patient amnésique non Alzheimer (à gauche) et chez un patient amnésique Alzheimer (à droite)



©M Bontelaander, J Lagarde, M Sarazin/CEA/GHI Paris

MÉDICAMENTS

Jamais sans mes
nanoparticules
magnétiques

Les nanoparticules ne cessent d'inspirer de nouvelles recherches en biomédecine. Seraient-elles la clé des grandes avancées cliniques de demain ? Elles ouvrent en tout cas une nouvelle voie thérapeutique pour les maladies de la rétine, comme le montrent les travaux de Vincent Marion, qui a eu l'audace de marier, dans l'œil, nanoparticules et champ magnétique.

Depuis dix ans, plusieurs maladies génétiques de la rétine ont fait l'objet de découvertes thérapeutiques majeures... qui n'ont jamais pu être appliquées en clinique. C'est le cas, par exemple, de la rétinopathie pigmentaire liée au syndrome de Bardet-Biedl, une maladie génétique rare et dégénérative qui conduit presque toujours à la cécité. En 2012, l'équipe de Vincent Marion, au Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg, en isolait le mécanisme principal : une surcharge de protéines source d'un important stress cellulaire – qui aboutit à la mort des photorécepteurs, les neurones sensibles à la lumière que sont les cônes et les bâtonnets. L'équipe a montré qu'il était possible de ralentir considérablement ce processus grâce à un traitement à base d'acide valproïque, un antiépileptique, et de guanabenz, habituellement utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Les lenteurs
de l'administration

Mais comment administrer ce cocktail ? Pas par voie orale, en tout cas : ces composants pourraient avoir des effets sur

d'autres organes que leur cible, en particulier le cerveau et le foie. Localement, alors ? « Allez expliquer à des parents qu'il faudrait, chaque mois, injecter un traitement palliatif directement dans l'œil de leur enfant ! Ce n'est pas envisageable et difficile à défendre sur le plan éthique ; en outre, le risque d'effets indésirables est important », souligne le chercheur. La découverte thérapeutique semblait bel et bien bloquée par la nécessité, éminemment contradictoire, d'atteindre la rétine par un procédé non invasif. Jusqu'à ce que l'équipe opte pour une nouvelle approche : les nanotechnologies.

En 2015, un consortium européen baptisé OcuTher, coordonné par Arto Urtti, chercheur à l'université de l'est de la Finlande, est monté autour des maladies rétinienne. Dans ce cadre, à l'occasion de son doctorat, Daniel Roberto Ajoy Moreno, initié à Strasbourg des recherches de pointe sur les nanoparticules, sous la supervision d'Hélène Dollfus, directrice du Laboratoire de génétique médicale. Le jeune chercheur collabore étroitement avec la société marseillaise OZ Bioscience, spécialiste de l'introduction de molécules étrangères dans les cellules. Rapidement, les

équipes obtiennent des résultats prometteurs, qui ont bénéficié de l'expertise d'Arto Urtti en biodistribution oculaire : pour mettre au point une technique de délivrance du médicament à l'échelle nanométrique, il faut comprendre comment les molécules thérapeutiques se répartissent au sein de l'œil, depuis l'application locale du produit jusqu'à sa destination cible, la rétine.

Une aura magnétique

Or, pour contrôler précisément la trajectoire de ces molécules, les chercheurs proposent d'utiliser... un champ magnétique. D'autres techniques de guidage de nanomolécules existent, telles que le champ électrique. Mais elles dégagent une énergie importante, qui s'avère délétère pour les tissus de l'œil. L'équipe de Vincent Marion se contente d'un champ magnétique faible, pour peu qu'il soit uniforme et réparti sur toute la surface de l'œil. « La capacité du traitement à pénétrer les tissus ne vient

Vincent Marion, Daniel Roberto Ajoy Moreno, Hélène Dollfus : unité 1112 Inserm/Université de Strasbourg

A. Mockel et al. *J Biol Chem.*, 26 octobre 2012 ; doi : 10.1074/jbc.M112.386821



pas de la force du champ, qui donne une direction, mais des nanoparticules elles-mêmes, précise Vincent Marion. C'est leur grand intérêt : elles traversent les barrières biologiques ! »

Les souris y voient clair

Les essais menés sur modèles murins démontrent ainsi l'applicabilité et l'efficacité de cette technique : dans 20 % des cas traités, la rétine répond à la présence de lumière par un signal électrique, qui remonte au cerveau par le nerf optique. Pour le chercheur, « *c'est une avancée prometteuse, même si nous n'en sommes pas aux 30 % d'efficacité que réclament les ophtalmologues pour qualifier le progrès de significatif. Au niveau de la recherche, c'est très encourageant : la preuve de concept est faite, puisqu'on constate une amélioration de la vision après une seule administration !* » Pour perfectionner le traitement, il faut maintenant jouer sur la fréquence d'administration du produit, sa concentration ou sa composition. « *Nous utiliserons désormais des modèles d'animaux plus gros, comme le lapin, dont l'œil présente un diamètre similaire à celui de l'humain* », annonce Vincent Marion.

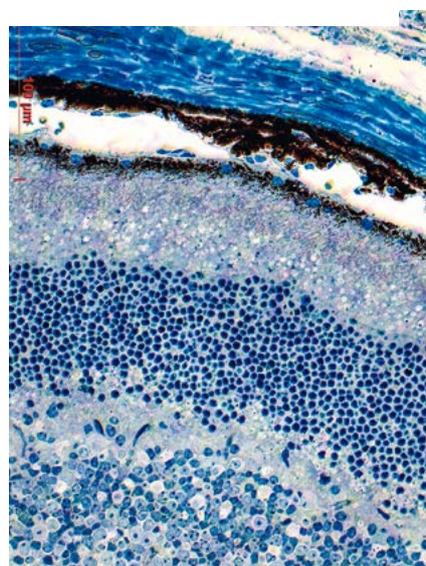
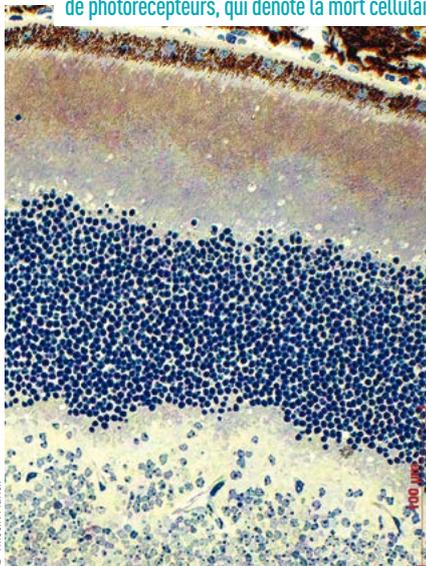
Si ce mode d'administration s'avérait efficace pour le syndrome de Bardet-Biedl, il pourrait être aussi utilisé dans

d'autres maladies. En outre, il présente l'avantage de ne pas être toxique : les nanoparticules sont constituées d'un cœur ferrique, protégé par un revêtement de polymères. « *Le corps est une machine d'absorption du fer, rappelle Vincent Marion. Il le métabolise pour une multitude d'usages, comme la production d'hémoglobine, le fonctionnement du système immunitaire et de la rate.* » Ces petits vaisseaux de fer peuvent ainsi transporter sans danger tout « cargo » de molécules thérapeutiques qu'on lui affecterait. Afin de recueillir davantage de données, l'équipe envisage désormais de postuler aux grands appels européens de financement de la recherche. « *Il s'agit maintenant d'amorcer un mouvement vers la recherche clinique* », s'enthousiasme le chercheur. À petite et à grande échelle, l'œil mérite bien tous égards.

Nicolas Rigaud

M. Bassetto *et al.* *Pharmaceutics*, 9 octobre 2021 ;
doi : 10.3390/pharmaceutics13101650

⬇️ Coupes de rétine de souris saines (à gauche) et de souris présentant un syndrome de Bardet-Biedl (à droite) et de souris saines (en haut). Chez ces dernières, on observe un amincissement des couches de photorécepteurs, qui dénote la mort cellulaire.



Les nanotechnologies porteuses d'espoir

Les nanotechnologies sont mieux connues du grand public depuis la mise au point des vaccins contre la Covid-19 dont l'ARN messager (ARNm) est protégé par des liposomes à l'échelle nanométrique. « *Mais elles existent depuis longtemps, explique Vincent Marion. Les agents contrastants utilisés en imagerie à résonance magnétique, par exemple, sont des nanoparticules de fer !* » « *La nanomédecine développe désormais, dans de nombreux domaines, de nouvelles techniques de diagnostic et de thérapie fondées sur l'exploitation des propriétés physiques, chimiques et biologiques des matériaux à l'échelle nanométrique, renchérit Palma Rocchi, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche en cancérologie de Marseille. Ceci afin d'améliorer la prise en charge personnalisée des maladies.* » Son équipe a mis au point des nanoformulations d'acides nucléiques thérapeutiques, qui ciblent l'ARN messager. Encapsulés dans une enveloppe lipidique, les acides nucléiques thérapeutiques sont particulièrement stables. Tels des vaisseaux miniatures, ces molécules hybrides libèrent leur substance active au contact des cellules malades, sans induire de toxicité chez les cellules saines. Dans le cadre de ce projet, elles permettent d'inhiber l'expression de l'ARNm du gène Hsp27, pour bloquer la croissance tumorale dans les cancers de la prostate résistants aux traitements, et restaurer la sensibilité de l'organisme aux thérapies anticancéreuses conventionnelles*. « *Ces techniques innovantes sont une source d'espoir très concret* », conclut la chercheuse.

🔴 **Liposome.** Vésicule lipidique artificielle servant à encapsuler des protéines ou du matériel génétique

Palma Rocchi : unité 1068 Inserm/CNRS/Aix-Marseille université/Centre de lutte contre le cancer

* Voir *Magazine de l'Inserm* n° 49, C'est pour demain,

« Nanomédicaments. Les acides nucléiques thérapeutiques : du cancer à la Covid-19 », p. 16-17



SUEDE

DOULEUR

Remplacer la morphine par des électrodes

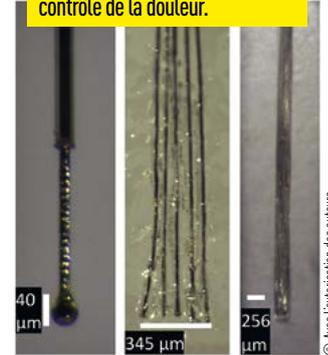
Lutter contre les douleurs chroniques tout en évitant les effets secondaires des médicaments constitue un défi considérable pour la communauté scientifique. Récemment, des chercheurs de l'université de Lund, encadrés par le

neurophysiologiste Jens Schouenborg, ont développé des microélectrodes ultrafines pour réduire les douleurs de forte intensité. Leur fonctionnement ? Elles stimulent les centres cérébraux de contrôle de la douleur, afin qu'ils bloquent à leur tour le signal nerveux dirigé vers le cortex cérébral. Les essais sur des rats éveillés ont montré que le dispositif pouvait inhiber, dans des conditions normales ou d'hyperalgésie[⚡], la perception des maux physiques. Et ce, sans effets secondaires. Cette technique serait même plus efficace que la prise de morphine à

haute dose - la substance anti-douleur de référence, qui peut provoquer accoutumance et addiction. Selon les chercheurs, ces microélectrodes devraient être efficaces pour tous les types de douleur médiés par la moelle épinière, mais aussi dans le traitement des maladies neurodégénératives, de la dépression et de l'épilepsie. Reste à s'assurer de leur innocuité totale avant de les adapter au cerveau humain.

⚡Hyperalgésie. Douleur amplifiée par un stimulus douloureux
 M. Forni *et al. Sci Adv.*, 8 octobre 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abj2847

⬇ Les micro-électrodes ultra-fines sont intégrées à de la gélatine avant leur implantation dans les centres cérébraux de contrôle de la douleur.



© Avec l'autorisation des auteurs



SUISSE/ALLEMAGNE

RYTHMES BIOLOGIQUES

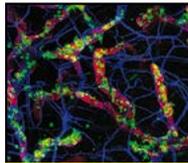
Un système immunitaire sensible à la course du temps

Le système immunitaire est-il régulé par l'horloge circadienne ? Pour répondre à cette question, des chercheurs de l'université de Genève et de l'université Ludwigs-Maximilians de Munich ont étudié la migration des cellules dendritiques[⚡] de la peau vers le système lymphatique, l'un des moteurs de la réponse immunitaire adaptative[⚡]. Leurs observations sont sans équivoque : l'afflux de cellules immunitaires oscille lui aussi sur une période d'une journée. Chez les souris, cette activité est la plus élevée dans la phase de repos, pendant le jour. Chez l'humain, elle atteint son pic tôt le matin. Ces résultats suggèrent que pour augmenter l'efficacité de certains vaccins ou immunothérapies, il faudrait prendre en compte l'heure à laquelle ils sont administrés.

⚡Cellule dendritique. Cellule du système immunitaire, présente dans de nombreux organes périphériques, qui migre vers les ganglions lymphatiques pour déclencher une réponse immunitaire

⚡Réponse immunitaire adaptative. Mécanisme de défense à long terme de l'organisme, spécifique à chaque agent infectieux rencontré

S. J. Holtkamp *et al. Nat Immunol.*, 18 octobre 2021 ; doi : 10.1038/s41590-021-01040-x



⬆ Cellules dendritiques de souris (vert) migrant dans les vaisseaux lymphatiques (rouge). Les vaisseaux sanguins sont en bleu.

© JUNG/Christoph Scheiermann



CHINE

MÉMOIRE

Les souvenirs sont plus que des archives

Pour mieux comprendre les mécanismes neuronaux qui sous-tendent la mémoire, des chercheurs encadrés par Gui Xue, de l'université normale de Pékin, et par Nikolai Axmacher, de l'université de la Ruhr à Bochum, ont réalisé des électroencéphalographies intracrâniennes (EEG) sur seize patients épileptiques, auxquels ils ont proposé des exercices sollicitant la mémoire à court et à long terme. Résultats ? Les images cérébrales collectées, combinées avec des modèles de réseaux de neurones profonds, ont révélé que les représentations mentales des souvenirs à court terme passent par plusieurs étapes de transformation successives avant d'être consolidées dans la mémoire à long terme. En quelque sorte, ils sont « mis en forme » avant d'être stockés, et ce dès après la perception des stimuli présentés aux patients. Un pas de plus vers notre compréhension de la mémoire épisodique, le souvenir des événements vécus.

J. Liu *et al. Sci Adv.*, 8 octobre 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abg9715



AUSTRALIE

GRIPPE SAISONNIÈRE

Une extinction, un heureux événement

La souche Yamagata B est l'une des principales souches de grippe saisonnière, donc généralement incluse dans les vaccins antigrippaux annuels. Grâce à leur surveillance étroite de la circulation du virus, une équipe de chercheurs de l'université de Melbourne, dirigée par Steve Rockman, a montré que la souche Yamagata B ne circulait plus du tout entre les mois d'avril 2020 et août 2021. Plusieurs facteurs expliquent ce recul : la faible infectiosité de cette souche, son évolution particulièrement lente et, bien sûr, les mesures de santé publique mises en place pendant la pandémie de Covid-19 dans le monde entier. Cependant, pour confirmer l'extinction de cette souche et reformuler les vaccins antigrippaux en conséquence, il sera nécessaire de l'épier pendant encore plusieurs saisons.

M. Koutsakos *et al. Nat Rev Microbiol.*, 28 septembre 2021 ; doi : 10.1038/s41579-021-00642-4

CERVEAU

Une carte du cortex moteur primaire pour s'orienter ?

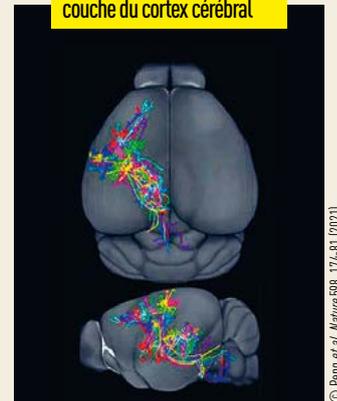
Comment sont organisées les cellules du cortex moteur primaire qui planifient, contrôlent et exécutent les mouvements volontaires des muscles ? Après cinq années d'étude, le consortium de chercheurs internationaux réunis dans le BICCN (Brain Initiative Cell Census Network) des Instituts américains de la santé (NIH) ont réussi à cartographier cette partie du cerveau, située dans la région postérieure du lobe frontal. Là se jouent des tâches

essentiels comme le contrôle de la marche, l'apprentissage et le perfectionnement de nouveaux gestes. Cette zone compte jusqu'à 116 types et sous-types de cellules différents, qui travaillent de concert pour nous permettre de réaliser des mouvements précis. Pour la première fois, les chercheurs ont réussi à déterminer leur distribution dans l'espace, leurs caractéristiques anatomiques et physiologiques, ainsi que leur profil génétique. Découverte étonnante : en explorant le

cortex moteur primaire chez différentes espèces, ils ont également montré que ces types cellulaires étaient hiérarchisés de manière similaire chez la souris, le moustique et l'humain. Ces résultats représentent une étape majeure dans la construction d'un atlas complet du cerveau, un authentique rêve de neurobiologiste, dont on espère qu'il pourrait contribuer au développement de nouvelles thérapies efficaces contre les maladies neurologiques. **J. P.**



Zone cartographiée d'une couche du cortex cérébral



© Peng et al. Nature 598, 174-81 (2021)

Brain Initiative Cell Census Network (BICCN). *Nature*, 6 octobre 2021 ; doi : 10.1038/s41586-021-03950-0



LE POINT AVEC



Christophe Bernard

neuroscientifique à l'Institut de neurosciences des systèmes à Marseille

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Christophe Bernard : On soupçonnait une grande diversité de neurones dans les régions corticales, mais on ne savait pas vraiment les classer. Or, ces travaux peuvent être comparés à la table périodique des éléments : ils permettent d'inventorier et de ranger les neurones dans des cases pertinentes. Toutefois, la

plus grande partie de cette étude a été réalisée chez la souris. Certains résultats ont certes été vérifiés chez le primate et l'humain, mais chez ce dernier, l'interprétation des données pose question : les chercheurs ont utilisé des tissus post-mortem ou issus d'un contexte pathologique, qui ne sont pas nécessairement représentatifs des mêmes tissus chez un individu en bonne santé. Malgré tout, ce type d'étude constitue une première étape essentielle vers une meilleure compréhension du cerveau. Imaginez que nous ayons trouvé un vaisseau spatial d'origine inconnue. Pour comprendre son fonctionnement, il nous faudrait d'abord caractériser les différentes pièces qui le composent. C'est ce qu'ont fait les auteurs, ici, en se concentrant sur une toute petite partie du vaisseau spatial.

Quelles sont les applications fondamentales et pratiques de ces résultats ?

C. B. : De nombreuses initiatives de cartographie du cerveau ont été lancées ; citons The Human Brain Project en Europe et The Brain Initiative aux États-Unis. Les modèles informatiques, qui permettent de simuler les propriétés des cellules, constituent des outils majeurs pour avancer dans cette voie. Or le fait de connaître les différents types de cellules dans une région cérébrale donnée permet de réaliser des modèles mathématiques très précis. C'est en outre l'application la plus immédiate de cette cartographie détaillée.

Elle permettra aussi de cibler certains types cellulaires pour les contrôler spécifiquement, par exemple avec l'optogénétique et la chémogénétique. Si une population de neurones est dysfonctionnelle dans le cadre d'une maladie, la « pilote » grâce à ces techniques pourrait permettre de restaurer la fonction cérébrale défaillante.

Une fois l'atlas du cerveau achevé, dans quelle mesure pourrez-vous utiliser ces données ?

C. B. : Si l'atlas complet était disponible immédiatement, on aurait fait un énorme pas en avant... pour poser encore davantage de questions ! Rappelons-nous les promesses du tout-génétique des années 1990, et restons prudents. Avec la cartographie génétique d'un individu, on nous avait promis une compréhension exhaustive des maladies en vue de leur guérison. Ce n'est pas ce qui s'est passé. Il manque encore une théorie générale, a minima un cadre conceptuel, qui nous permette d'interpréter ces nouvelles données... avant de rêver d'écrire un manuel d'utilisation du vaisseau.

Propos recueillis par Julie Paysant

Optogénétique. Technique alliant génie génétique et optique pour contrôler des cellules par la lumière

Chémogénétique. Contrôle différencié de l'activité d'un type cellulaire par une molécule extérieure au corps

Christophe Bernard : unité 1106 Inserm/Aix-Marseille Université

Pourquoi certaines personnes perdent-elles leur vision centrale ? Comment la préserver et même la restaurer ? Voilà deux des questions qui ont guidé la carrière de José-Alain Sahel, et auxquelles il a déjà apporté de nombreux éléments de réponse. Un acharnement récemment récompensé, à Berlin, par le prix Science Breakthrough of the Year in Life Science.

JOSÉ-ALAIN SAHEL

Un combat incessant pour préserver la vision

L'ophtalmologie est une discipline complète, à la fois médicale, chirurgicale, technologique, esthétique et humaine. Ces différentes facettes ont réussi à me séduire en quelques mois, au cours d'un stage à la Fondation ophtalmologique Rothschild à Paris auprès du Dr Jean Ganem, effectué un peu par hasard après mon doctorat de médecine », se souvient le professeur José-Alain Sahel, directeur de l'institut hospitalo-universitaire (IHU) parisien FOReSIGHT. Résultat : celui qui se destinait à la cancérologie pédiatrique se lance finalement dans un internat en ophtalmologie, qu'il termine en 1984 aux hôpitaux universitaires de Strasbourg. Il devient alors chef de clinique, tout en se lançant en parallèle dans un cursus scientifique en neurosciences – la rétine faisant partie du système nerveux central. « Je n'avais cependant pas l'ambition de rester à l'hôpital, où le poids des relations hiérarchiques ne me convenait pas. À l'époque, j'espérais m'installer en libéral », note le chercheur.

Oui mais voilà, il y a les patients... et leur impatience légitime, qui va bouleverser ses plans. « Le malade est censé représenter le versant question, et le médecin le versant réponse. Or, les réponses, ce dernier ne les a pas toutes ! Il lui faut les chercher parfois

dans des champs improbables, puis jouer le rôle de passeur entre la recherche et la prise en charge clinique. » Au cours d'un post-doctorat à l'université Harvard, aux États-Unis, José-Alain Sahel réalise que cet entre-deux est possible : il sera à la fois clinicien et chercheur. Une voie qu'il va devoir tracer dans ce qu'il appelle « une forme d'illégitimité ». « Je n'ai pas suivi le parcours royal de la recherche : thèse, grand institut de recherche, double cursus en médecine. Mais j'ai continué mon bonhomme de chemin malgré tout, car je ne voyais pas d'autre moyen de faire ce que je voulais faire. » À savoir, combler des vides béants dans la recherche ophtalmologique. « D'un côté, c'était une spécialité très performante et très gratifiante : on pouvait réaliser une opération chirurgicale et en observer les bénéfices chez le patient dès le lendemain, souligne le scientifique. De l'autre, il existait des pans entiers de maladies pour lesquelles on ne pouvait rien faire, notamment celles liées au vieillissement et à la génétique. »

Nommé professeur aux hôpitaux universitaires de Strasbourg à seulement 32 ans, José-Alain Sahel y voit l'opportunité de s'installer dans le temps long pour répondre à ces grands défis. Il commence ses recherches seul, puis son équipe s'agrandit progressivement jusqu'à constituer une petite unité Inserm. Il

décide alors de se consacrer aux rétinopathies pigmentaires, des maladies héréditaires dégénératives de la rétine, qui affectent en premier lieu les cellules photoréceptrices – les bâtonnets et les cônes. À l'époque, les gènes impliqués ne sont pas encore identifiés et les patients ne peuvent échapper à la cécité. Or le chercheur refuse de se résigner. D'où vient la perte de la vision centrale ? Grâce à ses équipes et à une collaboration précieuse avec le biologiste moléculaire **Thierry Léveillard**, il acquiert progressivement des éléments de réponse.

Près de 30 ans plus tard, le mécanisme en jeu est identifié, la preuve d'un traitement sur l'animal apportée et la start-up Sparing Vision, qui portera les recherches en clinique en 2022, créée. « Cela a été long, difficile et plusieurs fois nous avons failli abandonner, retrace José-Alain Sahel. Dans la recherche, on passe toujours par d'intenses moments de découragement. L'important est qu'ils vous fassent grandir. Et si j'ai bien une caractéristique qui prévaut sur les autres, c'est la ténacité. »

Cette même ténacité lui a aussi permis de donner vie à l'un des plus importants centres de recherche intégrée dédiés aux maladies de la vision. En 2001, il quitte ainsi Strasbourg pour rejoindre l'hôpital des Quinze-Vingts à Paris et se lance dans un projet d'institut :

l'Institut de la vision*. Celui-ci est prêt en 2008, mais est détruit dans un incendie un mois plus tard. « *Il a fallu tenir un an et demi sans locaux, sans labo, se rappelle le professeur. Rétrospectivement, je ne sais pas comment on a fait. Le courage des équipes a été lumineux.* »

D'une centaine de chercheurs en 2009, l'Institut de la vision en accueille trois fois plus aujourd'hui. Ses maîtres-mots ? La multidisciplinarité et la curiosité. « *Le plus merveilleux tout au long de ma carrière a été de travailler en équipe, insiste José-Alain Sahel. À l'Institut, nous avons des médecins, des chercheurs et des industriels, réunis autour des patients. Ce sont les questions ouvertes que chacun se pose qui créent des liens fructueux. Ces questions sont alimentées à la fois par l'attente pressante de réponses concrètes du côté des patients, et par notre propre curiosité.* »

Une recette qui fonctionne : la recherche progresse à grands pas et a déjà conduit à la création d'une douzaine de start-up destinées à mettre les innovations médicales de l'institut

sur le marché. C'est par exemple le cas de Pixium Vision**, prolongement d'une autre des grandes aventures de José-Alain Sahel : celle de la rétine artificielle. Commencée en 1996 avec le chercheur de l'Inserm Serge Picaud et le professeur Avinoam Safran, chef du service ophtalmologie aux hôpitaux universitaires de Genève, en Suisse, elle aboutit à la première implantation d'une rétine

artificielle en 2008. Aujourd'hui deux essais cliniques internationaux sont en cours, en partenariat avec l'université Stanford, aux États-Unis, avec comme objectif de rendre la vue à ceux qui l'ont perdue par dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Dans la liste des succès de l'Institut de la vision, citons également les progrès réalisés en thérapie génique sur les maladies génétiques de la rétine et la neuropathie optique. Ou encore, le premier traitement par optogénétique, qui a permis à deux patients atteints de rétinopathie pigmentaire de pouvoir à nouveau localiser, toucher et compter des objets. « *Les meilleurs moments dans la vie d'un chercheur, ce sont les instants de découverte. Nous avons eu la chance d'en vivre plusieurs* », apprécie José-Alain Sahel. En 2021, le prix internationalement reconnu Science Breakthrough of the Year in Life Science, que lui a décerné la fondation Falling Walls, à Berlin, met ainsi en lumière une vie de recherche dédiée au combat contre la cécité.

Après avoir dirigé pendant 12 ans l'Institut de la vision, José-Alain Sahel a laissé sa place à son collaborateur, Serge Picaud, le 1^{er} janvier 2021. Mais il reste directeur de l'IHU FOReSIGHT, qu'il a créé en 2019. Celui-ci rassemble à Paris l'Inserm, Sorbonne Université et le centre hospitalier des Quinze-Vingts autour de l'Institut de la vision et vise à faciliter les recherches sur la perte de la vision en mêlant expertise scientifique et pôles de soin. José-Alain Sahel est également à présent directeur du département d'ophtalmologie à l'université de Pittsburgh, aux États-Unis, où il supervise la création d'un Institut de la vision américain, qui travaille déjà étroitement avec celui de Paris. Son cerveau fourmille toujours de projets et d'idées de recherche, de la stimulation cérébrale pour les aveugles à la régénération du nerf optique, en passant par la dimension sociale de la santé, et des recherches, en collaboration avec des philosophes, sur le vécu des patients. Toujours avec cette même envie : faire la lumière, et aider.

Nolwenn Le Jannic

DATES CLÉS

1984. Diplôme national d'ophtalmologie

1992. Création du Laboratoire de physiopathologie cellulaire et moléculaire de la rétine avec Henri Dreyfus et David Hicks

2001. Chef du service d'ophtalmologie à l'hôpital des Quinze-Vingts et à la Fondation ophtalmologique Rothschild

2009. Création de l'Institut de la vision

2012. Création des start-up Gensight et Pixium Vision avec Bernard Gilly

2015. Prix Opecst-Inserm

2016. Création de Sparing Vision avec Thierry Lévillard

2019. Création de l'IHU FOReSIGHT

*voir *Magazine de l'Inserm* n° 50, Reportage « Troubles de la vision. Sauvez la rétine ! », p. 36-39

**voir *Magazine de l'Inserm* n° 43, Entreprendre « Pixium Vision. Un œil bionique contre la DMLA », p. 40-41

José-Alain Sahel, Thierry Lévillard :
unité 968 Inserm/CNRS/Sorbonne Université

Cardiologue et directrice de recherche Inserm, Giuseppina Caligiuri a consacré ces vingt dernières années à étudier le rôle des cellules immunitaires dans les maladies cardiovasculaires. Avec succès : elle a mis au point un peptide de synthèse qui limite la réaction immunitaire en jeu dans certaines de ces pathologies. Un travail aujourd'hui récompensé par le prix Jean-Paul Binet de la Fondation pour la recherche médicale.

Ma carrière a pris un tournant il y a une vingtaine d'années, quand j'ai cherché à distinguer les cellules endothéliales, qui tapissent les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et les cellules de l'immunité dans des échantillons issus de patients. Je m'étais concentrée sur le marqueur CD31, une protéine considérée comme propre aux cellules endothéliales. Or, je la retrouvais aussi sur des lymphocytes ! J'ai refait les tests, demandé à des collègues immunologistes de vérifier mes protocoles, mais j'arrivais toujours au même résultat. Je me suis alors replongée dans la littérature, et j'ai découvert qu'il ne s'agissait pas d'un artefact, ni d'une hallucination... À partir de là, je me suis acharnée à identifier le rôle du fameux CD31 dans cette affaire. J'ai finalement compris qu'il s'agissait d'une protéine du « maintien du calme ». Derrière ce nom poétique, il y a un phénomène intrigant : tant que les cellules du sang et de l'épithélium présentent le CD31, la réaction immunitaire ne se déclenche pas. Mais si elles perdent leur CD31, plaquettes et lymphocytes s'activent. Dans le cas de pathologies thrombotiques ou inflammatoires, il faut donc réduire cette activité. Dans ce but, j'ai créé un peptide de synthèse, désormais breveté, qui restaure la fonction du CD31 et

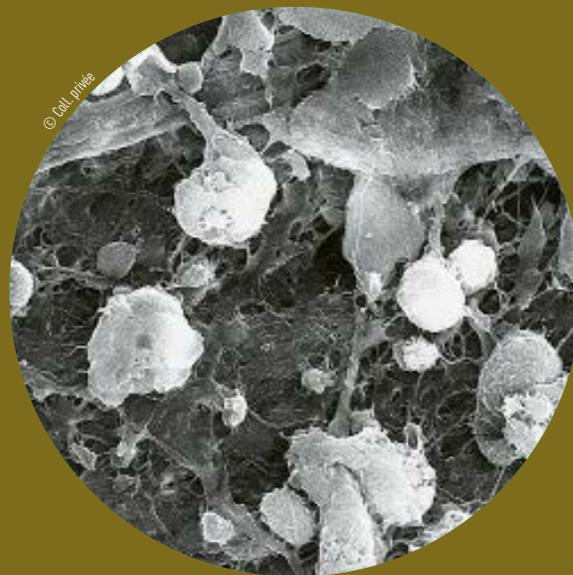
« Un résultat anormal devient bon signe ! »



© Coll. privée

Giuseppina Caligiuri

unité 1148 Inserm/Université de Paris, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle



© Coll. privée

📍 Globules blancs et plaquettes du sang s'attaquant à l'endothélium d'une artère malade

permet de limiter le recours aux médicaments immunosuppresseurs ou aux antiplaquettaires. Cette découverte est à l'origine de la création de la start-up Tridek-One*, qui développe maintenant des médicaments immunomodulateurs qui ciblent CD31. Moralité : quand on aboutit à un résultat anormal, c'est parfois bon signe !

Propos recueillis par Nolwenn Le Jannic

* voir Magazine de l'Inserm n° 44, Entreprendre « Tridek-One. Pacifier le système Immunitaire », p. 40-41

COMPRENDRE LE LIEN ENTRE ALIMENTATION ET RÉPONSE ANTITUMORALE

Comment les monocytes, des cellules du système immunitaire qui se déplacent grâce à la circulation sanguine, se différencient-ils en macrophages, des globules blancs infiltrés dans les tissus, et capables d'ingérer des agents pathogènes ? Cette question, qui a passionné Élodie Segura au tout début de sa carrière, l'a finalement amenée à étudier le lien entre alimentation et cancer et à décrocher un prix du Fonds Amgen France pour la science et l'humain.

Dès 2017, l'une des études de la jeune Élodie Segura révèle qu'une molécule, le récepteur aryl-hydrocarbène ou AhR, est impliquée dans la relation entre alimentation et cancer.

« Le ligand qui active ce récepteur est issu des nutriments fournis par notre microbiote, et par notre alimentation – on en trouve dans le brocoli par exemple, précise la chercheuse. On sait également que les monocytes sont attirés à l'intérieur des tumeurs, et qu'ils y ont une action délétère. J'ai donc voulu savoir si notre alimentation, via AhR, pouvait jouer un rôle dans la réponse immunitaire aux thérapies anti-checkpoint, des immunothérapies contre le cancer très prometteuses qui ciblent les points de contrôle du système immunitaire. »

Une piste de recherche originale qu'Élodie Segura commence à creuser en 2018 avec de premiers résultats encourageants. « Sur des modèles de tumeur chez les souris, nous avons montré que lorsque les rongeurs sont nourris avec un régime alimentaire dépourvu de ligands d'AhR, ils sont trois

**Élodie
Segura**

unité 932 Inserm/Institut Curie,
Immunité et cancer

fois moins nombreux à répondre au traitement anti-checkpoint », souligne la scientifique. Un brevet est déjà déposé, mais il reste environ 18 mois d'études nécessaires pour comprendre le phénomène à l'échelle moléculaire. Le financement associé au prix décerné par le Fonds Amgen France pour la science et l'humain, décroché par Élodie Segura en octobre 2021, permettra d'achever ces travaux. « À terme, nos recherches pourraient servir de support pour mieux accompagner les patients cancéreux dans l'adaptation de leur régime alimentaire », espère la chercheuse.

Nolwenn Le Jannic

🔗 C. Goudot *et al.* *Immunity*, 19 septembre 2017 ;
doi : 10.1016/j.immuni.2017.08.016

🔗 T.-L. Tang-Huau *et al.* *Nature Commun.*, 2 juillet 2018 ;
doi : 10.1038/s41467-018-04985-0

🔗 M. Durand *et al.* *JEM*, 9 mai 2019 ; doi : 10.1084/jem.20181994

🔗 A. de Juan, E. Segura. *Front Immunol.*, 20 mai 2021 ;
doi : 10.3389/fimmu.2021.645168

🔗 A. Coillard *et al.* *PNAS*, 26 octobre 2021 ;
doi : 10.1073/pnas.2109225118



GRAND ANGLE

SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

Une vraie maladie ?

Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury**

Des mois après avoir contracté la Covid-19, y compris sous une forme bénigne, certains malades peinent à se rétablir. Faire des courses, sortir entre amis, manger ou se laver les dents... Ces activités ordinaires suscitent un épuisement anormal. La sensation d'un cerveau qui fonctionne au ralenti se double d'un sommeil peu réparateur et d'un état de confusion diffus. Heureusement, ces symptômes disparaîtront spontanément dans la plupart des cas. Mais quelques malchanceux pourraient développer une encéphalite myalgique, aussi nommée « syndrome de fatigue chronique », dont le diagnostic repose sur une intolérance à l'effort qui s'exprime de manière retardée. Pour l'heure, aucune cause biologique caractéristique de cette maladie n'a été formellement identifiée. Souvent qualifiée de trouble psychosomatique ou confondue avec une dépression, elle est pourtant bien réelle. Et des pistes sur les mécanismes en jeu chez les malades se dessinent, enfin ! Tour d'horizon des recherches menées sur ce syndrome encore peu reconnu en France, et sur lequel un nouveau regard pourrait être porté, ironiquement... grâce à la pandémie.

Nous connaissons toutes et tous la fatigue, cette expression subjective d'une perte de vitalité. Elle se manifeste par un entrain diminué, une plus grande peine à effectuer certaines tâches physiques ou cognitives, une perte de motivation, d'endurance... Fort heureusement, elle est généralement passagère. C'est même un signal utile de l'organisme : la fatigue peut constituer le symptôme d'une maladie, comme l'hypothyroïdie ou l'insuffisance hépatique. Mais chez certaines personnes, la situation est plus nébuleuse. L'état de fatigue est prolongé. Il s'étire sur des semaines, des mois, des années. La sensation de manque d'énergie est écrasante, et n'est pas soulagée par une sieste ou des vacances. En outre, les individus concernés ont l'impression que leur cerveau tourne au ralenti : c'est ce que l'on appelle parfois le « brouillard mental », ou *brain fog*. Pourtant, ils ne sont pas victimes d'un burn out ou d'un excès d'activité physique, et n'ont aucune maladie « organique » qu'un médecin aurait

pu détecter. Ils sont seulement épuisés, au point, parfois, de devoir renoncer à une activité professionnelle, sociale, domestique ou de loisir.

« *C'est un peu comme si ces personnes étaient équipées d'une vieille batterie de téléphone, illustre Frédérique Retornaz* médecin interniste et chercheuse à l'Hôpital européen de Marseille. *Si l'appareil est utilisé pour quelques heures ou minutes, même pour des tâches peu gourmandes en énergie, comme tenir une conversation, le niveau de charge diminue à la vitesse grand V. S'il tombe à zéro, c'est le "crash", comme l'appellent les patients – qui se retrouvent cloués au lit. Il faut alors qu'ils rechargent la batterie de leur corps, ce qui peut prendre plusieurs jours. Double peine : la batterie ne se recharge jamais à 100 %.* »

« *Cliniquement, ces personnes sont à plat, comme on le serait avec une bonne grippe. Sauf qu'elles n'ont pas le virus* », précise **Jean-Dominique de Korwin**, spécialiste de médecine interne et gastro-entérologue au centre hospitalo-universitaire de Nancy. Pour l'Organisation mondiale de la santé,

ces patients sont atteints d'encéphalomyélite myalgique (EM), ou syndrome de fatigue post-virale, selon la dixième *Classification internationale des maladies* (CIM-10). L'Institute of Medicine (IOM) – l'actuelle Académie de médecine américaine – parle de maladie de l'intolérance systémique à l'effort (MISE). En France, pour la Caisse primaire d'assurance mala-

die, les malades souffrent d'une asthénie, c'est-à-dire d'un type de fatigue particulier : le syndrome de fatigue chronique (SFC), classé dans les syndromes fonctionnels inexplicables, c'est-à-dire sans cause organique identifiée. Aujourd'hui, la majorité des spécialistes et des malades

« **La Covid longue, qui lui ressemble beaucoup, pourrait contribuer à faire sortir le syndrome de fatigue chronique de l'ornière** »

parlent d'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) ; mais ces multiples appellations reflètent les incertitudes qui règnent autour de ce trouble, encore mal connu par la grande majorité des médecins et des chercheurs. Néanmoins, la situation pourrait évoluer, grâce à la révision des critères diagnostiques et des recommandations de prise en charge récemment publiée outre-Manche par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Quant à « *la Covid longue, qui lui ressemble beaucoup, elle pourrait contribuer à faire sortir le syndrome de fatigue chronique de l'ornière* », espère **François Jérôme Authier**, neurologue à l'hôpital Henri-Mondor à Créteil et chercheur à l'Institut Mondor de recherche médicale de l'Inserm. Un espoir que partage **Alaa Ghali**, médecin interniste au centre hospitalo-universitaire d'Angers :

📌 La Covid longue pourrait changer le regard sur le syndrome de fatigue chronique. Ici, un patient infecté par la Covid-19 dans une salle de quarantaine à l'hôpital.



Frédérique Retornaz : service de médecine interne et maladies infectieuses, Hôpital européen Marseille ; équipe d'accueil 3279, Aix-Marseille Université, Centre d'études et de recherche sur les services de santé et la qualité de vie (Ceress)

Jean-Dominique de Korwin : CHRU de Nancy ; université de Lorraine

François Jérôme Authier : unité 955 Inserm/ Université Paris Est Créteil Val de Marne

Alaa Ghali : département de médecine interne et d'immunologie clinique, CHU d'Angers

🔗 ameli.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/definition-symptomes-causes

🔗 NICE, *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*, 29 octobre 2021 ; nice.org.uk/guidance/ng206

« Il serait intéressant que la Covid longue change le regard de la société, des médecins et des chercheurs sur le SFC », et plus généralement, sur toutes les situations où des symptômes inexpliqués sont source de mal-être et de handicap. Et pour cause : « Selon les critères diagnostiques les plus drastiques, le syndrome de fatigue chronique toucherait entre 0,2 et 0,4 % des Européens, soit 130 000 à 270 000 Français, dont une majorité de femmes », indique Jean-Dominique de Korwin.

En quête du bon diagnostic

Quel que soit le nom donné à cet état d'épuisement chronique et invalidant, le premier écueil auquel sont confrontés malades, médecins et chercheurs est le diagnostic. « À ce jour, il n'existe aucun biomarqueur de l'EM/SFC, c'est-à-dire de caractéristiques biologiques propres à ce syndrome. Il existe certes des hypothèses convaincantes sur les mécanismes physiopathologiques en jeu, mais aucune n'est formellement confirmée. Le diagnostic reste donc exclusivement clinique ; dans ce cadre, il faut d'abord s'assurer que la fatigue, qui est un symptôme très courant, n'est pas due à une autre maladie, explique Jean-Dominique de Korwin. Or, jusqu'aux dernières recommandations du NICE, les symptômes à retenir pour identifier les patients qui souffrent d'une EM/SFC étaient imprécis. » Les critères précédents dits « de Fukuda » ont en effet été établis en 1994 par le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) américain. Le SFC est alors décrit comme « un épuisement chronique inexpliqué par une autre pathologie ou un effort prolongé, qui est nouveau pour le patient et qui dure depuis au moins six mois. Cette fatigue n'est pas soulagée par le repos et réduit significativement toutes ses activités. » À cela, doivent s'ajouter au moins quatre symptômes parmi les suivants : une dégradation sévère de la mémoire à court terme ou de la concentration, des maux de gorge, une sensibilité des ganglions lym-



⌚ Cette table inclinable, à l'hôpital Johns Hopkins (États-Unis), reproduit les symptômes d'une perte de conscience, afin d'établir un éventuel diagnostic d'encephalomyélite myalgique.

© David Parker/SPU/Phanie

phatiques (sièges des cellules du système immunitaire), des douleurs musculaires et articulaires, des maux de tête anormaux, un sommeil non récupérateur, un malaise de plus de 24 heures survenu après un effort peu intense. En 2011, sous la pression de médecins canadiens, un consensus international établit que l'épuisement après un effort physique ou intellectuel est un critère obligatoire pour établir le diagnostic. Il doit s'accompagner d'un état de fatigue responsable d'une diminution de moitié du niveau d'activité associée à au moins une atteinte neurologique, infectieuse et endocrinienne. Quatre ans plus tard, l'IOM insiste sur l'intolérance à l'effort. Aujourd'hui, pour conclure à une

EM/SFC il faut une fatigue handicapante, un malaise post-effort qui s'exprime de manière retardée (environ 12 heures), avec une exacerbation des autres symptômes, un sommeil non réparateur, et des difficultés cognitives. « Enfin, il faut soupçonner l'EM/SFC dès que ces quatre symptômes durent depuis au moins 6 semaines chez les adultes, et 4 semaines chez les enfants et les adolescents », complète Jean-Dominique de Korwin.

« Ces recommandations, enfin claires et bien balisées, constituent une avancée majeure, assure Frédérique Retornaz. Le fait de souligner que les patients sont littéralement « fracassés » de manière retardée après un effort physique, intellectuel ou émotionnel répond au besoin de signes objectifs des médecins : un patient incapable de faire un test d'effort jusqu'au

⌚ F. Estévez-López et al. *J Clin Med.*, 21 mai 2020 ; doi : 10.3390/jcm9051557

⌚ K. Fukuda et al. *Ann Intern Med.*, 15 décembre 1994 ; doi : 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009

⌚ B. M. Carruthers et al. *J Intern Med.*, 20 juillet 2011 ; doi : 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x

⌚ CDC Washington (DC) : National Academies Press (US), 10 février 2015 ; doi : 10.17226/19012

bout n'est ni en mauvaise condition physique, ni fainéant. Il permettra aussi de différencier l'EM/SFC de la fatigue chronique due à d'autres maladies, par exemple la sclérose en plaques, le lupus, la dépression... Autrement dit, cela évite de mélanger les choux et les carottes, ce qui était le cas avec les critères de Fukuda ! » En effet, « environ 40 % des malades qui souffrent de sclérose en plaques font des malaises post-effort, qui sont immédiats et s'estompent en quelques heures », précise Alaa Ghali. « Cela ne veut pas dire qu'ils ne sont pas touchés aussi par le syndrome de fatigue chronique, et inversement : nous avons observé des comorbidités. En revanche, on sait aujourd'hui que l'EM/SFC est une maladie à part entière, complète Frédérique Retornaz. Ce diagnostic facilité devrait accélérer les recherches sur des groupes plus homogènes de malades, seul moyen de confirmer certaines hypothèses sur les mécanismes mis en jeu dans cette pathologie, qui reste très complexe. » L'un des mystères qu'il faut urgemment percer concerne l'origine, ou plutôt les origines, de l'EM/SFC, même si « la majorité des patients est capable de dater précisément l'entrée dans la maladie », indique Jean-Dominique de Korwin. Or, aujourd'hui, les scientifiques n'ont pas trouvé les coupables idéaux : infection, stress psychologique, facteurs environnementaux, terrain génétique favorable... Rien n'est à exclure à ce stade.

Une infection coupable ?

Parmi les pistes explorées, les maladies virales sont fréquemment évoquées : « Elles

❖ **Mononucléose infectieuse.** Maladie virale qui se transmet par la salive, appelée aussi maladie du baiser, et qui touche surtout les adolescents et les jeunes adultes

❖ **Fièvre Q.** Maladie bactérienne qui se transmet de l'animal à l'humain

❖ **Fièvre de la Ross River.** Maladie virale transmise par les moustiques présente dans le Pacifique sud, notamment en Nouvelle-Calédonie

↗ S. Rasa et al. *J Transl Med.*, 1^{er} octobre 2018 ; doi : 10.1186/s12967-018-1644-y

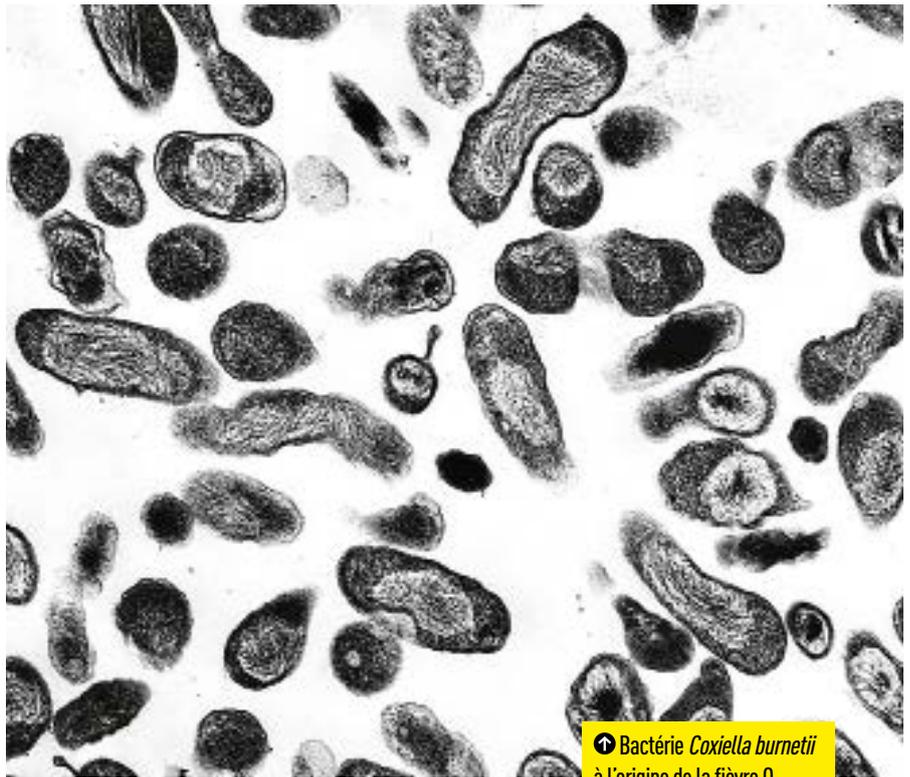
↗ J.-D. de Korwin et al. *Rev Méd Interne.*, 31 mai 2016 ; doi : 10.1016/j.revmed.2016.05.003

↗ B. Z. Katz et al. *Curr Opin Pediatr.*, février 2013 ; doi : 10.1097/MOP.0b013e32835c1108

↗ J. R. Kerr et al. *J Rheumatol.*, mars 2002 ; 29 (3) : 595-602

↗ I. Hickie et al. *BMJ*, 1^{er} septembre 2006 ; doi : 10.1136/bmj.38933.585764.AE

↗ A. Abrahams et al. *Lancet*, 4 janvier 1919 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (01) 22115-1



⬇ Bactérie *Coxiella burnetii* à l'origine de la fièvre Q

© NIND

semblent précéder l'apparition de l'EM/SFC chez environ 50 % des patients », rappelle Euromene (pour European Network on ME/CFS), le consortium européen pour la recherche sur l'EM/SFC dont font partie Jean-Dominique de Korwin et François Jérôme Authier. Comme l'indiquent les deux médecins français, « le virus d'Epstein-Barr à l'origine de la mononucléose infectieuse❖, et les entérovirus responsables de rhumes sont le plus souvent cités dans la littérature scientifique comme agents "déclenchants" de la maladie. Par ailleurs, des chercheurs américains ont observé que 13 %, 7 % et 4 % des adolescents (majoritairement des filles) présentent les critères d'EM/SFC respectivement 6, 12 et 24 mois après avoir eu une mononucléose. » Un lien avec le parvovirus B19, responsable de l'éruption de plaques de boutons bénins, a été établi par une équipe londonienne : 16 % d'une cohorte de patients présentaient un tableau clinique de l'EM/SFC avec malaise post-effort. Plus largement, des chercheurs australiens ont montré que 11 % des malades suivis après une mononucléose, une fièvre Q❖ due à la bactérie *Coxiella burnetii* ou une fièvre de la Ross River❖ engendrée par le virus du même nom pré-

sentaient un syndrome de fatigue chronique. La survenue de l'EM/SFC pourrait donc être indépendante de la nature même de l'infection... Qu'importe le pathogène, pourvu qu'on ait les symptômes ? En outre, certains virus, comme l'herpès, subsistent dans l'organisme pendant plusieurs années. Ils pourraient se réactiver partiellement, engendrant une inflammation de faible intensité, mais prolongée, qui contribuerait à la manifestation de l'EM/SFC.

La Covid longue y met du sien

Si l'hypothèse virale se confirme, l'EM/SFC pourrait alors constituer une sorte de dommage collatéral de la Covid-19... Une supposition très probable dans la mesure où « ce n'est pas la première fois qu'une épidémie virale s'accompagne de ce syndrome », souligne François Jérôme Authier. Suite à la grippe espagnole de 1918 due au virus H1N1, il n'était pas encore question de l'EM/SFC, mais le malaise post-effort avait été identifié en tant que séquelle. Ainsi, dès 1918, un médecin serbe conseillait : « Il faut [...] éviter tout effort corporel car [...] une mort subite peut survenir même après la guérison de la grippe espagnole. » Quarante-vingts ans

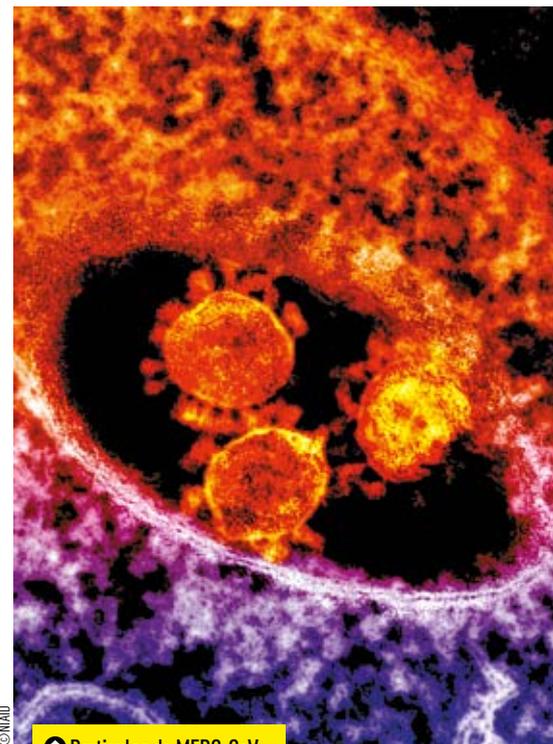
plus tard, mêmes causes, mêmes effets : une étude norvégienne a estimé qu'au cours de l'épidémie de grippe A de 2009, le risque de développer une EM/SFC a été multiplié par deux. Autre exemple : en 2005-2006, La Réunion a fait face à une épidémie de chikungunya, une maladie virale rhumatismale transmise par des moustiques. Grâce à la cohorte Serochik de l'Inserm, portée par **Patrick Gérardin**, médecin épidémiologiste au centre hospitalo-universitaire de La Réunion, les chercheurs ont constaté que, sur les 362 personnes qui avaient ressenti des douleurs rhumatismales ou de la fatigue au début de la maladie, « 26 % répondaient aux critères de l'EM/SFC » deux ans après.

Mais qu'en est-il des coronavirus, le sujet qui nous obsède actuellement ? Des méta-analyses montrent que l'épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) de 2002-2003 et celle du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) de 2013 ont également laissé leur cortège de séquelles : atteintes respiratoires, activité réduite, trouble du stress post-traumatique, dépression, anxiété et bien sûr fatigue. Une équipe de Hong Kong en Chine a constaté que plus de 41 mois après l'épidémie de SARS-CoV-1, 27,1 % des

malades suivis pouvaient être classés EM/SFC. Le Centre des maladies infectieuses de Séoul, en Corée, a quant à lui observé que 18 mois après la fin de l'épidémie de MERS, 32,7 % des survivants présentaient un syndrome clairement identifié. De quoi justifier des inquiétudes sur les effets à moyen et long terme de l'infection au SARS-CoV-2...

Les ravages de la pandémie en question

« Dès le début de la crise sanitaire liée à la Covid-19, nous – les médecins et chercheurs qui travaillons sur le syndrome de fatigue chronique – avons pressenti qu'elle pourrait entraîner des EM/SFC en grand nombre », explique François Jérôme Authier. Un pressentiment qui pourrait se vérifier, comme le montrent de nombreuses études sur les Covid longues, dans lesquelles apparaissent clairement les critères diagnostiques de l'EM/SFC. Dès janvier 2020, l'Inserm avait lancé la cohorte French Covid afin de suivre les malades hospitalisés. Grâce à elle, **Jade Ghosn**, infectiologue à l'hôpital Bichat à Paris et chercheur du laboratoire Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution, a montré que, six mois après l'hospitalisation, 60 % des 1 137 malades suivis présentaient au moins une séquelle, et un quart en avaient trois. Les plus rapportées sont une fatigue intense (40 %), une gêne respiratoire (30 %), des douleurs articulaires (18 %) et musculaires (17 %) et des maux de tête (11 %). Par ailleurs, les femmes étaient plus nombreuses que les hommes à présenter au moins trois séquelles, alors qu'elles étaient moins à risque de formes graves. Enfin, un tiers des malades qui avaient une activité professionnelle avant leur hospitalisation n'ont pas pu la reprendre. L'étude coordonnée par **Yann Nguyen** de l'hôpital Beaujon à Paris et du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations de l'Inserm complète le tableau : les patients signalent des pertes de mémoire, des troubles de la concentration et du sommeil. Un tiers des sportifs réguliers n'ont pas repris le sport et plus de



Particules de MERS-CoV

64 % de ceux qui l'ont fait indiquent être à un niveau d'activité plus bas qu'avant l'hospitalisation. Grâce à la cohorte Comebac (Consultation multi-expertise de Bicêtre après Covid-19), des équipes de l'Inserm, de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre et de l'université Paris-Saclay font un constat similaire. « Il est normal que l'organisme des malades hospitalisés, malmenés par la Covid et/ou la réanimation, soit meurtri

Patrick Gérardin : CIC 1410 Inserm/Université de La Réunion

Jade Ghosn : unité 1137 Inserm/Université de Paris

Yann Nguyen : unité 1018 Inserm/Institut Pasteur/Université Paris-Saclay/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

P. Magnus *et al. Vaccine*, 17 novembre 2015 ; doi : 10.1016/j.vaccine.2015.10.018

A. Duvignaud *et al. Epidemiol Infect.*, 28 février 2018 ; doi : 10.1017/S0950268818000031

H. Ahmed *et al. J Rehabil Med.*, 31 mai 2020 ; doi : 10.2340/16501977-2694

J. P. Rogers *et al. Lancet Psychiatry*, 18 mai 2020 ; doi : 10.1016/S2215-0366(20)30203-0

M. H.-B. Lam *et al. Arch Intern Med.*, 14 décembre 2009 ; doi : 10.1001/archinternmed.2009.384

S. H. Lee *et al. Psychiatry Investig.*, 7 janvier 2019 ; doi : 10.30773/pi.2018.10.22.3

J. Ghosn *et al. Clin Microbiol Infect.*, 10 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.cmi.2021.03.012

E. Garrigues *et al. J Infect.*, 25 août 2020 ; doi : 10.1016/j.jinf.2020.08.029



Pendant l'épidémie de grippe espagnole aux États-Unis en 1918, l'accès aux transports de la ville de Seattle était interdit aux personnes ne portant pas de masque.

sur le long terme, reconnaît Frédérique Retornaz. *Ce qui est plus déroutant, c'est que des patients qui ont eu une Covid-19 légère ressentent les mêmes symptômes persistants et invalidants.* »

Pour preuve, les travaux de **Viet-Thi Tran** et de **Carolina Riveros**, respectivement co-investigateur et ingénierie d'étude de la cohorte Compare (Communauté de patients pour la recherche), dirigée par **Philippe Ravaud** du Centre de recherche en épidémiologie et statistique (Cress) dans lequel l'Inserm est impliqué. De décembre 2020 à mi-février 2021, la cohorte comptait 1 360 déclarations de Covid longue. Les épidémiologistes qui avaient élaboré un questionnaire afin d'évaluer la sévérité de la maladie et son impact ont interrogé 1 022 patients avec Covid-19 confirmée ou suspectée. Parmi ceux-ci, la grande majorité (1 001) n'avait pas été hospitalisée. Fatigue, maux de tête, « brouillard mental » et troubles du sommeil sont décrits par 60 à 90 % des personnes. Et plus de 80 % indiquent que la maladie évolue par poussées, un phénomène observé dans l'EM/SFC. Conséquences sur leur quotidien : la moitié a besoin d'aide pour certaines activités à la maison et/ou au travail, et plus des trois quarts ressentent leur état comme « insoutenable ». L'étude estime que la qualité de vie de ces patients est environ 40 % inférieure à celle de la population générale. De fait, « *les signes et symptômes persistants trois semaines après l'infection peuvent être associés à plusieurs entités cliniques distinctes : des lésions organiques dues à la maladie ou*

à son traitement, un syndrome de fatigue post-virale, une excrétion [une libération, ndlr.] virale prolongée, une réinfection, des facteurs mentaux tels que le stress post-traumatique », précise l'équipe du Cress. Malgré les similitudes de symptômes entre la Covid longue et l'EM/SFC, aucune étude à ce jour ne conclut à un lien formel entre les deux, mais aucun travail ne l'exclut. Néanmoins, toutes les publications soulignent l'urgence des recherches sur le sujet ; « *des recherches qui pourraient aussi contribuer à mieux comprendre l'EM/SFC* », assure Jean-Dominique de Korwin.

Stress, traumatismes et autres aléas

Les infections n'expliquent pas la survenue de l'EM/SFC chez tous les patients. Les traumatismes de l'enfance qui ont un fort retentissement psychique – les abus physiques, sexuels, psychologiques, et la négligence par exemple – pourraient aussi être en cause. Stefan Kempke de l'université de Louvain en Belgique a établi que la moitié des malades rapportent au moins un traumatisme qui multiplierait de 6 à 8 fois le risque de développer une EM/SFC plus sévère, selon des chercheurs du CDC d'Atlanta aux États-Unis ; un risque qui augmente avec la gravité des traumatismes... Plus largement, un stress intense pourrait être

source d'EM/SFC, comme en témoignent les études sur le syndrome de la guerre du Golfe, qui a opposé, au début des années 1990, l'Irak à une coalition de 35 pays, dirigée par les États-Unis. « *Les séquelles des vétérans américains et britanniques sont des symptômes caractéristiques de l'EM/SFC : fatigue, troubles cognitifs, douleurs musculaires et même malaise post-effort* », indique François Jérôme Authier. Par exemple, au Kansas, 7,1 % des vétérans de la guerre du Golfe présentent une EM/SFC – avec une prévalence plus élevée pour ceux qui ont combattu sur le terrain, par rapport aux militaires restés sur les navires. Selon ces chercheurs, « *les premiers pourraient avoir été confrontés à un plus grand nombre ou à une plus grande concentration d'expositions potentiellement toxiques, et avoir subi davantage de traumatismes liés au combat* ».

Fort heureusement, tout le monde ne développe pas une EM/SFC au moindre rhume ou après un stress intense. « *D'après notre expérience et diverses études, il y a sans doute une dimension génétique qui prédispose certains à développer la maladie, mais aussi des*

phénomènes épigénétiques [c'est-à-dire des modifications de l'activité des gènes, ndlr.] », indique Frédérique Retornaz. En la matière, aucun profil type ne se dégage, mais les gènes modifiés interviennent dans les mécanismes physiopathologiques soupçonnés d'être impliqués dans l'EM/SFC.

« Fait déroutant, des patients qui ont eu une Covid-19 légère ressentent les mêmes symptômes persistants et invalidants que ceux hospitalisés »

↳ Le stress intense, comme celui vécu par ces soldats américains pendant la guerre du Golfe en 1991, pourrait être source d'EM/SFC.



© Eric Bonnet/Rea

Viet-Thi Tran, Carolina Riveros, Philippe Ravaud : unité 1153 Inserm/Université de Paris/Université Sorbonne Paris Nord/INRAE

↳ V.-T. Tran *et al.* *Clin Infect Dis.*, 29 avril 2021 ; doi : 10.1093/cid/ciab352

↳ S. Kempke *et al.* *J Psychiatr Res.*, 16 février 2013 ; doi : 10.1016/j.jpsychires.2013.01.021

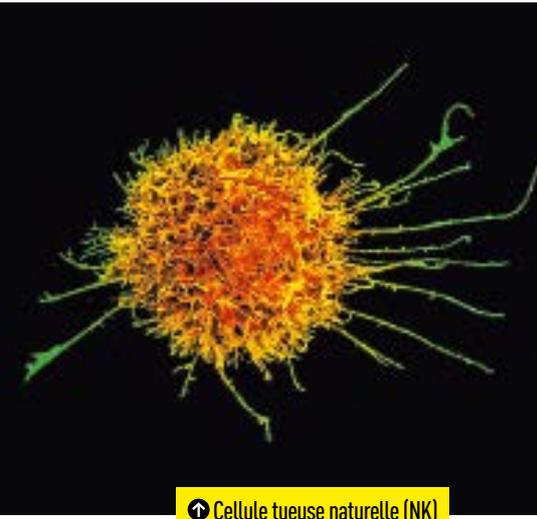
↳ C. Heim *et al.* *Arch Gen Psychiatry.*, novembre 2006 ; doi : 10.1001/archpsyc.63.11.1258

↳ C. Heim *et al.* *Arch Gen Psychiatry.*, janvier 2009 ; doi : 10.1001/archgenpsychiatry.2008.508

↳ L. Steele. *Am J Epidemiol.*, 15 novembre 2000 ; doi : 10.1093/aje/152.10.992

↳ E. M. van de Putte *et al.* *Pediatrics.* juin 2006 ; doi : 10.1542/peds.2005-2307

↳ C. M. Lakhani *et al.* *Nat Genet.*, 14 janvier 2019 ; doi : 10.1038/s41588-018-0313-7



↑ Cellule tueuse naturelle (NK)

© NIAID

En l'occurrence, « ces dernières années, de plus en plus d'études ont montré que l'EM/SFC pourrait être une maladie du système immunitaire, du système nerveux autonome et des mitochondries, les usines à énergie de nos cellules », résume Frédérique Retornaz.

Quand le système immunitaire déraile

Le système immunitaire des patients pourrait en effet être dérégulé... mais apposons, cette fois encore, un bémol : il y a là de forts soupçons, mais toujours pas de coupable idéal ! Selon cette hypothèse, les deux types d'immunité, innée et acquise, pourraient être impliqués dans la manifestation de la maladie. Côté immunité innée, les cellules tueuses naturelles (NK pour *natural killer*), des lymphocytes qui tuent les cellules infectées par un agent pathogène et alertent les autres acteurs de l'immunité acquise, sont sur la sellette. « Dans l'EM/SFC, leur taux est plus bas

↑ **Système nerveux autonome.** Système nerveux qui contrôle les processus physiologiques internes, comme l'activité cardiaque, la digestion, et qui intervient dans les réactions au stress

↑ **Immunité innée.** Première ligne de défense de l'organisme contre les agents infectieux, non spécifique d'un pathogène donné

↑ **Immunité acquise.** Défense de l'organisme contre les agents infectieux, spécifique d'un pathogène donné, qui se met en place après l'immunité innée

↑ T. Michel *et al.* *J Immunol.*, 1^{er} avril 2016 ; doi : 10.4049/jimmunol.1502570

↑ A. S. Bradley *et al.* *Clin Exp Immunol.*, 29 novembre 2012 ; doi : 10.1111/cei.12043

↑ L. Russell *et al.* *BMC Immunol.*, 10 mars 2016 ; doi : 10.1186/s12865-016-0142-3

que la normale. Particulièrement celui des CD56bright, impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire », indique Jean-Dominique de Korwin. En outre, elles seraient moins efficaces pour détruire les cellules indésirables...

Côté immunité acquise, les lymphocytes B – les cellules chargées de produire les anticorps – montreraient également quelques déficiences. Plus précisément, il semblerait que le processus qui permet aux lymphocytes B immatures d'acquies la capacité à reconnaître les pathogènes soit très perturbé chez les malades. Selon des immunologistes britanniques, « ces modifications pourraient suggérer une tendance subtile à l'auto-immunité », un phénomène dans lequel le système immunitaire s'en prend à tort aux cellules de l'organisme – comme par exemple dans le diabète de type 1, dû à la destruction de cellules du pancréas.

Pour que le système immunitaire soit pleinement efficace, les cellules qui le composent communiquent grâce à des médiateurs, les cytokines. Ces messagères sont notamment responsables de l'inflammation et de l'« orage cytokinique » observé dans la Covid-19, qui peut conduire à la mort des malades. Or, il existe des cytokines pro-inflammatoires et d'autres anti-inflammatoires, qui fonctionnent en

réseau. Dans l'EM/SFC, de nombreuses études montrent que leurs taux sont modifiés, mais les données divergent quand il s'agit de déterminer lesquelles augmentent, et lesquelles diminuent... Cette divergence pourrait être due au fait que ces taux se modifient au cours de la progression de la maladie, comme l'ont montré des équipes de l'université d'Alberta au Canada.

Si des dysfonctionnements supposés du système immunitaire pourraient contribuer à maintenir les malades dans un état inflammatoire, un autre suspect doit être considéré : le microbiote, l'écosystème de bactéries qui tapisse notre intestin et est étroitement lié à de nombreux aspects de



↓ Lymphocyte B

© NIAID

L'immunité acquise mise à mal

Des médecins d'Anvers en Belgique ont observé que les cellules NK des malades EM/SFC présentent des anomalies au niveau des récepteurs membranaires qui commandent leur activation. Une équipe de l'université Bond en Australie, quant à elle, a établi qu'elles expriment trop de perforine, une protéine qui perce la membrane de la cellule infectée, mais insuffisamment de granzymes A et K, les enzymes qui entraînent la mort cellulaire. Toujours en Australie, des variants génétiques ont été identifiés dans des canaux TRP (pour *transient receptor potential*) chargés de laisser passer le calcium, et dans des récepteurs à l'acétylcholine, un neurotransmetteur, ce qui expliquerait ainsi les défaillances des cellules NK. L'enquête immunitaire pointe également deux autres populations de cellules de l'immunité innée : les lymphocytes T

auxiliaires, qui coordonnent l'intervention des différentes cellules du système immunitaire, et les lymphocytes T CD8 qui, une fois activés par les premiers, détruisent les cellules infectées. Selon les travaux d'immunologistes du King's College de Londres, les patients EM/SFC présenteraient une production anormale de ces deux types de lymphocytes. Cerise sur le gâteau, ils fonctionneraient mal, seraient moins activés et présenteraient un métabolisme diminué...

↑ **Neurotransmetteur.** Composé chimique libéré par les neurones qui agit sur d'autres neurones

↑ I. Mihaylova *et al.* *Neuro Endocrinol Lett.*, août 2007 ; 28 (4) : 477-83

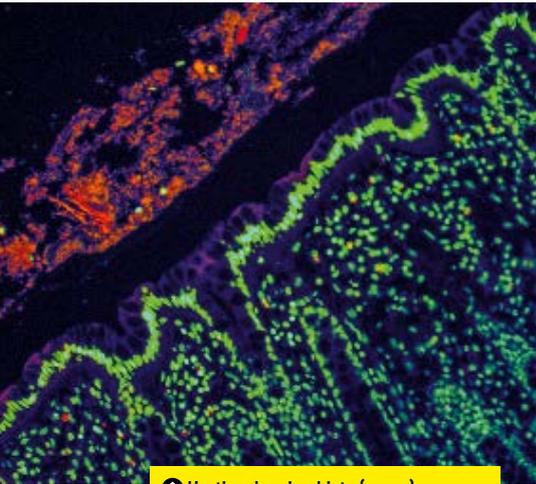
↑ E. W. Brenu *et al.* *J Transl Med.*, 28 mai 2011 ; doi : 10.1186/1479-5876-9-81

↑ S. Marshall-Gradisnik *et al.* *Appl Clin Genet.*, 31 mars 2016 ; doi : 10.2147/TACG.S99405

↑ A. Skowera *et al.* *Clin Exp Immunol.*, 22 janvier 2004 ; doi : 10.1111/j.1365-2249.2004.02354.x

↑ M. Curriu *et al.* *J Transl Med.*, 20 mars 2013 ; doi : 10.1186/1479-5876-11-68

↑ A. H. Mandarano *et al.* *J Clin Invest.*, 2 mars 2020 ; doi : 10.1172/JCI132185



🔍 L'action du microbiote (rouge) sur l'intestin (vert) pourrait expliquer en partie certains symptômes de l'EM/SFC.

© Inserm/Thierry Péron

neurone pour se contracter. « Nous avons observé que les protéines de stress (HSP pour heat shock protein) censées protéger contre le stress oxydant sont beaucoup plus basses au repos chez les malades, et n'augmentent pas suffisamment pendant l'effort, explique le médecin. Je soupçonne qu'à la suite d'épisodes de stress – infectieux, physique ou émotionnel – successifs, ces protéines se trouvent elles aussi épuisées. »

L'équipe d'Yves Jammes a également observé, dans un modèle animal, que la contraction musculaire induit un effet protecteur des HSP dans le muscle au travail et au repos... ainsi que dans le foie, le rein et le cerveau. Si cette protection s'avérait amoindrie au niveau cérébral, cela pourrait expliquer l'irruption de troubles cognitifs chez les malades. **Emmanuel Fenouillet**, lui aussi chercheur au C2VN, a mis en évidence une diminution du CD26, une molécule qui

dégrade les cytokines pro-inflammatoires, chez les patients. Depuis, Yves Jammes et Frédérique Retornaz ont montré que ces anomalies du stress oxydant et de l'activité des protéines HSP sont corrélés à la mauvaise qualité de vie des malades.

Les cellules qui voyaient le mal partout

L'accumulation de ces hypothèses donne le vertige... Mais des chercheurs commencent à établir une sorte de théorie générale de la fatigue chronique, qui en articule plusieurs. De fait, les mitochondries – les centrales énergétiques des cellules – pourraient jouer un rôle important dans la survenue de l'EM/SFC, en lien avec l'inflammation et le stress oxydant. On aurait alors affaire à un mécanisme pathologique bien huilé : d'une part, l'inflammation et son cortège de cytokines nuiraient aux mitochondries, qui ont pour mission de limiter le stress oxydant. D'autre part, ces mitochondries seraient détruites suite à l'irruption ou à la réactivation d'un virus, comme l'herpès. En effet, chez tout un chacun, à l'approche d'un virus, les cellules auto-détruisent leurs mitochondries : elles n'ont alors plus assez d'énergie pour répliquer ce virus, et donc participer à sa prolifération dans l'organisme. L'équipe de Bhupesh K. Prusty de l'université de Würzburg en Allemagne a justement observé qu'en mélangeant des cellules de malades de l'EM/SFC dans lesquelles le virus de l'herpès a été partiellement réactivé et des cellules saines, les

🔴 **Agent oxydant.** Molécule issue de la respiration des cellules et qui est capable d'oxyder des substances

🔴 **Antioxydant.** Molécule qui capte les agents oxydants

Yves Jammes, Emmanuel Fenouillet :

unité 1263 Inserm/NRAE/Aix-Marseille Université

📄 S. K. Shukla *et al.* *PLoS One*, 18 décembre 2015 ; doi : 10.1371/journal.pone.0145453

📄 Y. Jammes *et al.* *J Intern Med.*, 16 février 2005 ; doi : 10.1111/j.1365-2796.2005.01452.x

📄 Y. Jammes *et al.* *J Exp Biol.*, 15 novembre 2012 ; doi : 10.1242/jeb.074427

📄 Y. Jammes *et al.* *J Exp Biol.*, 20 juin 2013 ; doi : 10.1242/jeb.088898

📄 R. Guieu *et al.* *Ann Rheum Dis.*, 13 avril 2012 ; doi : 10.1136/annrheumdis-2011-201174

📄 E. Fenouillet *et al.* *J Transl Med.*, 31 août 2016 ; doi : 10.1186/s12967-016-1010-x

📄 G. Morris *et al.* *Metab Brain Dis.*, 10 septembre 2013 ; doi : 10.1007/s11011-013-9435-x

📄 P. Schreiner *et al.* *Immunohorizons*, 23 avril 2020 ; doi : 10.4049/immunohorizons.2000006

Le corps s'attaquerait-il lui-même, chez les patients « fatigués » ?

La piste est à prendre très au sérieux. Carmen Scheibenbogen, de l'hôpital de la Charité à Berlin en Allemagne, a évalué que 29,5 % des malades ont des taux élevés d'auto-anticorps naturels dirigés contre des récepteurs qui régulent la dilatation des vaisseaux sanguins du système nerveux autonome. Elle a également observé que chez les personnes dont l'EM/SFC avait été déclenchée par une infection, les taux de certains auto-anticorps étaient corrélés à la sévérité des symptômes, alors qu'ils étaient absents chez les autres malades. Or, nous produisons tous des auto-anticorps, mais en nombre restreint. « Leur présence importante, ici, pourrait donc être en lien avec une forme d'auto-immunité », précise Jean-Dominique de Korwin. Autre hypothèse : « Chez ces malades, le système qui, tel un éboueur, est chargé de détruire régulièrement les auto-anticorps ne fonctionne pas bien... », propose Frédérique Retornaz.

📄 M. Loebel *et al.* *Brain Behav Immun.*, 21 septembre 2015 ; doi : 10.1016/j.bbi.2015.09.013

📄 H. Freitag *et al.* *J Clin Med.*, 19 août 2021 ; doi : 10.3390/jcm10163675

notre santé, comme le métabolisme des sucres et la santé mentale. Des équipes du Colorado aux États-Unis ont ainsi observé que les malades EM/SFC présentent un microbiote bien différent de celui des personnes saines. En outre, plusieurs jours après un effort, les bactéries qui passent dans le sang mettent plus de temps à normaliser leurs taux chez les malades par rapport aux personnes saines. Les réactions immunitaires engendrées par les bactéries du microbiote pourraient expliquer, en partie, le malaise post-effort caractéristique dont sont victimes les personnes atteintes de l'EM/SFC.

Retour en force du stress

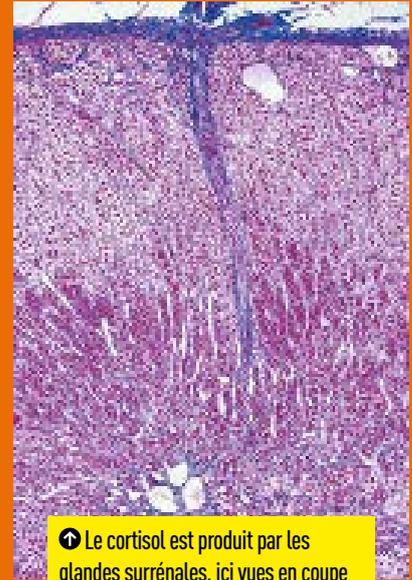
Un autre contributeur à l'inflammation est souvent observé chez les malades : le stress oxydant. Ce phénomène délétère intervient quand l'organisme produit plus d'agents oxydants 🔴, notamment des radicaux libres, que d'antioxydants 🔴. Or, les radicaux libres détruisent indifféremment tout ce qui passe à leur portée : membrane des cellules, ADN, lipides... ils ne font pas dans la dentelle ! **Yves Jammes** de l'hôpital européen de Marseille et du Centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition (C2VN) a montré qu'au repos les malades présentent plus de radicaux libres et moins d'antioxydants que la normale. Chez eux, à l'occasion d'un effort physique, le stress oxydant augmente, et est corrélé à une réduction marquée de l'excitabilité de la membrane musculaire, c'est-à-dire de sa capacité à répondre à la stimulation d'un

Un système endocrinien en déséquilibre

À cause de toutes ces caractéristiques inflammatoires, immunitaires et infectieuses, les personnes touchées par une EM/SFC manifesteraient donc une capacité réduite à mobiliser leur organisme pour un effort, et à s'adapter à un stress d'origine environnementale. Or, il existe un autre témoin de ce phénomène : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) qui relie le système nerveux central au système endocrinien, c'est-à-dire les organes qui sécrètent des hormones. Le HHS orchestre les réponses au stress à travers une véritable cascade de réactions. Mais, comme le rappellent Jean-Dominique de Korwin et François Jérôme Authier, plusieurs dysfonctionnements du HHS sont avérés chez les personnes qui présentent un syndrome de fatigue chronique. Ils produisent peu de cortisol, l'hormone qui ordonne aux cellules de l'organisme

d'activer une production intense d'énergie, et leur HHS présente une moindre sensibilité au stress... Mais est-ce une cause ou une conséquence de l'EM/SFC ? Lors d'un stress, le cortisol limite la réaction inflammatoire en agissant sur les cytokines. Si son taux baisse, l'inflammation s'emballe. Dans ce cas, le dysfonctionnement du HHS serait un acteur à part entière de l'EM/SFC... Mais des chercheurs de l'université Nova Southeastern à Fort Lauderdale aux États-Unis ont montré que chez des femmes atteintes d'EM/SFC des taux élevés d'œstradiol – une hormone féminine – entraînent une inflammation délétère au HHS. Selon eux, le mauvais fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ne serait donc qu'un dommage collatéral de la maladie.

T. J. A. Craddock *et al.*, *PLoS One*, 8 janvier 2014 ; doi : 10.1371/journal.pone.0084839



⬆ Le cortisol est produit par les glandes surrénales, ici vues en coupe au microscope optique.

© Eye of Science/SP/Phanie

mitochondries de ces dernières se fragmentent... et ne peuvent plus être infectées par aucun virus. « *Elles se protègent comme s'il y avait une infection en cours* », indique Jean-Dominique de Korwin. Chez les malades, on observerait donc un cercle vicieux : une destruction massive de mitochondries dans l'organisme, accompagnée d'une diminution drastique de l'énergie mise à disposition des cellules, notamment en cas d'effort physique ou intellectuel.

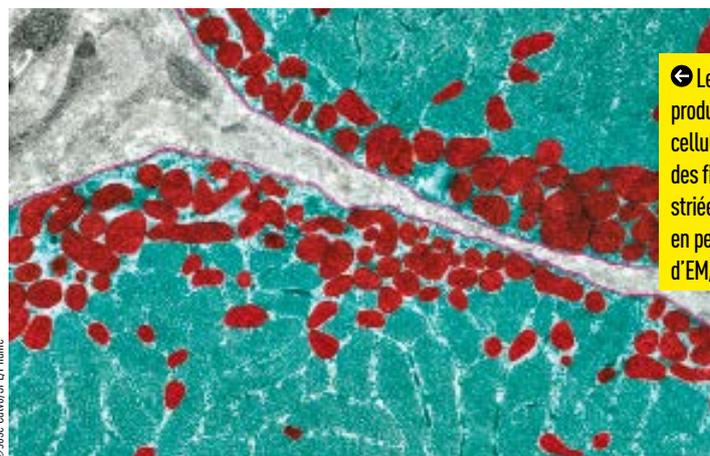
Ce n'est pas tout ! Lorsque ses mitochondries sont hors service, la cellule utilise un « mode fermentation » qui permet de produire de l'énergie sans besoin d'oxygène. Ce

système est peu efficace, et s'accompagne d'un rejet de lactate – une substance dont la présence est liée à l'apparition des crampes et courbatures ressenties après une séance de sport. Or, au cours d'un test d'effort pourtant peu intense, les personnes touchées par le syndrome de fatigue chronique présentent un taux élevé de lactate dans le sang. Chez certaines d'entre elles, ce taux est élevé également au repos et témoigne d'un dysfonctionnement mitochondrial permanent, selon l'équipe d'Alaa Ghali. Enfin, le malaise post-effort est plus sévère chez les malades dont le taux de lactate au repos est bas, et après un petit déjeuner,

le lactate augmente plus chez les malades dont le taux au repos est plus élevé... L'effet bénéfique du jeûne nocturne qui permet aux mitochondries de se refaire une santé grâce au repos serait ainsi annihilé. « *Connaître le taux de lactate et le risque augmenté de malaises post-efforts pourrait aider les malades concernés à mieux gérer leur capacité énergétique* », conclut Alaa Ghali.

Errer dans le brouillard cérébral

Les caractéristiques biologiques des malades entravent fortement leur capacité à se mobiliser et à réagir. Pour eux, toute action et interaction peut constituer une forme de stress pour l'organisme, et un motif d'épuisement. Or, comme indiqué dans les recommandations du NICE, les atteintes cognitives sont une composante majeure de la maladie. « *Une majorité de patients – 50 à 85 % selon les études – signalent une vitesse de traitement de l'information ralentie, des problèmes d'attention, des troubles des fonctions exécutives [qui permettent de s'adapter à l'imprévu, ndlr.] et de la mémoire* », souligne François Jérôme Authier. À nouveau, les mécanismes de ces dysfonctionnements ne sont pas formel-



⬆ Les mitochondries qui produisent l'énergie des cellules, ici en rouge dans des fibres musculaires striées, dysfonctionnent en permanence en cas d'EM/SFC.

© Jose Calvo/SP/Phanie

lement identifiés, « *mais nous sommes certains qu'il ne s'agit pas d'une simple fatigue mentale* », assure le neurologue. L'imagerie cérébrale montre une activité réduite du cervelet et du cortex, tous deux impliqués dans les fonctions cognitives. Certaines études indiquent même que le cortex des malades serait moins volumineux et présenterait un hypométabolisme, c'est-à-dire un métabolisme réduit en dessous des valeurs normales, comme s'il était en hibernation. En la matière, François Jérôme Authier suggère qu'une cartographie de l'hypométabolisme caractéristique de l'EM/SFC pourrait être établie. « Nos travaux en cours semblent montrer que, derrière une apparente hétérogénéité des malades, il existe un certain continuum dans les symptômes cognitifs, explique-t-il. La vitesse de traitement de l'information diminuée et les troubles de l'attention sont présents chez tous, mais pour certains, s'ajoutent des troubles exécutifs, puis de la mémoire, qui contribueront à la sévérité de la maladie. »

Mille et une fatigues

Force est de constater que s'il y a beaucoup d'hypothèses pour expliquer le syndrome de fatigue chronique, les certitudes ne se bousculent pas. « *D'une part, les malades sont très hétérogènes tant au niveau des symptômes que de leur sévérité. D'autre part, les chercheurs n'utilisent pas tous les mêmes critères diagnostiques. Enfin, les cohortes sont souvent petites. D'où la difficulté d'obtenir des résultats statistiquement significatifs, recon-*

« Nous sommes certains qu'il ne s'agit pas d'une simple fatigue mentale »

naît Jean-Dominique de Korwin. *Il faudrait donc étudier les malades qui se ressemblent, pour constituer des sous-groupes homogènes, et comprendre l'histoire naturelle de la maladie, c'est-à-dire son évolution.* » « *Il se peut qu'elle apparaisse en cas de rencontre entre un xénobiotique [un agent étranger, ndlr.] activateur de l'immunité et des caractéristiques biologiques propres à la personne, qui la rendent incapable d'éliminer le pathogène ou de désactiver une réaction immunitaire trop forte,* propose François Jérôme Authier. *À terme, la persistance de l'inflammation serait "auto-alimentée" en un cercle vicieux, ce qui entraînerait un ralentissement de l'organisme des patients. Toutefois, cela reste à démontrer à l'occasion d'études longitudinales, sur plusieurs années.* »

Yves Jammes, Frédérique Retornaz et Emmanuel Fenouillet sont également convaincus qu'il faut constituer des groupes de malades analogues... pour mieux les soigner. Ils viennent de montrer qu'il est possible d'identifier les malades qui présentent des atteintes musculaires, grâce à une simple prise de sang après un test d'effort. Cette analyse rapide et peu onéreuse consiste à évaluer le niveau de stress oxydatif de l'organisme en mesurant un potentiel d'oxydoréduction, c'est-à-dire le déséquilibre entre les radicaux

➔ Un simple test de force de préhension à l'aide d'un dynamomètre permet d'évaluer la sévérité du syndrome de fatigue chronique.



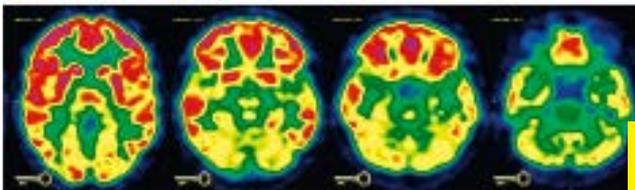
© Microgen/Adobe Stock

libres et les antioxydants, dans le sang. Ils ont également montré que le $VO_2\max$ (pour volume d'oxygène maximal), qui permet d'évaluer le niveau de performance physique, est corrélé à la force de préhension, c'est-à-dire à la force déployée en serrant un objet avec la main. Là-encore, l'évaluation des capacités physiques des malades est facilitée : « *Il suffit de disposer d'un dynamomètre, un outil simple qui ne coûte que quelques euros... contrairement au test d'effort qui nécessite un appareillage coûteux et des personnes formées* », souligne Yves Jammes. Cette approche vient d'être confirmée par l'équipe de l'hôpital de la Charité à Berlin. Elle a établi que la diminution de la force de préhension après deux séries de dix tests de préhension espacés d'une heure est corrélée à la fatigabilité musculaire, et permet donc d'évaluer facilement la sévérité de la maladie.

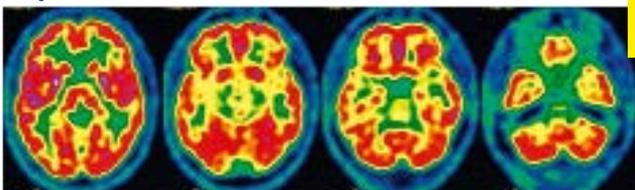
Et le traitement dans tout ça ?

Faire avancer le diagnostic et les recherches est un véritable enjeu car « *il n'existe encore aucun traitement* », rappelle Jean-Dominique de Korwin. « *La seule méthode que peuvent s'approprier les malades est le pacing, une technique de gestion de leur énergie, afin d'éviter à tout prix le malaise post-effort* », souligne Frédérique Retornaz. En la matière, Alaa Ghali a montré que « *les malaises sont plus sévères chez les personnes âgées de 32 ans et plus au moment*

Patient avec EM/SFC



Aspect normal



➔ L'imagerie cérébrale (ici par TEP) montre une activité réduite du cortex d'un patient atteint d'EM/SFC (en haut) par rapport à une personne saine (en bas).

⚡ **Dynamomètre.** Outil de mesure de la force musculaire

📖 A. Van Der Gucht et al. *J Nucl Med.*, 20 octobre 2016 ; doi : 10.2967/jnumed.114.151878

📖 Y. Jammes et al. *J Transl Med.*, 19 avril 2020 ; doi : 10.1186/s12967-020-02341-97

📖 Y. Jammes et al. *Clin Biomech. (Bristol, Avon)*, 9 janvier 2020 ; doi : 10.1016/j.clinbiomech.2020.01.003

📖 B. Jäkel et al. *J Transl Med.*, 19 avril 2021 ; doi : 10.1186/s12967-021-02774-w

du début de l'EM/SFC, chez les malades qui ont des infections récurrentes et chez ceux dont la maladie est apparue après une infection gastro-intestinale. » Par ailleurs, il a établi chez 13,7 % des malades suivis que la survenue, au cours d'un effort, de symptômes nouveaux, en particulier des troubles de l'humeur, est annonciatrice d'un malaise de forte intensité. « Tous ces éléments devraient aider les patients les plus à risque à adhérer au pacing et à se protéger des facteurs déclenchant les malaises qui aggravent l'EM/SFC », souligne le médecin. Pour reprendre la métaphore de la batterie du téléphone, si les malades dépassent leurs réserves énergétiques trop souvent, ils ne se rechargent plus.

Or, la nature de l'épuisement dont les malades font l'expérience est importante pour comprendre les défis auxquels ils font face. Par « effort », on n'entend pas une activité physique au sens « sportif » du terme. Prendre une douche constitue un effort gourmand en énergie, « tout comme gérer une réaction émotionnelle, bonne ou mauvaise », souligne Jean-Dominique de Korwin. Or, en France, comme l'indique la thèse de médecine de Philippe de Laitre, le syndrome de fatigue chronique est encore considéré comme une forme d'asthénie, c'est-à-dire le signe d'un autre problème. Il n'est donc pas reconnu comme une maladie à part entière – contrairement à ce que l'on observe aux États-Unis, au Canada

ou, plus près de nous, en Espagne, en Belgique, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas – et n'est donc pas enseigné. Difficile pour les médecins généralistes français de diagnostiquer et de prendre en charge une entité inconnue. « En conséquence, ces malades sont abandonnés. On ne les écoute pas. Quand ils vont chez le médecin, leurs analyses biologiques les plus élémentaires s'avèrent normales ; on les envoie chez le psychiatre qui ne peut rien pour eux. Pire : il n'existe aucune recommandation de prise en charge de la part de la Haute Autorité de santé (HAS). Ce syndrome n'est donc pas reconnu comme une affection de longue durée (ALD) », regrette le médecin nancéen, qui est aussi expert auprès de la HAS et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le corps lâche, la société aussi

De fait, selon l'étude menée par Rémi Chapal, interne dans le service de Frédérique Retornaz, parmi la cinquantaine de malades dont il a la charge, un quart est sans emploi, les deux tiers ne reçoivent pas de prestations de la Sécurité sociale, un tiers seulement bénéficie d'une reconnaissance de leur handicap et ils sont aussi peu nombreux à bénéficier d'aménagements professionnels.

📍 L'association Millions Missing France milite pour la reconnaissance de l'encéphalomyélite myalgique.



« Ce manque de reconnaissance et la précarité dans laquelle les malades tombent, faute de travail et d'aides sociales, sont des sources de stress qui alimentent leur pathologie, complète la chercheuse. La situation de certains est tellement catastrophique qu'ils développent des dépressions et des troubles anxieux. » « Le suicide est d'ailleurs la première cause de mortalité de ce syndrome, renchérit son collègue nancéen. Or, il est aberrant de dire que l'EM/SFC est un syndrome fonctionnel inexpliqué, alors qu'on accepte très bien le concept du syndrome de l'intestin irritable – dont la définition, aujourd'hui admise par tous, est uniquement clinique, elle aussi. »

Cependant, suite à la reconnaissance de la Covid longue, les lignes pourraient enfin bouger. En témoignent les recommandations de la HAS qui mentionnent la principale caractéristique de l'EM/SFC, à savoir que « les exacerbations de la fatigue peuvent être associées à des éléments déclencheurs comme des efforts physiques ou intellectuels, même modérés, et survenir de manière différée ». Enfin, parmi les relecteurs de ces recommandations, on note la présence de Millions Missing France, qui, avec l'Association française du syndrome de fatigue chronique, regroupe des malades français atteints de l'EM/SFC... Avec un retard tragique, mais des perspectives prometteuses, le syndrome de fatigue chronique serait-il aux portes de la reconnaissance en France ? ■

📄 A. Ghali et al. *J Transl Med.*, 22 juin 2020 ; doi : 10.1186/s12967-020-02419-4

📄 A. Ghali et al. *J Clin Med.*, 7 juin 2021 ; doi : 10.3390/jcm10112517

📄 P. de Laitre. *Perception de l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique par les médecins généralistes* ; thèse de diplôme d'État de docteur en médecine (médecine générale), dir. Alaa Ghali, université d'Angers

📄 Présentation au 81^e congrès de la Société nationale française de médecine interne, 22-25 juin 2021

📄 has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge

📄 millionsmissing.fr

📄 asso-sfc.org

Pour en savoir plus

Inserm live

Fatigue chronique : qu'est-ce qui m'arrive ?

Une conférence en direct sur la chaîne YouTube de l'Inserm avec Pierre Tattevin, responsable du service des maladies infectieuses et tropicales au CHU de Rennes (unité 1230 Inserm/Université de Rennes 1), Grégoire Cozon, immunologiste, maître de conférences au CHU de Lyon, et Isabelle Fornasier, vice-présidente de l'Association française du syndrome de fatigue chronique, accompagnée d'Astrid de Gasté, témoin.

1^{er} février 2022, 19 h 30

chaîne YouTube de l'Inserm

ALZHEIMER

À LA DÉCOUVERTE
D'UN VILLAGE
EXPÉRIMENTAL

Un vent doux qui souffle dans les feuilles des arbres, une odeur de café frais qui flotte dans l'air, le bruit d'une balançoire qui grince sur la place centrale du village, un âne qui braie au loin... ce décor simple et commun n'a pourtant rien de banal. Nous sommes au cœur du Village landais, un projet scientifique pionnier qui entend innover à la fois sur le plan de la vie sociale, de la santé et de la recherche. Inspiré d'un projet développé à partir des années 1990 à Hogeweyk aux Pays-Bas, c'est l'un des rares villages Alzheimer dans le monde. Initié et porté par le conseil départemental des Landes avec le soutien de l'Agence régionale de santé (ARS) de Nouvelle-Aquitaine, il a été conçu, tant sur le plan architectural que fonctionnel, pour permettre une prise en charge adaptée et respectueuse des personnes qui souffrent de troubles cognitifs. Il accueille, depuis le 11 juin 2020, 120 villageois de tous âges dans un environnement alternatif, tourné vers l'accompagnement, et débarrassé des signes et symboles de la médicalisation. Le but ? Offrir à ces malades d'Alzheimer une vie qui se veut la plus ordinaire possible. Mais ce dispositif est-il réellement différent des Ehpad classiques ? Quels effets a-t-il sur le bien-être, les symptômes et l'évolution des malades ? A-t-il des avantages pour les soignants également ? C'est ce que veut déterminer **Hélène Amieva**, psycho-épidémiologiste au Bordeaux Population Health Research Center de l'université de Bordeaux. Car en dépit des apparences, la recherche s'est invitée sur la place du village.





Hélène Amieva : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux



Le Village landais est une expérience unique en France, qui sort les patients du contexte médicalisé et aseptisé des Ehpad et les replace dans un environnement où les lieux, interactions et événements ont tout d'ordinaire.

« L'originalité du projet réside dans le village en lui-même », explique Hélène Amieva. On y trouve des quartiers composés d'habitations, mais aussi des commerces, une brasserie, une médiathèque, une place centrale ainsi qu'un parc ouvert au public invitant à la promenade.



Le matin, les villageois vont acheter de quoi préparer leur repas du midi, mangent ensemble, prennent le café sur la terrasse, tissent des liens. Ils vivent un semblant de vie normale, alors même qu'ils sont en perte d'autonomie.

« Ici, même si la maladie est omniprésente avec son cortège de troubles cognitifs et comportementaux, et si le personnel médical est constamment aux aguets, le cadre n'a rien de commun avec l'organisation d'un Ehpad », explique la chercheuse.



Le village s'inscrit dans une ambition nationale, concrétisée par la stratégie globale Vieillir en bonne santé 2020-2022 présentée par Agnès Buzyn en janvier 2020. Il s'agit d'améliorer la qualité de vie et le bien-être des malades et de leurs aidants, tout en préservant au mieux les capacités cognitives et pratiques des résidents. Médecins, infirmiers, psychologues, animateurs, gérontologues accompagnent les villageois dans leurs journées... mais ils ne sont pas les seuls.



En effet, de nombreux bénévoles interviennent également. Le bénévolat est un élément structurel du village ! Ces volontaires ne remplacent pas les salariés, mais jouent toutefois un rôle essentiel dans l'animation des activités collectives. Ils permettent de multiplier les propositions : activités physiques, artistiques et créatives, jardinage, installations culturelles, lectures...



Bien que le cadre et le personnel inspirent une grande sympathie, le Village landais Alzheimer est-il vraiment un modèle alternatif à l'Ehpad ? Est-il viable et reproductible, et contribue-t-il réellement à la qualité de vie des villageois, à leur participation sociale et à leur santé ? C'est la question à laquelle souhaitent répondre les chercheurs de l'équipe bordelaise d'Hélène Amieva, spécialisée dans l'épidémiologie du vieillissement et les maladies chroniques.

La chercheuse et son équipe ont été sollicités par le département des Landes avec l'agrément de l'ARS de Nouvelle-Aquitaine. « Nous nous intéressons aux facteurs psychosociaux qui modulent et déterminent les trajectoires de vieillissement, et les maladies qui lui sont associées. Nous nous demandons également dans quelle mesure les interventions innovantes psychosociales peuvent contribuer à ralentir la perte d'autonomie des personnes âgées, explique-t-elle. Actuellement, nous évaluons les effets réels du village sur les personnes en perte d'autonomie, et la validité des soins. »





Pour évaluer le village mais également le rendre reproductible à l'échelle nationale, voire internationale, plusieurs axes de recherche ont été choisis : participation sociale des villageois, stress au travail des professionnels, sentiment de culpabilité des familles lié au placement de leur proche, et maintien du lien avec leur proche. Pour cela, des indicateurs de santé psychologiques, cognitifs, sociaux et physiques sont régulièrement relevés.



Une partie du projet, menée en collaboration avec des économistes de la santé du Bordeaux Population Health Center de l'Université de Bordeaux, s'intéresse aux intérêts médico-économiques du village pour

chiffrer précisément à la fois le coût de la prise en charge (direct et indirect), mais aussi les bénéfices éventuels : certaines hospitalisations en Ehpad pourraient être évitées avec un suivi différent des patients. En suivant au plus près les villageois, il est peut-être possible de diminuer certaines prescriptions médicamenteuses, certaines hospitalisations et les surcoûts associés.



La perception sociale de la maladie d'Alzheimer est également analysée. En effet, la vieillesse et la maladie ont des représentations extrêmement négatives dans nos sociétés. Une enquête a été

menée auprès du grand public pour apprécier l'image véhiculée par le village, comparée à des établissements classiques. « *Certaines représentations de la maladie d'Alzheimer, en particulier la perte d'identité, ou le sentiment de dégoût envers les malades sont moins présents depuis l'ouverture du village. Il aurait donc un impact modeste, mais positif sur les représentations de la maladie* », se réjouit Héléne Amieva.

Il faudra encore attendre avant d'obtenir des réponses solides à toutes les questions que soulève ce changement radical dans la prise en charge de maladie.

En particulier, évaluer et comparer les bénéfices de ce village expérimental par rapport à un Ehpad classique demandera un temps prolongé de suivi et d'observation. Les résultats sont très attendus, au vu des enjeux : alléger le poids d'une maladie redoutée, dans un contexte plus doux et convivial.



MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

Des cellules souches comme s'il en pleuvait

Les thérapies de médecine régénérative qui utilisent des cellules souches pluripotentes induites (IPS) sont prometteuses. Mais pour les rendre accessibles, encore faut-il disposer de cellules IPS de qualité et en grand nombre, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui. La spin-off Treefrog Therapeutics développe une technologie capable de produire les milliards de ces cellules nécessaires au traitement des malades.

Remplacer des cellules malades par des cellules flambant neuves, telle est la promesse des thérapies cellulaires. Or, pour pouvoir utiliser des cellules saines en quantité suffisante et les administrer à un patient avec un bénéfice thérapeutique, il faut disposer d'une bonne source d'approvisionnement en cellules souches ! Et pas n'importe lesquelles : des cellules souches pluripotentes, c'est-à-dire capables de se transformer en tout type de cellules du corps. En produire en grande quantité en conservant leur qualité n'est pas une mince affaire... Celles qui proviennent d'embryons surnuméraires obtenus par fécondation in vitro soulèvent des questions éthiques, par exemple. Un problème majeur, auquel ne sont pas soumises les cellules souches pluripotentes induites (ou IPS, pour *induced pluripotent stem cells*), générées à partir de n'importe quelle cellule d'un organisme adulte. Cependant, la production actuelle d'IPS est lente et coûteuse, en raison de leur grande fragilité.

Mais cela devrait changer dans un proche avenir : c'est le défi que s'est lancé Treefrog Therapeutics, start-up créée en 2018. Sa technologie brevetée permet en effet de produire



👤 Maxime Feyeux (à gauche) et Erwan Bézard (à droite), deux des cofondateurs de Treefrog Therapeutics

© Inserm/François Guillet

en masse des cellules souches pluripotentes induites, capables de se multiplier et de se différencier dans tous les types de cellules du corps (neurales, cardiaques, sanguines...). C'est justement à l'occasion de travaux sur la différenciation de cellules souches en neurones que la graine entrepreneuriale a germé au sein de l'Institut des maladies neurodégénératives (IMN) et de l'Institut optique d'Aquitaine de Bordeaux – en particulier auprès d'**Erwan Bézard**, directeur de recherche Inserm à l'IMN, et l'un des cofondateurs de Treefrog.

De la neurodégénérescence au renouveau

Biologiste, Erwan Bézard* s'intéresse à la maladie de Parkinson de longue date. En 1998, il boucle sa thèse. « *Je travaillais sur les phénomènes compensatoires dans la maladie, c'est-à-dire que je cherchais à comprendre pourquoi les symptômes se révélaient aussi tard dans la vie des patients, et quels étaient les réseaux neuronaux en cause* », détaille le chercheur. Il réalise ensuite son post-doctorat à l'université de Manchester en Angleterre, où il s'illustre avec des recherches sur les effets secondaires du traitement de référence de la maladie de Parkinson, à savoir la lévodopa. En 2001, il rejoint l'Inserm. Six ans plus tard, il est responsable de l'équipe Physiopathologie des syndromes parkinsoniens. En 2010, le chercheur crée l'Institut des maladies neurodégénératives à Bordeaux, où il s'ingénie à

comprendre les mécanismes qui entraînent la mort des neurones dans la maladie. C'est à l'IMN que les parcours d'Erwan Bézard et de Maxime Feyeux, futur cofondateur et directeur scientifique de Treefrog, se croisent. Ce dernier a réalisé sa thèse sur les cellules IPS à l'**Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-STEM)** d'Évry. Lors de son post-doctorat à l'université de Genève, il rencontre Kévin Alessandri, physicien et autre futur co-fondateur de la spin-off. Au fil de leurs travaux, les scientifiques envisagent de développer ensemble la technologie de culture et de différenciation des cellules IPS. À partir de 2015, Maxime et Kévin cherchent un cadre propice à la valorisation de leurs recherches. « *Nous sommes venus à Bordeaux rencontrer Erwan Bézard, ainsi que Laurent Cognet et Pierre Nassoy, chercheurs au CNRS et spécialistes des environnements dans lesquels les cellules se développent. Ils nous ont offert un cadre académique pour poursuivre nos travaux, qui concernaient la production de cellules neurales à partir de cellules IPS, afin de les greffer chez les patients atteints de la maladie*

* voir S&S n° 32, Têtes chercheuses. À l'honneur « Une vie entière dévouée aux malades », p. 20-21

Erwan Bézard : unité 5293 CNRS/Université de Bordeaux

I-stem : unité 861 Inserm/Université d'Évry-Val-d'Essonne/Genopole d'Évy

de Parkinson », explique Maxime Feyeux. « Dès le départ, nous avons déterminé que le projet était tourné vers la valorisation. Nous faisons venir ces deux jeunes scientifiques avec le potentiel de devenir de futurs créateurs d'entreprise », commente Erwan Bézard, qui voit dans ce mode de production cellulaire une véritable rupture technologique.

Un peu de douceur dans le bioréacteur

L'écosystème de valorisation bordelais se met en branle pour financer ce projet à hauteur de 1,5 million d'euros. Cette somme permet de poursuivre le développement de la technologie de production des cellules IPS, à partir de cellules de sang de cordon ombilical – qui ont l'avantage de ne pas avoir été exposées à des facteurs environnementaux stressants. « Avec les méthodes classiques, les cellules souches pluripotentes sont généralement cultivées sur des surfaces en plastique, auxquelles elles adhèrent. Ce mode de culture est très éloigné des conditions physiologiques, et induit une mort cellulaire importante, explique Maxime Feyeux. Dans le corps, ces cellules souches se développent en 3D, dans des microenvironnements qui favorisent les interactions entre les cellules. C'est ce que notre technologie propose : mimer précisément ce qui se passe dans le corps humain. » Les chercheurs ont ainsi mis au point un pro-

cédu qui encapsule les cellules souches dans des microgouttelettes d'alginate, polymère issu d'algues, avant qu'elles intègrent un bioréacteur^{❖❖}, dans lequel elles vont se multiplier et être différenciées. Ces microgouttelettes forment un environnement 3D qui laisse pénétrer les nutriments et, surtout, protège les cellules des chocs dus au système d'agitation du bioréacteur. À partir de 2016, cinq brevets académiques sont venus couronner cette invention. Le projet est remarqué et remporte le grand prix national du concours i-Lab^{❖❖} en 2018.

Soutenus de toutes parts

En novembre de cette même année, Treefrog est créée par Maxime Feyeux, Kévin Alessandri, Erwan Bézard, Laurent Cognet, Pierre Nassoy et Jean-Luc Treillou, un entrepreneur expérimenté dans le domaine des biotechnologies. Pour mettre au point son premier prototype de système d'encapsulation, baptisé C-Stem, l'entreprise lève une somme importante dès le mois de mai 2019. Elle reçoit en effet 7,1 millions d'euros de la part de fonds d'investissement privés mais également publics (région Nouvelle-Aquitaine, Bpifrance, ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation). Deux ans plus tard, Treefrog compte plus d'une soixantaine de salariés et, preuve de la bonne avancée de son développement, annonce en septembre 2021 une seconde levée de fonds de 65 millions d'euros. Cet argent devrait permettre de finaliser les

études précliniques en cours et d'atteindre un premier essai chez l'être humain.

« Notre objectif est de pouvoir lancer un premier essai clinique en 2024 », dans le cadre de la maladie de Parkinson, indique le directeur scientifique. « Nous utiliserons la technologie C-Stem pour produire des boules de neurones à partir de cellules IPS et les injecter dans une partie du cerveau impliquée dans les mouvements involontaires, le striatum. Ces nouveaux neurones produiront alors la dopamine^{❖❖} qui manque aux malades de Parkinson », détaille Erwan Bézard. Si Treefrog vise la production de cellules IPS pour les différencier en neurones, l'entreprise travaille en parallèle au développement de cellules cardiaques, sanguines, immunitaires... et à d'autres applications dont les fondateurs doivent conserver la confidentialité. Mais il est clair qu'avec des cellules IPS produites et différenciées en masse, les applications en thérapies cellulaires sont vertigineuses.

Pascal Nguyen

❖❖ **Bioréacteur.** Appareil qui permet de cultiver des cellules ou tissus en conditions contrôlées

❖❖ **Concours i-Lab.** Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants

❖❖ **Dopamine.** Hormone sécrétée par certains neurones, dits dopaminergiques, impliquée dans le contrôle de la motricité, la maladie de Parkinson ou encore les addictions

⬇️ Coupes d'un cerveau de rat parkinsonien greffé avec des cellules souches encapsulées sur une lame de microscopie



RETOUR SUR...

PEP-Therapy à l'essai

Depuis notre rencontre avec la spin-off PEP-Therapy, quelques mois seulement après sa création en janvier 2014, la société a fait du chemin. Le 3 novembre dernier, elle a lancé son premier essai clinique de phase I pour évaluer l'activité antitumorale de son premier peptide – un polymère d'acides aminés. Nommé PEP-010, il a été testé chez les patients atteints de tumeurs solides récurrentes et/ou métastatiques, notamment dans le cancer du sein et celui de l'ovaire. Cet essai est mené en partenariat avec l'institut Curie à Paris et fait suite à des essais précliniques aux résultats prometteurs sur son innocuité et son efficacité antitumorale.

* voir S&S n° 22, Entreprendre « Des stratégies innovantes contre l'hépatite B et la grippe », p. 40-41

Applis de santé mentale Sont-elles efficaces ?

Alors que le nombre de psychiatres en France ne cesse de chuter, le marché des applis de santé mentale a le vent en poupe. Accessibles sans rendez-vous préalable, souvent gratuits et toujours disponibles, ces outils promettent de répondre à la recrudescence des demandes de soins en santé mentale depuis le début de la pandémie de Covid-19. Quels troubles concernent-ils ? Certains patients n'osent pas aller voir un psychiatre ou un psychologue : les applications sont-elles une solution pour eux ? Et ceux déjà pris en charge, quels bénéfices y trouvent-ils, pour quelle efficacité ? Parmi les applis qui allègent un effet thérapeutique contre l'anxiété ou la dépression, seules 3 % ont été évaluées, et 1 % indépendamment de tout conflit d'intérêt économique. D'un point de vue éthique, enfin, à quelle confidentialité sont soumises des données de santé mentale privées mais partageables et interopérables ? Une professeure de santé publique, un sociologue et un psychiatre nous aident à y voir plus clair : quand la santé mentale flanche, l'appli est-elle un appui solide ?

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

- 🔗 J. M. Marshall et al. *Front Psychiatry*, 15 novembre 2019 ; doi : 10.3389/fpsy.2019.00831
- 🔗 X. Briffault, *Psychiatries 3.0. Être soi et ses connexions*, Doin, coll. « Polémiques », 2019
- 🔗 G. M. Harari et al. *Perspect Psychol Sci*, 28 novembre 2016 ; doi : 10.1177/1745691616650285
- 🔗 Y. Rykov et al. *JMIR Mhealth Uhealth*, 25 octobre 2021 ; doi : 10.2196/24872
- 🔗 D. D. DeSouza et al. *Front Psychiatry*, 6 septembre 2021 ; doi : 10.3389/fpsy.2021.719125
- 🔗 C. Gauld, *Les réseaux de symptômes en psychopathologie. Enjeux théoriques, méthodologiques et sémiologiques*, UGA éditions, novembre 2021
- 🔗 S. Saeb et al. *J Med Internet Res*, 15 juillet 2015 ; doi : 10.2196/jmir.4273
- 🔗 M. R. Gunnar. *Perspect Psychol Sci*, juillet 2017 ; doi : 10.1177/1745691616689088



Karine Chevreul

professeure de santé publique, directrice de l'unité 1123 Épidémiologie clinique et évaluation économique appliquées aux populations vulnérables (Inserm/Université de Paris)

©DR

OUI

La santé mentale sort de l'ombre et du domaine de la honte : c'est une bonne nouvelle. Il est de plus en plus acceptable,

sur le plan social, de rencontrer des difficultés psychiques et de chercher des solutions. Qu'apportent les applis de santé mentale développées dans le cadre de projets académiques ? D'abord, **une absence de stigmatisation, et le respect du rythme de chacun ; nul ne va voir un psychiatre tant qu'il n'en ressent pas vraiment le besoin, et les applis accompagnent ce temps de maturation.** Celle qu'a développée notre unité, StopBlues*, sensibilise aux signes de la dépression et de la souffrance psychique. Il ne s'agit pas d'inciter à l'autodiagnostic, mais à dépasser l'ignorance et le déni pour identifier, dans l'intimité, le besoin éventuel de consulter un spécialiste. Les données privées, hébergées en France, sont anonymisées. Par ailleurs, nous évaluons l'efficacité de StopBlues après avoir recruté, par Internet, deux groupes d'utilisateurs et de non-utilisateurs, pour comparer leurs décisions en matière de santé mentale. L'essentiel est que les applications ne se substituent pas au soin ! En situation critique, on ne peut compter que sur les professionnels du soin. En dehors des crises, d'autres types de soutien sont possibles. Citons par exemple les *serious games* : fondés sur des thérapies cognitivo-comportementalistes (ou TCC) : les quizz dont on peut ensuite discuter les résultats avec son médecin, et autres exercices de remédiation cognitive contre les effets des troubles mentaux sur la mémorisation, la concentration ou le raisonnement. Aujourd'hui, la société n'oppose plus un état prétendu normal de pleine santé à un état pathologique qui relèverait de l'hôpital psychiatrique : la santé mentale est un continuum, et l'utilisation d'outils numériques en est le reflet.

*voir S&S n° 39, C'est pour demain « Suicide. StopBlues, le numérique pour prévenir le mal-être », p. 16-17

🔗 **Serious game.** Jeu vidéo à la fois ludique et pédagogique, informatif, ou encore avec un objectif d'entraînement

🔗 **TCC.** Traitement des difficultés du patient dans l'« ici et maintenant » par des exercices pratiques centrés sur les symptômes observables au travers du comportement

Xavier Briffault

sociologue au Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale et société (unité 988 Inserm/CNRS/Université de Paris)



©Coll. privée

Déborah Sebbane

psychiatre, directrice du Centre collaborateur de l'OMS pour la recherche et la formation en santé mentale de Lille (EPSM Lille-Métropole, GHT Psychiatrie Nord-Pas-de-Calais)



©Coll. privée

OUI MAIS

Les applis de santé mentale mises au point par des équipes de recherche sont à peu près aussi efficaces que les psychothérapies courtes pour des troubles communs comme la

dépression, l'anxiété, les troubles obsessionnels compulsifs, l'abus d'alcool, l'insomnie ou les troubles du comportement alimentaire : la littérature scientifique

Patteste. C'est assez logique puisqu'elles reproduisent, sur support numérique, les méthodes utilisées dans les séances classiques fondées sur des protocoles bien établis. Les applications répondent ainsi à des problématiques de coût et d'accessibilité des soins, ce qui constitue déjà, en soi, un grand intérêt. Cependant, il est possible d'aller plus loin. En utilisant des objets connectés, par exemple, on peut suivre en temps réel les variations d'indicateurs physiologiques (sommeil, fréquence et variabilité cardiaques et respiratoires).

Plutôt que de se contenter d'un résumé épisodique de l'état physique et mental du patient en consultation, le thérapeute, armé d'outils logiciels, peut ajuster très finement le protocole de soin à la réalité des données :

il pourrait repérer un accès dépressif par le suivi du rythme circadien[⚡], par exemple. Cela ouvre de nouvelles pistes pour aider le patient à contourner ces épisodes. Des chercheurs mènent depuis longtemps des études pour détecter un trouble de l'humeur à travers des données comportementales (vitesse du mouvement, fréquence des déplacements, prosodie[⚡]) médiées par des objets connectés et applications. À terme, la classification des troubles mentaux pourrait y gagner en finesse : ses entités massives, comme « la » dépression, apparaîtraient alors dans leur variété, ouvrant la voie à des traitements mieux ciblés. Reste à éviter que ces données biométriques ne soient utilisées à des fins de contrôle social ou de surveillance par une entreprise ou un État. Nous avons les moyens techniques de les utiliser, mais la société acceptera-t-elle les risques qui y sont associés ?

[⚡]**Rythme circadien.** Rythme biologique d'une période d'environ 24 heures

[⚡]**Prosodie.** Mélodie de la voix caractérisée par les variations de timbre, de volume, de débit...

OUI

Le Centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé (CCOMS) accompagne le développement du numérique en santé mentale depuis 2016. Depuis, ce champ

s'est nettement élargi, en même temps que les préconisations de santé. Pratiquer une activité physique, mieux dormir, manger équilibré, sont certes des conseils utiles pour aller mieux ; ils reflètent une acception très large de la santé, qui, lorsqu'elle est soutenue par des outils numériques, questionne les frontières entre psychiatrie et santé mentale. La menace de la Covid-19 a renforcé cette porosité entre la prévention, le soin et le mieux-être, voire le bien-être. D'ailleurs, **les applis interrogent aussi la place du soin et la relation soignant-soigné :**

même si les outils numériques n'ont pas vocation à remplacer l'humain, la psychothérapie à distance, via application, a montré des niveaux de preuve aussi élevés qu'en face-à-face. C'est certain : de nouvelles méthodologies de recherche doivent être développées. Le domaine de l'« e-santé mentale » est d'ailleurs

multiforme : ne le réservons pas aux troubles les plus transitoires et communs : ce serait stigmatiser ceux qui vivent avec des troubles très handicapants, tels que la schizophrénie ou le trouble bipolaire, et ont besoin de développer leurs capacités d'autodétermination pour devenir acteurs de leur propre santé. La stratégie globale 2020-2025 de l'OMS insiste sur cet aspect. Et contre le risque d'une médecine à deux vitesses, où certains seraient plus à l'aise avec le numérique, il convient de proposer des formations et d'anticiper de nouvelles compétences métier : médiateurs numériques en santé et pairs aidants[⚡] dédiés. L'autonomie repose sur trois piliers : l'individu, le collectif et l'institution. Sans quoi, elle ne soutiendrait qu'une vision libérale de la santé, qui assigne à l'individu des responsabilités qui incombent normalement à l'État.

[⚡]**Pair aidant.** Membre des services de santé mentale affecté ou ayant été affecté par un trouble de santé mentale

PARISANTÉ CAMPUS

Futur fleuron de la santé numérique ?

L'ancien hôpital du Val-de-Grâce à Paris abritera en 2028 ParisSanté Campus, un centre de recherche, de formation et d'innovation réunissant des équipes de l'Inserm, d'Inria, de l'université Paris Sciences & Lettres, ainsi que le Health Data Hub, l'Agence du numérique en santé et des acteurs privés. Avec ce vaste lieu dédié au numérique en santé, le gouvernement entend structurer une filière de niveau mondial pour collecter, utiliser et interpréter un très grand nombre de données de santé. Franck Lethimonnier, directeur de l'institut thématique Technologies pour la santé de l'Inserm, et Antoine Tesnière, directeur de ParisSanté Campus, reviennent sur la genèse et les enjeux du projet.

L'idée d'un supercentre en santé numérique à Paris n'est pas nouvelle. En quoi les conditions sont-elles maintenant réunies pour la matérialiser ?

Franck Lethimonnier : La santé numérique recouvre un spectre très large de développements et d'usages en biologie et en médecine, qui englobent presque toutes les activités de l'Inserm et lui offrent une source de connaissance et d'innovation majeure. Il était primordial d'ancrer ces enjeux dans un lieu qui renforce les partenariats stratégiques dans ce domaine. Ce projet résonnait fortement avec le positionnement voulu par l'État, formalisé dans la stratégie d'accélération autour de la santé numérique annoncée en juillet dernier. Le campus prend désormais tout son sens avec le programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) que l'Inserm et l'Inria co-piloteront sur ce thème*.

Antoine Tesnière : ParisSanté Campus a pour objectif premier de rassembler des expertises à une échelle qui permette une forte création de valeur scientifique et économique. Il vise aussi à favoriser les grandes avancées scientifiques en santé car, si elles ont pu être fondées sur la biologie ou la géné-

rique par le passé, elles reposeront désormais essentiellement sur le numérique. L'idée était donc de renforcer l'expertise française dans le numérique en santé. Cette ambition s'est incarnée dans un site emblématique : l'ancien hôpital d'instruction des armées.

Il existe des campus similaires à l'étranger. Quelle sera la valeur ajoutée de celui de la France ?

A. T. : Il y a en réalité peu de campus de cette taille. Les pôles technologiques de Boston ou de Pékin par exemple sont disséminés. ParisSanté Campus offre un écosystème extrêmement dense et spécialisé, qui facilite les collaborations scientifiques, universitaires et entrepreneuriales. Cette richesse créera des synergies visibles et attractives à l'international.

F. L. : Notre spécificité consiste aussi à offrir, dans une politique de science ouverte, un point d'entrée via le Health Data Hub[❖] sur des ensembles de données d'envergure nationale, tels que France Cohortes[❖] et le plan France médecine génomique[❖]. La possibilité, pour des acteurs publics comme privés, de réutiliser des données de santé massives permettra ainsi l'accélération des avancées scientifiques et l'innovation.

Comment anticipe-t-on les inquiétudes que suscite l'exploitation des données de santé par des acteurs privés ?

F. L. : La recherche en santé est très encadrée en France, et le règlement général sur la protection des données (RGPD) offre un bouclier à l'échelle européenne. Notre rôle, à l'Inserm, est d'expliquer concrètement aux participants d'une cohorte ou d'un essai clinique dans quelles mesures leurs données pourront, dans certaines conditions, être réutilisées à d'autres fins de recherche. L'objectif du Health Data Hub est aussi d'améliorer la sécurité des données : désormais seul un droit d'accès sera conféré.



© Coll. Inria

Antoine Tesnière

directeur de ParisSanté Campus

Franck Lethimonnier

directeur de l'institut thématique Technologies pour la santé



© Inserm/François Gibrénet

A. T. : La question des données génère des interrogations légitimes. Avec des enseignants-chercheurs et des associations d'utilisateurs notamment, ParisSanté campus va accompagner le besoin d'information et de formation des citoyens sur cette réflexion, au cœur de nos activités. C'est typiquement dans des lieux qui réunissent acteurs privés, régulateurs et experts des données que l'on peut faire avancer les entreprises sur leur gestion des données de santé et le respect de la réglementation.

Propos recueillis par Annie Metais

* Voir « Santé numérique. Heka : pour un système de santé apprenant », p. 45

❖ **Health Data Hub.** Projet national de structuration de l'écosystème des données de santé (health-data-hub.fr)

❖ **France Cohortes.** Projet de l'Inserm pour mutualiser la collecte, le stockage, l'analyse et l'appariement des données de onze de ses grandes cohortes (inserm.fr/actualite/france-cohortes-comment-perenniser-outil-recherche-exceptionnel)

❖ **Plan France médecine génomique.** Plan national de développement d'une filière médicale et industrielle française en médecine génomique grâce au séquençage, au stockage et à l'analyse de données numériques massives associées (pfmq2025.aviesan.fr)

En savoir plus :
enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/parisante-campus-faire-de-la-france-un-leader-mondial-de-la-sante-numerique-47085



Vieillesse

InterAging, le premier programme de coordination thématique

Un programme de coordination thématique (PCT) fédère un nombre restreint de partenaires autour d'une thématique identifiée comme prioritaire par la direction générale de l'Inserm, et dont les enjeux sociétaux et scientifiques sont majeurs et partagés par la communauté internationale. Le premier PCT financé, InterAging, aura trait au vieillisse-

ment en bonne santé et sera porté par Éric Gilson, directeur de l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement (unité 1081 Inserm/CNRS/Université Nice Sophia Antipolis) et Grand Prix Inserm 2019. L'Institut coordonnera et soutiendra ce réseau thématique sur cinq ans.

En savoir plus : inserm.fr

ÉPIDÉMIOLOGIE

Participez à la surveillance des épidémies



Grippenet.fr/COVIDnet.fr recrute, cette année encore, des volontaires pour compléter les données des systèmes de surveillance traditionnels de la grippe et de la Covid-19 par des données collectées directement auprès de la

population. Pour devenir acteur de la surveillance de ces épidémies, il suffit de s'inscrire anonymement à l'aide d'une adresse mail et de remplir un questionnaire en ligne une fois par semaine.

Pour s'inscrire : covidnet.fr

SANTÉ NUMÉRIQUE

HeKa : pour un système de santé apprenant



60 millions d'euros ont été alloués à un Programme et équipement prioritaire de recherche (PEPR) sur la santé et le numérique, dirigé conjointement par l'Inria et l'Inserm. Annoncé le 22 octobre dernier, ce programme s'inscrit dans le plan d'investissement France 2030. Les deux organismes ont ainsi présenté leur stratégie commune et démarré sa mise en œuvre via la création de l'équipe mixte HeKa (Inserm/Inria/Université de Paris). Cette équipe a pour objectif le développement de méthodes, de modèles et d'outils pour un système de santé apprenant. Il s'agit de tirer parti des données générées au cours du soin pour acquérir de nouvelles connaissances, qui sont à leur tour utilisées pour guider la pratique clinique, de façon continue. À la clé, de nombreux projets allant du « jumeau numérique », qui permettrait de connaître la réaction d'un individu à un traitement donné avant de le lui administrer, au développement d'applications mobiles...

En savoir plus : team.inria.fr/heka/fr

C'est en ligne

Inserm pro, un site pour tous les professionnels de la recherche en santé

Vous êtes professionnel de la recherche en santé ? Quel que soit votre organisme de rattachement, vous avez désormais accès librement aux

contenus qui vous concernent et que l'Institut met à votre disposition sur Inserm pro : actualités, revues de presse, appels à projet, événements

scientifiques... Vous y trouverez également des articles de fond sur des thématiques comme la science ouverte ou les bonnes pratiques de recherche. Enfin, le site propose des ressources utiles à votre activité de recherche : références bibliographiques, procédures et réglementations de la recherche préclinique et clinique et accès aux bases de données.



Rendez-vous sur :
pro.inserm.fr

Rubrique réalisée par
Marie-Charlotte Ferran

HISTOIRE JEANNE CALMENT ET L'INSERM, UNE RENCONTRE MÉMORABLE

En 1989, la première étude approfondie sur la longévité humaine, symbolisée par les centenaires, était lancée par l'Inserm et la fondation Ipsen. Le chercheur Jean-Marie Robine décidait dans ce cadre de s'entretenir avec Jeanne Calment, alors âgée de 114 ans, en vue de percer le secret de sa longévité. Quelque trente ans plus tard, les résultats de l'enquête et les enregistrements de Jeanne Calment sont conservés aux archives de l'Inserm. Comment valoriser ces précieux documents ? Telle est la question que se posent les archivistes de l'Institut, au-delà de la polémique, aujourd'hui totalement éteinte, sur l'âge de la supercentenaire.

© Michel Pissano/La Provence



L'allongement de la durée de vie est un des phénomènes démographiques les plus importants de cette fin de siècle. Son étude est apparue essentielle à l'Inserm qui, dès 1989 en collaboration avec la fondation Ipsen, mobilisait plus de 1 300 médecins pour suivre 900 centenaires jusqu'à leur décès sur une dizaine d'année, dans le cadre d'une enquête épidémiologique intitulée « À la recherche du secret des centenaires ». Pour la première fois, ces travaux posaient la vérification des âges comme un préalable. Outre le contrôle strict de l'état civil des enquêtés auprès de leur mairie de naissance, l'étude comportait un volet purement médical, mais également des questions sur l'environnement humain, la mobilité des centenaires, leur état psychologique ainsi que d'autres, ouvertes, du type « Comment avez-vous fait pour être centenaire ? ». « Les réponses passionnantes révèlent une grande variabilité de l'état de santé des centenaires, mais elles n'ont hélas jamais fait l'objet d'une publication scientifique. La mise à disposition de ces résultats uniques, actuellement

aux mains du service des archives de l'Inserm, pourrait permettre à d'autres chercheurs de s'en emparer... », souhaite Hélène Chambefort, responsable du service. Une démarche de partage des données qui a contribué à calmer la fameuse polémique sur l'âge d'une supercentenaire : pas comme les autres : Jeanne Calment. Née le 21 février 1875 à Arles, elle y est décédée le 4 août 1997. Le parcours hors norme de cette doyenne de l'humanité à la personnalité attachante en fait un cas d'école. C'est au moment de son 117^e anniversaire que Jean-Marie Robine et la neurologue Karen Ritchie, directeurs de recherche Inserm, décident de mettre en place des tests adaptés à son âge au-delà de l'enquête en cours. Le but était à la fois de tester sa mémoire mais aussi de prouver son âge. Jeanne Calment y évoque ainsi des événements privés qu'elle seule pouvait connaître mais également de grands moments de l'Histoire. Son activité cognitive à 117 ans s'avère alors comparable à celle d'une personne de 80 ans ! Ces études révèlent également une extraordinaire concentration d'individus longévives : chez les ancêtres de Jeanne Calment et de son frère François. De même, à la surprise des chercheurs, la vieille dame continue à faire travailler sa mémoire et ses souvenirs, seule, entre chaque visite, et s'améliore ainsi au fil des entretiens. « Ce sont aujourd'hui 15 heures d'enregistrement audio de Jeanne Calment, sous la forme d'une trentaine d'entretiens réalisés entre 1992 et 1995, que les archives de l'Inserm souhaitent mettre à disposition de toute la communauté scientifique », explique Valentine Lemeteyer,

archiviste à l'Inserm, chargée du traitement de ces enregistrements sur la plateforme de numérisation de l'Inserm iPubli, en partenariat avec le département Information scientifique et communication de l'Institut. Une collaboration avec les archives d'Arles est également initiée par Jean-Marie Robine afin de retracer l'histoire de la famille Calment. Ainsi, l'intérêt de ces documents n'est plus seulement médical, mais également historique et social. Car le « cas » Jeanne Calment n'intéresse pas uniquement les chercheurs : elle s'attire aussi la sympathie du grand public en étant médiatisée - notamment à chacun de ses anniversaires - jusqu'à sa mort. C'est fin 2018, soit 21 ans plus tard, qu'elle réapparaît dans le paysage médiatique suite à la parution d'une étude de « chercheurs russes » (sic) avançant l'hypothèse qu'elle ne serait pas décédée en 1997 mais en 1934, à l'âge de 59 ans. Selon eux, sa fille, Yvonne, 36 ans à l'époque, aurait remplacé sa mère pour une histoire de frais de succession, ce qui expliquerait ses 122 ans à sa mort. Une polémique à laquelle Jean-Marie Robine n'a eu de cesse de répondre : pour le démographe, aucune étude n'a jamais autant fait pour prouver l'âge d'une personne. « Les archives qui ont permis d'établir le record de longévité de Jeanne Calment méritent ainsi d'être valorisées, au profit de la recherche et, au-delà, de toute la société », conclut Hélène Chambefort.

Marie-Charlotte Ferran

🔴 **Supercentenaire.** Personne ayant atteint ou dépassé l'âge de 110 ans

🔴 **Longévive.** Qui vit longtemps

Découvrez les collections numériques de l'Inserm sur :

ipubli.inserm.fr

ÉVÈNEMENTS



SEMAINE DU CERVEAU

La prochaine édition aura lieu du 14 au 20 mars 2022 et proposera plus de 700 événements dans une centaine de villes dans l'Hexagone mais également en Guyane, à La Réunion et en Martinique. Les chercheurs de l'Inserm seront aux côtés de la Société des neurosciences pour partager le savoir et lutter contre la désinformation.

14 - 20 mars 2022
Programme complet :
> semaineducerveau.fr

À VOTRE SANTÉ !

Le mois de la santé et de la recherche médicale en Grand Est

Chaque année, À votre santé permet au grand public d'aller à la rencontre de spécialistes et de



chercheurs autour de différents sujets scientifiques et médicaux aux répercussions concrètes dans notre quotidien. L'Inserm contribue à cette programmation riche en expositions, conférences, rencontres et animations variées. À noter le 4 mars 2022, une rencontre à la médiathèque Malraux de Strasbourg avec Anne Pereira de Vasconcelos, chargée de recherche Inserm au sein du Laboratoire d'imagerie et de neurosciences cognitives à Strasbourg, sur le thème « 5G, écrans... des amis redoutables ? »

1^{er} - 31 mars 2022
Région Grand Est
Programme complet :
> est.inserm.fr

30 MINUTES SANTÉ

PARKINSON,
TREMBLEMENTS, TOC :
LES EXPLOITS DE
LA CHIRURGIE

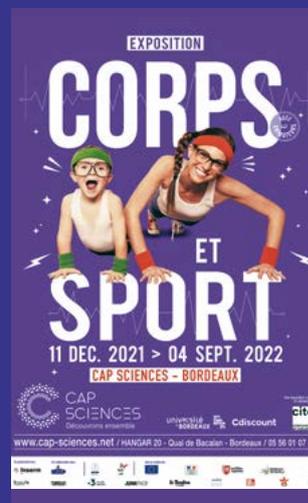


Retrouvez la deuxième édition de 30' santé, l'émission Inserm qui fait le point en 30 minutes chrono sur les dernières avancées de la recherche, animée par le journaliste Paul de Brem. La neurostimulation à haute fréquence est une technique utilisée pour soulager certains patients atteints de maladies neurologiques. En quoi consiste-t-elle ? Quels sont les nouveaux outils d'imagerie et les logiciels développés pour l'aide à l'intervention en neurostimulation profonde ? L'ordinateur est-il devenu un véritable assistant à la chirurgie ? Qui peut bénéficier de cette technologie ? Avec

Pierre Jannin, directeur de recherche Inserm et chercheur en imagerie médicale au laboratoire Traitement du signal et de l'image à Rennes (unité Inserm 1099), Claire Haegelen, neurochirurgienne au CHU de Lyon, et le témoignage d'un patient ayant bénéficié de la stimulation cérébrale profonde.

15 mars 2022 - 19 h 30
En direct et en replay sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

EXPOSITION



CORPS ET SPORT

L'exposition Corps et sport permet de comprendre ce qui se passe, dans le corps comme dans la tête, que l'on soit athlète de haut niveau ou sportif amateur. Elle aborde l'activité sportive comme phénomène scientifique, politique, social et médiatique. Alors, prêt ? Partez ! Une exposition conçue et réalisée par la Cité des sciences et de l'industrie, en partenariat avec l'Inserm et l'Institut national du sport, de l'expertise et de la performance (Insep).

Jusqu'au 4 septembre 2022
Cap sciences, Hangar 20,
Quai de Bacalan, Bordeaux
Infos pratiques :
> cap-sciences.net

SÉRIES

TUBES À ESSAI



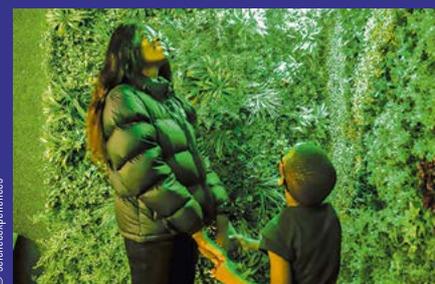
La série Tubes à essai repose sur un principe simple : un laboratoire, un ou une jeune chercheur ou chercheuse, 3 questions, le tout en 2 minutes chrono. Dans le dernier épisode, découvrez Maria Virginia Giolito de l'unité Interface recherche fondamentale et appliquée en cancérologie (unité Inserm 1113) à Strasbourg. Retrouvez la série sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm

PARC D'ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES

SCIENCE EXPÉRIENCES

Un nouveau lieu de 850 m² dédié à la science a ouvert ses portes au public le 28 octobre dernier à Bercy village à Paris et propose un voyage unique et pédagogique. À la croisée des chemins entre parc d'activités et exposition, Science Expériences est un éveil à la science sous le prisme du divertissement, avec pour vocation d'étonner et d'amuser, tout en cultivant, au travers de moyens immersifs et innovants, comme la réalité virtuelle, le vidéo mapping ou de présentations multisensorielles et émotionnelles.

Réservations à partir de 11 € :
> science-experiences.com





© Futuroscope/J.-L. Audy

ATTRACTION OBJECTIF MARS

Fidèle partenaire du Futuroscope, l'Inserm revient pour la troisième fois dans le parc à thème de Chasseneuil-du-Poitou, près de Poitiers. Après y avoir inauguré une exposition photographique en 2009, puis aidé à concevoir l'attraction Virus Attack en 2014, l'Institut s'est associé cette fois au Centre national d'études spatiales (Cnes) pour imaginer l'attraction Objectif Mars, lancée en juin 2020.

L'Inserm a balisé un parcours ludique qui prélude à l'embarquement dans le premier – et très innovant – *rollercoaster* du parc. Pour rire, certes, mais avec l'ambition de voyager vers Mars ! La nouvelle attraction détonne d'entrée de jeu : elle semble engoncée tout au bout du parc, mais quelques solides rails extérieurs, un peu tentaculaires et visibles de loin, intriguent. Avec ses 20 millions d'euros d'investissement, le plus important à ce jour pour le Futuroscope, cette montagne russe marque le début d'une nouvelle ère, très immersive, plus sensorielle.

Les cris qui s'échappent des wagonnets rythment pour partie l'attente extérieure, ainsi que le

pré-embarquement. C'est là que l'Inserm intervient. Avant de se lancer sur les rails pour presque trois minutes – la norme dans le parc –, il faut suivre les rambardes d'un parcours scientifique. Au fil des panneaux qui le jalonnent, le visiteur glane une foulitude d'informations, amusantes et incongrues, qui permettent de fixer quelques solides connaissances sur l'espace. Pourquoi vieillissons-nous plus vite au-delà de l'atmosphère ? Peut-on déambuler sur Mars en T-shirt ? Covid-19 oblige, certaines des expériences prévues, à base de petites manipulations, sont temporairement inaccessibles. Il n'en reste pas moins que s'installer dans le siège rikiki des astronautes, dans la fusée avant décollage, donne le ton... Vers Mars, le confort sera minimal. Enfin, la plateforme d'embarquement donne à voir le flot des passagers d'assez haut ; rien de tel pour faire monter la pression d'un cran. Chaque heure, quelque 1 000 personnes sont propulsées à 55 km/h (largement suffisant !) dans de petites voiturettes rotatives qui dévalent

les montagnes russes. C'est dire que le rythme est soutenu. Le voyage réserve quelques surprises : dans ses moments les plus intenses, vous ferez l'expérience d'éruptions solaires, vous vous confronterez à de puissants champs magnétiques, puis prendrez de la vitesse, jusqu'à un final assez bluffant. Quand on pense en avoir fini avec la mission, l'attraction perd soudainement de l'altitude... on n'en dira pas plus. Si les wagonnets sont bel et bien inspirés de l'authentique matériel d'entraînement de la NASA, l'expérience reste accessible à tous : ça chauffe, puis ça secoue. En un mot, une expérience décoiffante, qui allie science et détente. Grâce à l'Inserm, vous parviendrez peut-être à répondre à cette question épineuse : est-ce que sur Mars aussi, on vous entendra crier ?

Patrice Grometto

Objectif Mars

Taille minimum 1,10 m (accompagné d'un adulte), 1,20m (seul) ; taille maximum : 1,95 m

futurescope.com



© Futuroscope/J.-L. Audy

➡ Pour assurer le programme d'entraînement des futurs astronautes, le « centre d'essai spatial » propose une série de tests pour familiariser ses candidats aux conditions d'un voyage dans l'espace.



© Adobe Stock

CAFÉ DES SCIENCES

LA MÉMOIRE EN QUESTION

Pierre-Yves Jonin, neuropsychologue au Centre mémoire ressources recherche (CMMR) à Rennes, présentera ses travaux sur la mémoire lors d'un café des sciences.

2 mars 2022 - 18 h 30

Muséocube, Les Champs Libres, Rennes

Entré libre

Plus d'info sur :

> espace-sciences.org/evenements

CONFÉRENCES

LES MARDIS DE L'ESPACE DES SCIENCES

Dans le cadre des Mardis de l'Espace des sciences – conférences scientifiques organisées à Rennes depuis 2006 –, Pascal Derkinderen, neurologue au CHU de Nantes, viendra parler de ses recherches au sein du laboratoire TENS (unité Inserm 1235). Cet évènement, à suivre en direct ou en replay sur la chaîne YouTube, viendra enrichir la collection des Mardis de l'Espace des sciences : plus de 330 conférences et rencontres à voir et à revoir en accès libre



sur la plateforme vidéo et sur le site internet du centre de culture scientifique.

15 mars 2022 - 20 h 30

Espace des sciences, Les Champs Libres, Rennes

Entré libre

Plus d'info sur :

> espace-sciences.org/conferences

CYCLE SANTÉ MENTALE



Organisé par le Jardin des sciences de Strasbourg, en partenariat avec l'Inserm et le réseau Neurex, découvrez un cycle de conférences autour de la santé mentale avec la participation d'Anne Giersch, chercheuse dans l'unité Neuropsychologie cognitive et physiopathologie de la schizophrénie (unité Inserm 1114), et de Jean-Pol Tassin, directeur de recherche émérite à l'Inserm et spécialiste de l'addiction et du sevrage.

Tous les jeudis soirs de février et mars à 18 h 30

Université de Strasbourg, Amphithéâtre Cavallès

> jardin-sciences.unistra.fr

FORUM

FORUM EUROPÉEN DE BIOÉTHIQUE

Le Forum européen de bioéthique rassemble, depuis 12 éditions, experts du domaine et grand public dans la capitale alsacienne. La thématique choisie en 2022 est l'enfance et ses enjeux éthiques et sociétaux. Le forum accueillera notamment des chercheurs de l'Inserm.

31 janvier - 5 février 2022

Strasbourg et en distanciel



Programme complet :

> forumeuropeendebioethique.eu

PARUTION

AGIR POUR SA SANTÉ

L'Institut national du cancer (INCa) vient de publier une brochure



avec des conseils de prévention, des astuces et des bons plans pour rester en bonne santé. « Agir pour sa santé contre les risques de cancer » reprend les codes des magazines de santé, avec de nombreuses illustrations et des conseils pratiques. Destinée à tous, la brochure pourra aussi être un outil de dialogue entre les professionnels de santé et leurs patients. Cette édition unique est disponible gratuitement sur le site de l'INCa au téléchargement et à la commande.

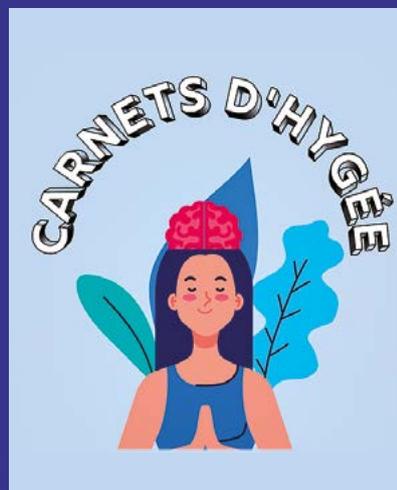
Découvrir la brochure :

> e-cancer.fr

PODCAST

CARNETS D'HYGIÈNE

La crise sanitaire liée à la Covid-19 a mis en lumière l'importance de notre santé mentale. Le podcast Carnets d'Hygiène aborde le sujet à travers 2 épisodes en empruntant la porte de ses effets sur la mémoire et en se focalisant sur la dépression. Avec Catherine Belzung de l'unité Imagerie & Cerveau (unité Inserm 1253) à Tours ; Bruno Falissard, directeur du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (unité Inserm 1018) à Villejuif ; et Aude Marzo, de l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris (unité Inserm 1266).



Une coproduction de l'Inserm, du Labo des savoirs et de Prun'.

> inscience.lepodcast.fr

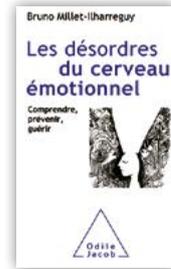
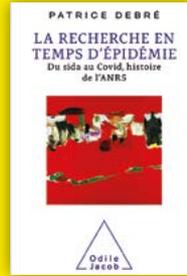
VIENT DE PARAÎTRE

La recherche en temps d'épidémie**Du sida au Covid, histoire de l'ANRS**

Patrice Debré

novembre 2021, Odile Jacob, 320 p., 24,90 €

Lorsque l'épidémie de sida frappe, au début des années 1980, il s'agit d'une maladie dont les mécanismes sont méconnus. Un groupe de chercheurs reçoit la mission de fédérer les acteurs de la recherche. Seize ans plus tard, la trithérapie montre son efficacité. Cette aventure, celle de l'Agence nationale de recherches sur le sida (aujourd'hui ANRS-MIE), Patrice Debré en témoigne, offrant un aperçu de ce qu'est, au quotidien, la recherche en temps d'épidémie. Il témoigne aussi d'un changement de paradigme : pour la première fois, les malades et les associations militantes ont travaillé main dans la main avec les chercheurs. Patrice Debré est médecin immunologiste et universitaire. Il est l'actuel conseiller scientifique de l'institut thématique de l'Inserm Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie (I3M).

**Les désordres du cerveau émotionnel****Comprendre, prévenir, guérir**

Bruno Millet-Illharreguy

octobre 2021, Odile Jacob, 272 p., 23,90 €

Bruno Millet-Illharreguy, spécialiste des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et de la stimulation cérébrale, coordonne au sein de l'Institut du cerveau une unité de recherche clinique pour tester de nouvelles approches technologiques en psychiatrie. Dans ce livre, qui s'appuie sur de nombreux cas cliniques, il passe en revue les méthodes de prévention et les outils thérapeutiques existants et en rappelle les succès. Le recours à la réalité virtuelle, le neuro-feedback et les différentes formes de stimulation cérébrale sont en train d'ouvrir des pistes prometteuses de lutte contre la souffrance mentale.

**Face à face avec son cerveau**

Stanislas Dehaene

septembre 2021,

Odile Jacob, 216 p., 23,90 €

« En trente-cinq ans de recherches, j'ai vu la boîte crânienne rendre transparente, les pensées devenir décodables, les maladies céder à un début de compréhension. J'ai participé à la genèse des premières théories mathématiques qui expliquent comment relier la conscience et son substrat matériel. C'est cette aventure intellectuelle en plein essor que j'ai voulu raconter ici, en partageant avec vous une centaine d'images spectaculaires de la conquête du cerveau. » Voici comment Stanislas Dehaene, directeur de l'unité Inserm 992 de Neuroimagerie cognitive au centre Neurospin de Gif-sur-Yvette, évoque ce très beau livre illustré.

**Rebond : s'entraîner à revivre****Quand la haute performance sportive aide les malades**

Pierre Dantin, Patrice Viens, Claude Onesta (préface)

septembre 2021, Michel Lafon, coll. « Document », 176 p., 16, 95 €

Peut-on accompagner un malade du cancer comme on coache un athlète de haut niveau ? À Marseille, l'institut Paoli-Calmettes explore depuis 2016 cette piste inédite d'accompagnement, avec le programme test « Rebond » bâti en collaboration avec des entraîneurs sportifs. Pierre Dantin, directeur du laboratoire de recherche sur le sport et la performance à l'université d'Aix-Marseille, et Patrice Viens, spécialiste Inserm du cancer du sein inflammatoire, dressent le bilan plein d'espoir de ce programme.

**Gloires et impostures de la médecine**

Patrick Berche, Jean-Jacques Lefrère

octobre 2021, Perrin, coll. « Tempus », 420 p., 10 €

Des savants grecs autopsiant pour la

première fois des cadavres pour connaître l'anatomie humaine au docteur Laennec, qui inventa le stéthoscope en regardant des enfants jouer avec un morceau de bois... l'histoire de la médecine est jalonnée de recherches parfois curieuses mais appliquées qui ont donné lieu à des découvertes essentielles. L'ouvrage est mené par deux passionnés d'histoire : le médecin biologiste Patrick Berche, qui a dirigé l'unité de recherche Inserm Physiopathologie moléculaire des infections microbiennes, et l'hématologue Jean-Jacques Lefrère.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

#52

Janvier 2022

Écrire à la rédaction :

redaction-mag@inserm.fr

S'abonner gratuitement :

magazine.inserm.fr

Écrire au service abonnement :

abonnement-mag@inserm.fr

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

Directeur de la publication Gilles Bloch Directrice de la rédaction Carine Delrieu Directrice adjointe de la rédaction Priscille Rivière
Rédacteur en chef Yann Cornillier Rédactrice en cheffe adjointe Marie Simon Première secrétaire de rédaction, cheffe de rubrique
Bloc-notes Marie-Charlotte Ferran Secrétaire de rédaction, rédactrice Annie Metais Ont collaboré à ce numéro Khaira Bettayeb,
Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Patrice Grometto, Nolwenn Le Jannic, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Aude Rambaud, Nicolas
Rigaud, Simon Pierrefixe, Mia Rozenbaum, Bruno Scala Conception graphique Primo&Primo Direction artistique Myriem Belkacem,
Primo&Primo Iconographie Cécile Depot Archives disponibles sur ipubli.inserm.fr Crédit de couverture Illustration : Jean-François
Martin Impression Aubin Imprimeur N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) Dépôt légal Janvier 2022

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.

EN EUROPE ET DANS PLUS DE
120 VILLES EN FRANCE

14 ————— 20 MARS

SEMAINE DU CERVEAU 2022



CONFÉRENCES
RENCONTRES
ATELIERS
CAFÉ SCIENCES
ANIMATIONS SCOLAIRES
WEBINAIRES

Événements en présentiel et/ou en virtuel

www.semaineducerveau.fr

#SDC2022



FR
MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR,
DE LA RECHERCHE
ET DE L'INNOVATION
*Liberté
Égalité
Fraternité*



Cerveau
& Psycho



30 minutes santé,
la nouvelle émission
proposée par l'Inserm



**Parkinson, tremblements,
TOC : les exploits de la
chirurgie**

Mardi 15 mars 2022 à 19h30

en direct sur la chaîne YouTube Inserm

