



Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#48

DÉCEMBRE 2020

Santé mentale

Changer
d'approches ?

Douleur chronique
Le puzzle de la fibromyalgie bientôt résolu ?

Covid-19
Le SARS-CoV-2 sous les microscopes

Défiance vaccinale
Une situation catastrophique ?





En cette période de pandémie, le magazine de l'Inserm est plus que jamais d'actualité pour vous éclairer sur les enjeux médicaux, éthiques et socioéconomiques des recherches biomédicales et en santé menées par les équipes de l'Institut et ses partenaires.

Pour continuer à retrouver, quatre fois par an, nos articles, portraits, dossiers et reportages, pensez à vous réabonner. Nous pourrons ainsi mettre à jour notre fichier d'abonnés dans le respect du Règlement général sur la protection des données (RGPD).

Et c'est toujours gratuit !

Réabonnez-vous :

en envoyant vos nom, prénom et coordonnées postales à l'adresse

abonnement-mag@inserm.fr

Si vous n'avez pas d'adresse mail, demandez à un proche de vous réabonner avec la sienne : si votre situation change, nous pourrons ainsi toujours vous contacter par son intermédiaire.

ÉDITO



Bruno Falissard

directeur du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (Cesp) et de l'unité Santé mentale et santé publique à la Maison de Solenn

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

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Douleur chronique Le puzzle de la fibromyalgie bientôt résolu ?

6 ACTUALITÉS C'EST FONDAMENTAL

Obésité Comment la graisse favorise la formation des caillots

Addictions Alcool et ecstasy, un cocktail explosif

Infertilité Les spermatozoïdes, vecteurs d'information épigénétique

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Horloge biologique Quand nos rythmes influent sur notre santé

16 C'EST POUR DEMAIN

AVC Gagner la course contre la montre

19 C'EST AILLEURS

États-Unis / Maladies

neurodégénératives Un net recul de la démence dans les pays occidentaux ?

20 TÊTES CHERCHEUSES À L'HONNEUR

Sonia Garel Le développement du cerveau n'est pas un long fleuve tranquille

Recherche en santé mentale, de quoi parle-t-on ?

Une étape essentielle à tout travail de recherche consiste à bien caractériser son objet d'étude. Dans le domaine de la santé mentale, le premier écueil est là : de quoi parle-t-on ? L'OMS évoque un « état de bien-être dans lequel une personne peut [...] accomplir un travail productif [...] ». Nos recherches à l'Inserm auraient donc pour but de rendre les gens heureux et productifs ? A contrario, le domaine englobe l'étude des troubles « neurodéveloppementaux ». Le concept est intéressant, mais si on le prend au pied de la lettre, il devrait relever avant tout de la neurologie. Ce flou sémantique est en fait le révélateur d'une tache aveugle : la difficulté de parler de recherche en « psychiatrie ». Le mot écorche un peu la bouche, et son étymologie - « ce qui est relatif aux maladies de l'âme » - pose problème, en particulier dans le monde scientifique. Ceci explique peut-être pourquoi les thèmes de recherche abordés

dans le dossier de ce numéro sont particulièrement diversifiés. Nous connaissons depuis longtemps les tentatives pour trouver des déterminants génétiques aux maladies psychiatriques, les études de neurobiologie mettant en évidence des récepteurs synaptiques qui peuvent être la cible de médicaments, ou encore les travaux de neurosciences cognitives. Nous allons voir que de nouvelles pistes s'ouvrent maintenant : l'inflammation, les agressions par des agents exogènes comme le cannabis, ou par des agents endogènes proches de ceux observés dans le syndrome métabolique. Les pistes thérapeutiques ne sont pas en reste : stimulations par ultrasons ou par impulsions magnétiques, par exemple. Tout cela est fort enthousiasmant ! Et pourtant, certains mystères restent entiers. Avoir la foi protège ainsi du suicide et des conduites addictives. De nouvelles pistes restent à creuser, qui appellent sans nul doute une place plus importante des sciences humaines et sociales dans la recherche en psychiatrie.

22 L'INSTANT OÙ

Isabelle Dugail « Il est devenu possible d'étudier les lipides du tissu adipeux dans leur diversité »

23 PREMIER SUCCÈS

Thomas Hinault Mesurer le risque du déclin cognitif lié à l'âge

36 REPORTAGE

Infectiologie Le SARS-CoV-2 sous les microscopes

40 ENTREPRENDRE

DiogenX Régénérer le pancréas pour traiter le diabète de type 1

42 OPINIONS

Défiance vaccinale Une situation catastrophique ?

44 VIE DE L'INSERM

Financement de la recherche

La loi de programmation de la recherche va-t-elle réarmer la recherche française ?

46 BLOC-NOTES

Livre La magie de la concentration

Expo Mission corps humain

GRAND ANGLE



**SANTÉ
MENTALE**
Changer
d'approches ?

DOULEUR CHRONIQUE

Le puzzle de la fibromyalgie bientôt résolu ?



© Metamorworks/Adobe Stock

Une nouvelle expertise collective de l'Inserm dédiée à la fibromyalgie est récemment parue. Conçu à la demande de la direction générale de la santé et très attendu par les associations de patients, ce rapport fait le point sur les connaissances relatives à ce syndrome, et notamment sur ses mécanismes physiopathologiques. Il ressort que, si beaucoup reste encore à découvrir, les chercheurs comprennent mieux les causes de ce trouble longtemps demeuré opaque.

Douleurs chroniques généralisées, fatigue inexplicable, troubles du sommeil, de la mémoire et de la concentration susceptibles d'induire une baisse de la mobilité, dépression, arrêts de travail à répétition, isolement social... la fibromyalgie peut gravement nuire à la qualité de vie. Loin d'être rare, ce syndrome touche 1 à 5 % de la population, soit plus de 680 000 personnes en France, dont 4 fois plus de femmes, selon le portail d'information sur les maladies rares Orphanet, créé par l'Inserm. Or à ce jour, il demeure mal diagnostiqué et traité. Et pour cause : les mécanismes à son origine restent mal compris. Mais bonne nouvelle, la situation est en train de s'améliorer !

« Comme en fait était la dernière expertise collective Inserm – laquelle a permis d'analyser 1 600 travaux sur ce sujet publiés ces dix dernières années –, la recherche sur la fibromyalgie a permis plusieurs avancées

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Technique d'imagerie qui permet de visualiser en 2D ou en 3D l'activité du cerveau en fonction de la quantité d'oxygène transportée localement dans le sang

Didier Bouhassira : unité 987 Inserm/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines. Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur

Eric Guedj : unité 7249 Aix-Marseille Université/CNRS/ Centrale Marseille - Institut Fresnel
✉ E. Guedj et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging., 25 août 2006 ; doi : 10.1007/s00259-006-0174-7

majeures lors de cette dernière décennie. Lesquelles ont fait passer ce trouble de l'état de syndrome "médicalement non expliqué" qualifié par certains de "maladie imaginaire", purement psychologique, à une maladie à part entière, potentiellement liée à des anomalies biologiques », se réjouit **Didier Bouhassira**, neurologue à l'hôpital Ambroise-Paré à Boulogne-Billancourt.

Plusieurs dysfonctionnements au niveau cérébral...

Tout s'est accéléré au début des années 2000, avec l'arrivée des techniques d'imagerie cérébrale, comme l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Grâce à ces puissants outils, les chercheurs ont pu observer le cerveau des patients atteints de fibromyalgie, en fonctionnement. Et eureka ! Ils y ont décelé plusieurs anomalies. « Comparés aux personnes saines, les patients analysés présentaient, pour une même stimulation douloureuse, une sur-activation d'une région cérébrale qui mesure la douleur : le cortex pariétal somato-sensoriel [au niveau du sommet du crâne, ndlr.] ; et à l'inverse une sous-activation des régions qui exercent un contrôle sur la douleur, comme les régions fronto-cingulaires [à l'avant du cerveau], le cervelet [sous et à l'arrière du cerveau] ou le cortex temporal interne [au niveau des tempes] », développe **Éric Guedj**, neuro-imageur à l'hôpital de la Timone, à Marseille, et co-auteur d'une étude allant dans ce sens. « Ces dysfonctionnements pourraient expliquer l'hypersensibilité à la douleur liée à la fibromyalgie, ou "allodynie", qui fait qu'un stimulus normalement

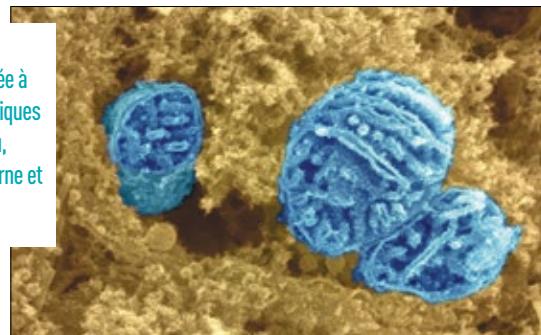
→ De récents travaux suggèrent que la fibromyalgie est, dans certains cas, associée à un dysfonctionnement des usines énergétiques des cellules, ou mitochondries (ici en bleu, fracturées pour révéler leur structure interne et entourées de cytoplasme, en doré).

indolore, comme une petite pression sur la main, peut être perçu comme douloureux », souligne **Gisèle Pickering**, pharmacologue spécialiste de la douleur à Clermont-Ferrand. Mais quelle est la cause de ces différences cérébrales ? Les chercheurs n'ont pas encore de réponse définitive à proposer. Cependant, plusieurs études suggèrent qu'elles pourraient être liées à des facteurs psychologiques, comme « certains traits de personnalité, tels que la tendance à ressentir souvent des émotions négatives (colère, tristesse...) ou la recherche de la perfection ; une difficulté à identifier et à exprimer ses émotions ; ou encore un vécu traumatique associé par exemple à des maltraitances ou des abus sexuels », illustre **Morgiane Bridou**, maîtresse de conférences en psychologie à l'université Paris VIII. Ces facteurs psychologiques favoriseraient un stress important, lequel généreraient en conséquence les modifications observées au niveau des voies cérébrales de la douleur. En effet, « les systèmes de régulation du stress et de la douleur sont très interconnectés au niveau cérébral », ajoute Didier Bouhassira.

Ce lien entre facteurs psychologiques et changements neurobiologiques fait de la fibromyalgie un syndrome « biopsychologique » – loin de la vision du trouble purement psychologique, longtemps mise en avant par certains quand l'état des connaissances mettait en exergue l'absence de lésion identifiée ou de dysfonctionnement mesurable.

... et au niveau « périphérique »

Mais il n'y aurait pas uniquement des changements au niveau cérébral. D'autres travaux récents ont révélé que la fibromyalgie peut être liée, dans certains cas, à des atteintes « périphériques », au niveau des muscles : activité électrique musculaire anormale, dysfonctionnements des mitochondries (les usines énergétiques des cellules)... « Ces perturbations pourraient être à l'origine des douleurs et de la faiblesse musculaires souvent associées à la fibromyalgie », postule Gisèle Pickering. Lors des sept dernières années, plusieurs autres travaux, comme ceux publiés en 2018 par le groupe américain de Victoria Lawson au Centre médical Dartmouth-Hitchcock, ont révélé que la fibromyalgie est aussi associée, dans certains cas, à un autre type d'atteintes périphériques, qui touchent, cette fois, de petites fibres nerveuses qui conduisent l'influx douloureux des organes à la moelle épinière : les fibres A-delta et les fibres C. « Réalisés le plus souvent sur des échantillons de peau de patients, ces travaux ont mis en évi-



© David Furness - CC BY-NC-ND

dence une diminution significative de la densité en ces fibres chez 30 à 50 % des patients », détaille Didier Bouhassira. Mais ces anomalies des petites fibres sont-elles la cause ou la conséquence de la fibromyalgie ? Pour en savoir plus, le neurologue francilien et ses collègues prévoient de lancer début 2021 une étude auprès de 150 à 200 patients suivis pendant un an au moins, qui visera à déterminer – entre autres – si l'évolution de la douleur au cours du temps est associée à une évolution de ces anomalies neurologiques. Si c'est le cas, « cela permettrait de conclure à un lien de causalité », précise le chercheur.

Ainsi, à mesure que la recherche avance, la fibromyalgie apparaît de plus en plus comme un syndrome extrêmement complexe, qui découle très probablement de divers mécanismes physiopathologiques. Pour lever le voile sur ces derniers et déterminer le niveau d'implication de chacun, « il sera crucial de développer des modèles animaux fiables, qui présentent tous les symptômes de la fibromyalgie, induits par les mêmes mécanismes que ceux survenant chez l'humain », souligne la neurobiologiste **Sophie Pezet**, à l'École supérieure de physique et de chimie industrielles de la ville de Paris. Les dix prochaines années devraient ainsi être riches en enseignements concernant les causes profondes de la fibromyalgie.

Kheira Bettayeb

Gisèle Pickering :
CIC Inserm 1405/Université
Clermont Auvergne

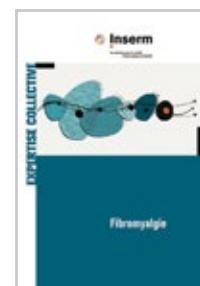
Morgiane Bridou :
Université de Paris VIII, Laboratoire
de psychopathologie et
neuropsychologie

Sophie Pezet : unité
1273 Inserm/ESPCI de Paris/CNRS,
Physique pour la médecine

→ V. H. Lawson *et al. Muscle Nerve*, 23 mars 2018 ;
doi : 10.1002/mus.26131

Vient de paraître

Expertise collective Inserm.
Fibromyalgie.
septembre 2020, EDP Sciences.
coll. « Expertise collective »,
883 p., 75 €



La recherche de biomarqueurs s'intensifie !

Si à ce jour les chercheurs n'ont identifié aucun marqueur biologique susceptible d'aider à diagnostiquer de façon plus objective la fibromyalgie, la recherche dans ce domaine s'accélère. Cela notamment grâce à l'analyse depuis cinq ans des gènes des patients et de leur épigénétique, qui correspond à l'ensemble des modifications chimiques autour de la molécule d'ADN et non dans sa séquence même. Lors d'une récente étude franco-suisse – non encore publiée – qui a impliqué l'équipe de Gisèle Pickering et permis d'analyser l'ADN de 300 personnes souffrant de la fibromyalgie, les chercheurs ont réussi à identifier un variant génétique qui semble associé à ce trouble. Désormais, ils tentent de confirmer ces données sur un plus grand nombre de patients, à savoir 700. Les premiers résultats sont attendus pour 2022.

• **Marqueur biologique.** Substance qui, présente en excès ou en quantité insuffisante, révèle une pathologie particulière

OBÉSITÉ

Comment la graisse favorise la formation de caillots

Dans la moelle osseuse de personnes qui souffrent d'obésité, les cellules stockant la matière grasse ont une influence sur la fabrication des plaquettes sanguines. Or, ces dernières jouent un rôle prépondérant dans la survenue des accidents cardiovasculaires.

L'obésité est aujourd'hui considérée comme l'une des principales causes des maladies cardiovasculaires, qui se traduisent notamment par l'accumulation de graisses sur la paroi des vaisseaux sanguins. Les plaquettes qui circulent dans le sang se fixent sur ce dépôt de lipides, au risque de provoquer la lésion de la paroi ou l'obstruction du vaisseau. Des travaux dirigés par **Sonia Séverin**, chercheuse Inserm à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse, apportent de nouveaux éléments d'explication à ce phénomène. Ils montrent en effet comment les lipides stockés dans notre corps ont une influence sur la fabrication des plaquettes elles-mêmes.

Tout se passe dans la moelle osseuse, un tissu situé au centre de nos os longs – ceux des membres inférieurs et supérieurs, par exemple. Là, on trouve des cellules qui stockent la graisse : les adipocytes. Elles forment ce que l'on appelle la moelle jaune, qui cohabite avec la moelle rouge où sont fabriquées les cellules sanguines. Dans certaines situations pathologiques, comme l'obésité, on observe une augmentation du volume de cette moelle jaune. Dans ce cas précis, la graisse s'accumule aussi bien dans le tissu adipeux périphérique, au niveau abdominal par exemple, que dans

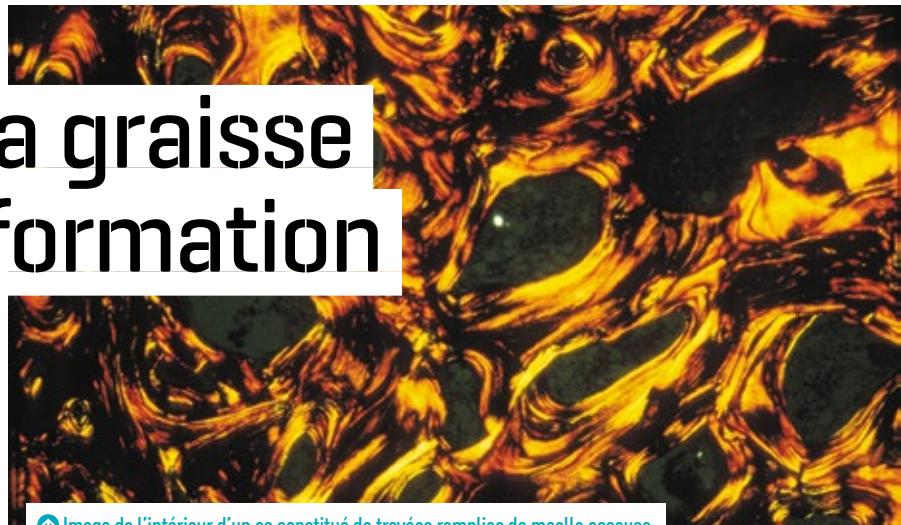
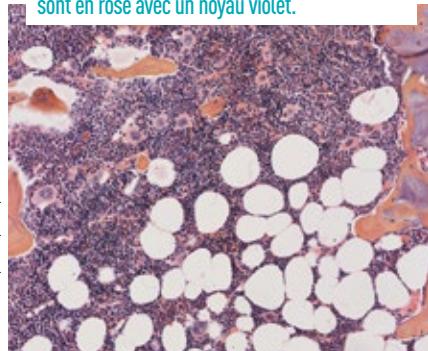


Image de l'intérieur d'un os constitué de travées remplies de moelle osseuse

© Inserm/Sergenov/Bonvin

la moelle. De même, quand la fabrication des cellules sanguines est perturbée, comme chez les personnes âgées, la moelle jaune prend la place de la moelle rouge déficiente. « Nous pensions que, dans ce cas, les adipocytes comblaient simplement l'espace laissé vide, explique Sonia Séverin. Mais nous avons observé qu'ils tiennent en fait un rôle bien plus important. » En effet, les chercheurs ont découvert que les adipocytes ont une influence sur les mégacaryocytes, des cellules de très grande taille elles aussi présentes dans la moelle osseuse, qui, en se fragmentant, libèrent des plaquettes sanguines dans la circulation. « Nous avons réalisé des co-cultures *in vitro*, détaille la chercheuse : d'un côté nous avons placé des adipocytes, de l'autre des mégacaryocytes immatures. En utilisant des lipides fluorescents, nous avons pu observer un transfert de lipides (délipidation) depuis les adipocytes vers les mégacaryocytes, ce

Coupe histologique de moelle osseuse. Les adipocytes sont en blanc ; les mégacaryocytes sont en rose avec un noyau violet.



© Sonia Séverin/Inserm/Unité de GM

qui favorise leur maturation et modifie la formation de plaquettes. »

Des observations concordantes ont été réalisées *in vivo*, rapporte Sonia Séverin : « Nous avons fait suivre un régime hyperlipidique à des souris pendant 12 semaines, afin de mimer l'obésité chez l'humain. Puis nous avons observé la moelle osseuse au niveau des fémurs et des tibias. Nous avons noté une accumulation d'adipocytes ainsi qu'une maturation élevée des mégacaryocytes, et une production de plaquettes sanguines perturbée. » En outre, l'état d'activation des plaquettes était affecté. « Dans la circulation, lorsque les plaquettes sont activées, elles changent de forme et libèrent le contenu de leurs granules, à savoir des composés qui favorisent leur agrégation, la formation de caillots, et la survenue de maladies cardiovasculaires dans des conditions pathologiques, décrit la chercheuse. Chez les souris obèses (de même que chez les humains), cet état d'activation est augmenté. » En conséquence, ces souris ont plus de risque d'être victimes d'accidents cardiovasculaires. Suite à ces découvertes, plusieurs questions restent en suspens. Les chercheurs doivent par exemple identifier quelle est la molécule libérée par les mégacaryocytes, et qui donne l'ordre aux adipocytes de leur transférer leurs lipides. Elle pourrait en effet constituer une cible thérapeutique intéressante dans le futur.

Bruno Scala

Sonia Séverin : unité 1048 Inserm/Université Toulouse III-Paul Sabatier

C. Valet et al. *Cell Rep.*, 7 juillet 2020 ; doi : 10.1016/j.celrep.2020.107875

Maladies rénales

L'écoulement de l'urine fait réagir les cellules des reins



© Nicolas Dupont

↑ Accumulation de gouttelettes lipidiques (en jaune et en orange) dans un rein dans lequel le flux urinaire a été interrompu

Avant de rejoindre la vessie par les uretères, l'urine produite par les reins circule d'abord dans les tubules rénaux. Ces derniers sont tapissés de cellules dont le rôle est d'absorber de nombreux composés encore utiles à l'organisme : ions, acides aminés, glucose...

Une étude dirigée par **Patrice Codogno** et **Nicolas Dupont**,

de l'institut Necker-Enfants malades de Paris, vient de mettre en évidence les mécanismes qui assurent les besoins en énergie de ces cellules pour réaliser ce processus très énergivore. D'abord, le flux de l'urine dans les tubules est détecté par les cils primaires, des sortes d'antennes sensorielles situées à la surface des cellules. En réponse à ce signal, deux mécanismes cellulaires sont alors activés. Le premier stimulate la formation des mitochondries, ces organites qui produisent

l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule. Le second active la production d'acides gras, un carburant utilisé par les mitochondries, à partir de gouttelettes de lipides. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour mieux comprendre certaines maladies rénales dans lesquelles le processus d'absorption moléculaire est compromis. **S. P.**

Patrice Codogno, Nicolas Dupont : unité 1151 Inserm/CNRS/Université de Paris
C. Miceli et al. *Nat Cell Biol.*, 31 août 2020 ; doi : 10.1038/s41556-020-0566-0

Déclin cognitif De l'intérêt des lipides dans la prévention

Il semble acquis qu'une alimentation riche en acides gras insaturés¹², par exemple en oméga 3, contribue à prévenir le déclin cognitif lié à l'âge. Cependant, les mécanismes biologiques à l'origine de ce bénéfice ont été peu étudiés. L'équipe de **Nicolas Vitale** de l'Institut des neurosciences cellulaires et intégratives à Strasbourg s'est penchée sur la question en étudiant les formes mono-insaturées et polyinsaturées d'un lipide, l'acide phosphatidique. Celles-ci sont produites au niveau de la membrane des cellules neuroendocrines¹³ et des neurones lorsqu'ils sécrètent, respectivement, leurs hormones et

neurotransmetteurs. L'équipe a observé que les acides phosphatidiques mono-insaturés contrôlent le nombre de vésicules¹⁴ qui s'arriment à la membrane, agissant ainsi sur la quantité de molécules libérées. Les formes polyinsaturées régulent quant à elles la taille du pore formé entre les vésicules et la membrane et, ce faisant, modulent la vitesse de sécrétion. Ces travaux confirment donc que certains lipides influeraient sur la communication entre les neurones, prévenant ou retardant ainsi l'apparition des troubles liés au vieillissement. **F. D. M.**

Acide gras insaturé. Molécule qui constitue les lipides et comporte une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone

Cellule neuroendocrine. Cellule similaire aux neurones mais également capable de produire des hormones

Vésicule. Organite cellulaire capable de s'allonger et d'encercler des entités présentes au sein du cytoplasme, dans le but de les éliminer

Nicolas Vitale : UPR 3212 CNRS/Université de Strasbourg

E. Tangy et al. *Cell Rep.*, 18 août 2020 ; doi : 10.1016/j.celrep.2020.108026

MOTRICITÉ

Le striatum dynamise les mouvements automatiques

© Michelangelo/Adobe Stock



↑ Le striatum dorsal est une région du cerveau importante pour gérer au mieux les dépenses énergétiques nécessaires aux mouvements.

Le striatum dorsal est une région du cerveau située sous le cortex cérébral. Il serait nécessaire à la formation et à l'expression de la mémoire procédurale, qui permet l'automatisation des actions quotidiennes. En endommageant le striatum dorsal de rats qui avaient appris une routine pour accéder à une récompense, l'équipe de **David Robbe** de l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée à Marseille s'attendait à ce que les rongeurs ne sachent plus l'exécuter. Surprise : la plupart d'entre eux y sont parvenus malgré tout ! Cependant, la vitesse d'exécution de la routine a été irréversiblement réduite, et ce d'autant plus que la lésion était importante. L'analyse fine de leur comportement, associée à un travail de modélisation, suggère que les lésions ont rendu les animaux plus fatigables en cas d'effort, sans perte de mémoire. Le striatum dorsal serait donc impliqué dans l'optimisation des dépenses énergétiques liées aux mouvements. Ce résultat permet de mieux comprendre la lenteur des gestes observés chez les patients qui souffrent de la maladie de Parkinson et dont le striatum dysfonctionne. **S. P.**

David Robbe : unité 1249 Inserm/Aix-Marseille Université

E.-T. Jurado-Parras et al. *Curr Biol.*, 17 septembre 2020 ; doi : 10.1016/j.cub.2020.08.049

ADDICTIONS

Alcool et ecstasy, un cocktail explosif

Décrypter les mécanismes de la démultiplication par l'alcool des effets psychostimulants de l'ecstasy : tel est l'objectif d'une étude qui met en évidence le rôle du striatum ventral. Des résultats inédits qui pourraient contribuer, à terme, à prévenir les addictions dans un contexte de polyconsommation de drogues.

Que se passe-t-il quand on mélange alcool et ecstasy, pratique usuelle dans les soirées jeunes et festives ?

Quels sont les effets observés ainsi que les mécanismes cérébraux et physiologiques impliqués ? Ce sont quelques-unes des questions auxquelles tente de répondre l'équipe d'**Anne Pereira de Vasconcelos**, directrice de recherche Inserm, spécialisée dans les systèmes de mémoire, la persistance des souvenirs et la dynamique spatiotemporelle de la réorganisation des circuits cérébraux. Et ses résultats, récemment publiés, ouvrent de nouvelles perspectives de recherche, mais aussi préventives et thérapeutiques. L'ecstasy, ou MDMA (3,4 méthylénedioxyméthamphétamine), est une drogue dérivée de l'amphétamine qui est consommée pour ses effets euphorisants et sa stimulation de l'empathie – d'où son surnom de « pilule de l'amour ». Synthétisée en 1898, brevetée en 1913, elle fut d'abord utilisée dans un contexte militaire, puis, dans les années 1970, pour diminuer les inhibitions lors de psychothérapies. Elle est aujourd'hui étudiée en vue de traiter certaines formes de stress post-traumatique et de troubles de l'humeur. Parmi les effets de l'ecstasy, on note une augmentation de la température corporelle, ou hyperthermie, une extraversion accrue, et une sensation de bien-être et d'énergie débordante. Chez le


© Adobe Stock

rat, cette psychostimulation se traduit par une activité physique accrue, dépendante de la dose absorbée. On sait par ailleurs que cette hyperlocomotion est accentuée si la MDMA est consommée avec de l'alcool, qui accroît également la sensation de plaisir et diminue l'hyperthermie.

Pour mieux comprendre cet enchaînement d'effets, l'équipe strasbourgeoise a soumis des rats à une série de tests : mesure de l'activité cérébrale via le métabolisme du glucose, inactivation réversible du striatum ventral, une zone du cerveau située sous le cortex et impliquée dans le plaisir et la locomotion, et enfin blocage des récepteurs du système dopaminergique¹, qui contribue fortement à réguler la motivation, le plaisir, la cognition, la mémoire, l'apprentissage et la motricité fine. Ils ont ensuite analysé les cascades pharmacologiques et métaboliques impliquées. La cartographie du métabolisme cérébral du glucose, qui donne des informations essentielles sur l'activité du cerveau, a permis d'observer une augmentation de la consommation de ce sucre dans le striatum ventral mais seulement chez les rats ayant absorbé un cocktail alcool-MDMA. D'autres tests ont montré que l'augmentation de l'hyperlocomotion par l'alcool disparaît si le striatum ventral est bloqué, et que les neurones et les récepteurs dopaminergiques sont impliqués dans cet effet.

« Nous avons mis en évidence que le striatum ventral est la région cérébrale qui

régule la réponse comportementale des effets de la combinaison alcool-MDMA, et que la potentialisation par l'alcool des effets locomoteurs de la MDMA implique le système dopaminergique », résume Anne Pereira de Vasconcelos. Reste à préciser le rôle des différents récepteurs dopaminergiques et neurotransmetteurs, en utilisant d'autres modèles (animaux transgéniques, rats d'âges différents...) et d'autres techniques comme la tractographie² qui met en évidence les voies neuronales. Chez l'Homme, une étude sur les conséquences psychologiques, psychomotrices et psychopathologiques de la consommation de MDMA associée à l'alcool serait également utile. Si l'ecstasy n'est pas considérée comme une drogue fortement addictive, son association avec l'alcool semble activer fortement le fameux « circuit de la récompense », ce qui peut conduire à une consommation abusive.

Alexandra Foissac

1 Système dopaminergique. Système de récompense composé de neurones qui communiquent entre eux grâce à un neurotransmetteur particulier, la dopamine, et impliqué dans des processus cognitifs comme l'apprentissage et la motivation

2 Tractographie. Technique d'imagerie médicale non invasive qui permet de voir l'organisation de faisceaux de fibres au sein d'un organisme vivant

Anne Peirera de Vasconcelos : unité 7364
Inserm/Université Strasbourg 1, Laboratoire d'imagerie et de neurosciences cognitives

S. Ben Amida et al. *Addict Biol.*, 14 juillet 2020 ;
doi : 10.1111/adb.12938

Cancer de la tête et du cou

Aux origines de la résistance

La ténascine C (TNC) est une protéine de la matrice extracellulaire – cet échafaudage qui relie les cellules entre elles. Déjà connue pour favoriser la progression des cancers, son implication a également été identifiée récemment dans des processus immunitaires. Or, ces deux rôles seraient liés, comme l'ont montré, grâce à des tissus humains et un modèle murin du cancer de la tête et du cou, **Gertraud Orend** de l'Institut d'hématologie et d'immunologie à Strasbourg, **Ellen Van Obberghen-Schilling** à Nice et **Fabienne Anjuère** à Valbonne. Normalement, quand des cellules dendritiques¹² identifient une tumeur, elles avertissent le système immunitaire pour qu'il intervienne. Dans cette tâche, elles sont guidées par une molécule, CCL21, qui se fixe aux récepteurs CCR7 situés à leur surface. Or les chercheurs ont observé que dans le stroma tumoral – le « nid » de la tumeur –, la ténascine C « détourne » CCL21 afin de piéger les cellules dendritiques. Ce phénomène pourrait expliquer qu'à ce jour, 80 % des malades atteints de ce cancer sont résistants aux immunothérapies¹³. Fait encourageant : chez les souris, l'inhibition de la TNC ou des CCR7 réduit la croissance tumorale et la formation de métastases ; une inhibition qui pourrait donc améliorer l'efficacité des traitements. **F. D. M.**

12Cellule dendritique. Cellule présentatrice d'antigènes responsables du déclenchement d'une réponse immune adaptative

13Immunothérapie. Traitement qui pousse le système immunitaire à détruire les cellules cancéreuses

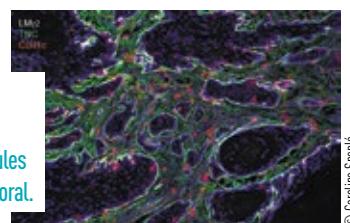
Gertraud Orend : unité 1109 Inserm/Université de Strasbourg

Ellen Van Obberghen-Schilling : unité 1091 Inserm/CNRS/Université Nice Sophia Antipolis, Institut de Biologie Valrose

Fabienne Anjuère : UMR 7275 CNRS/Université Nice Sophia Antipolis, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire

→ C. Spenlé et al. *Cancer Immunol Res.*, 14 juillet 2020 ; doi : 10.1158/2326-6066.CIR-20-0074

→ Tumeur de la langue induite chez la souris. Les rails de matrice riches en ténascine C (vert) immobilisent les cellules dendritiques (rouge) dans le stroma tumoral.



Génétique

En direct de la chaîne d'assemblage bactérienne

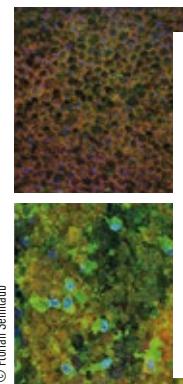
Chez les bactéries, les deux étapes de décodage de l'information génétique – la transcription¹⁴ et la traduction¹⁵ – sont dites couplées, car elles se produisent simultanément : l'ARN messager, transcrit à partir de l'ADN par l'ARN polymérase, est traduit progressivement en protéine grâce à la petite

machine moléculaire dont c'est la fonction, le ribosome. Lors de ce processus, il se forme un complexe appelé « expressome ». Celui-ci associe l'ADN bactérien, l'ARN polymérase, l'ARN messager et le ribosome. De récents travaux de l'équipe d'**Albert Weixlbaumer** de l'Institut de génétique et

VISION

Lorsque la rétine dégénère

La dégénérescence maculaire liée à l'âge, ou DMLA, est une inflammation de la rétine de l'œil assez courante chez les personnes âgées. Cette maladie, qui occasionne une perte de la vision centrale¹⁶, présente une forte composante héréditaire. Le principal facteur de risque génétique correspond à un haplotype¹⁷ courant situé sur le chromosome 10. Le rôle de ce groupe de gènes dans le développement de la DMLA vient d'être décrit dans une étude coordonnée par **Florian Sennlaub**, de l'Institut de la vision de Paris. Les chercheurs y démontrent que l'haplotype à risque augmente l'expression d'une enzyme, la peptidase HTRA1, dans des cellules du système immunitaire, les macrophages. Cette surexpression de HTRA1 déclenche une cascade d'interactions moléculaires qui aboutit à la sécrétion



© Florian Sennlaub

En haut, aspect de l'épithélium pigmentaire d'un sujet sain. En bas, chez un patient atteint de DMLA, HTRA1 (vert) est exprimé dans des macrophages qui infiltrent l'espace entre l'épithélium et les photorécepteurs.

d'ostéopontine, une molécule pro-inflammatoire qui favorise l'agrégation des macrophages : c'est l'accumulation au niveau de la rétine de ces globules blancs chargés d'absorber et de digérer les corps étrangers qui induit l'inflammation chronique responsable de la DMLA. Agir sur les protéines qui participent à ces interactions moléculaires pourrait donc se révéler une stratégie prometteuse dans le traitement de cette maladie hautement handicapante. **S. P.**

16Vision centrale. Angle de vision le plus net, situé au centre du champ visuel

17Haplotype. Ensemble de gènes situés côté à côté sur un chromosome et généralement transmis ensemble à la génération suivante

Florian Sennlaub : unité 968 Inserm/CNRS/Sorbonne Université

→ F. Beguier et al. *Immunity*, 18 août 2020 ; doi : 10.1016/j.immuni.2020.07.021

de biologie moléculaire et cellulaire d'Illkirch décrivent son assemblage chez la bactérie *Escherichia coli*, grâce à la cryomicroscopie électronique à particule unique. Cette technique permet d'observer des composés biologiques dans leur « état naturel ». Ces chercheurs ont notamment réussi à visualiser comment une protéine, le facteur de transcription NusG, forme un pont entre l'ARN polymérase et le ribosome pour stabiliser l'expressome,

et ainsi faciliter le décodage de l'ADN. Ces travaux ouvrent des perspectives pour mieux comprendre l'expression des gènes chez ces micro-organismes. **S. P.**

14Transcription. Première étape de synthèse des protéines au cours de laquelle un segment d'ADN est « copié » en ARN

15Traduction. Deuxième étape de synthèse des protéines à partir de l'information génétique contenue dans les ARN messagers

Albert Weixlbaumer : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

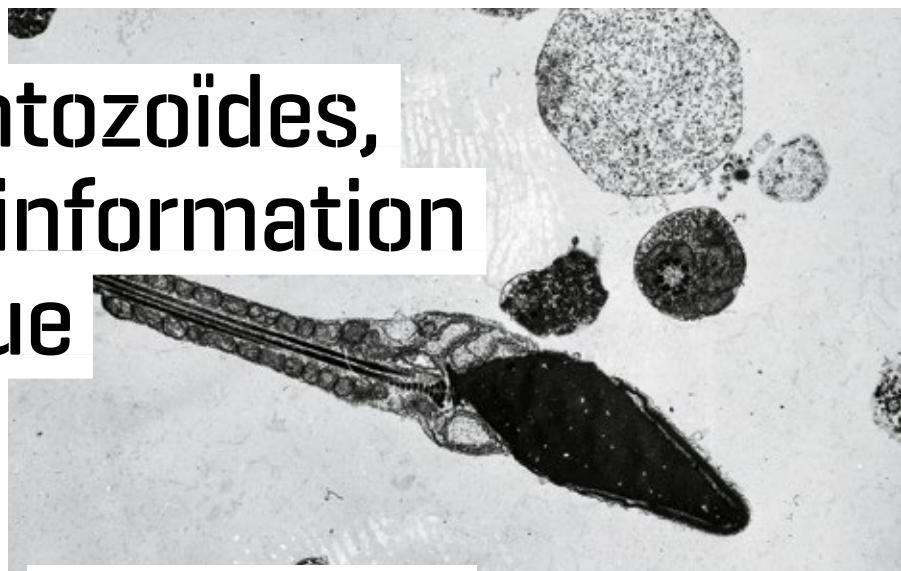
→ M. W. Webster et al. *Science*, 11 septembre 2020 ; doi : 10.1126/science.abb5036

INFERTILITÉ

Les spermatozoïdes, vecteurs d'information épigénétique

Lors de la fécondation, chaque gamète – spermatozoïde et ovule – contribue pour moitié au génome de l'embryon. Mais le spermatozoïde a une petite particularité : il apporte des informations épigénétiques qui pourraient avoir un rôle dans le bon développement de l'embryon.

Il arrive que des couples ne parviennent pas à avoir d'enfant alors que les spermatozoïdes et les ovules semblent sains. Cette infertilité inexplicable est qualifiée d' « idiopathique », à savoir qu'on peut la caractériser sans pour autant être en mesure de lui attribuer une cause. L'une des hypothèses invoquées pour expliquer ce genre de cas est l'altération de l'information épigénétique, c'est-à-dire des instructions qui permettent d'orchestrer l'activation ou la désactivation des gènes qui interviennent dans le développement de l'embryon. Les histones, des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN, sont des vecteurs potentiels de cette information épigénétique. En effet, sous l'influence de l'environnement, elles peuvent être modifiées par des petites molécules qui s'y fixent – des groupements méthyl CH₃ notamment –, ce qui provoque l'activation ou l'extinction des gènes. Cependant, lors de la dernière étape de la formation des spermatozoïdes, 90 % des histones disparaissent, au profit des protamines, des protéines qui permettent une compaction extrême de l'ADN, une configuration plus protectrice en vue du long voyage des spermatozoïdes vers les gamètes femelles. Cette disparition fragilise a priori l'hypothèse selon laquelle les histones tiendraient une place centrale dans la transmission de l'information épigénétique.



❶ Spermatozoïde avec flagelle en coupe longitudinale

Mais une nouvelle étude franco-britannique, dirigée par **Jérôme Jullien**, du Centre de recherche en transplantation et immunologie de Nantes, montre pourtant que les histones restantes ont tous les attributs nécessaires pour assurer ce rôle. En travaillant sur le génome de spermatozoïdes de xénope, un amphibiens habitué des paillasses de laboratoire, les chercheurs ont analysé les histones conservées après la dernière étape de formation des spermatozoïdes. Ils se sont intéressés en particulier à celles qui présentaient une modification épigénétique spécifique – l'ajout de groupements méthyl à des positions précises des histones.

« Nous avons utilisé une variante de la technique nommée ChIP-Seq, qui consiste à fixer un anticorps sur les histones qui portent la modification recherchée, puis à séquencer l'ADN qui se trouve au niveau de cet emplacement », décrit le chercheur. Cela a permis de mettre en évidence des régions de chromosomes où les histones porteuses des modifications recherchées étaient présentes, et ce dans la plupart des spermatozoïdes. « Si ces modifications sont conservées au même endroit au sein de tous les spermatozoïdes, il s'agit potentiellement d'une information épigénétique importante pour le développement embryonnaire », interprète Jérôme Jullien.

Des observations similaires ont ensuite été réalisées sur des spermatozoïdes humains.

« Ces résultats à eux seuls ne suffisent pas pour conclure de manière formelle que ces modifications épigénétiques ont un rôle lors du développement de l'embryon, tempère le chercheur. Toutefois, d'autres expériences permettent de considérer cette hypothèse : nous avons injecté dans des œufs de grenouille une enzyme capable de supprimer les modifications sur les histones, puis nous

y avons placé des spermatozoïdes. Par la suite, nous avons observé des troubles de l'expression des gènes dans l'embryon. » Pour confirmer ces observations, il faudra réussir à supprimer les modifications avant même que le spermatozoïde n'entre en contact avec l'ovule. Ce n'est qu'à cette condition que les chercheurs pourront éclaircir en détail le lien entre mécanismes épigénétiques et infertilité.

Bruno Scala

Anticorps. Protéine capable de reconnaître une autre molécule afin de faciliter son élimination

Jérôme Jullien : unité 1064 Inserm/Université de Nantes

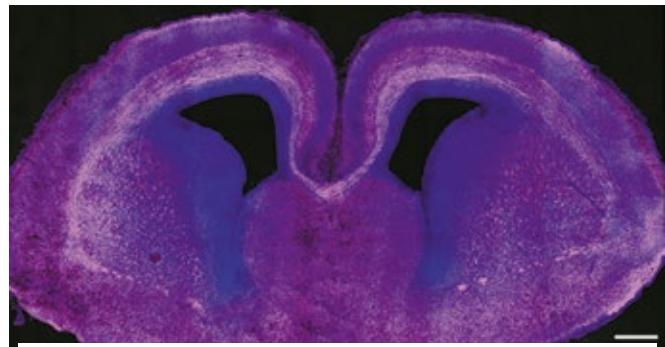
▲ M. Oikawa *et al.* *Nat Commun.*, 13 juillet 2020 ; doi : 10.1038/s41467-020-17238-w

CERVEAU

Quand la migration neurale s'emporte et déraille

Comme tout chantier, la migration des neurones dans le cerveau nécessite le transport de molécules sur des « rails », appelés microtubules, qui parcourent l'ensemble de la cellule. Tout le long, des moteurs moléculaires, tels que KIF21B, alimentent le mouvement. Afin de contrôler leur vitesse, certains moteurs se replient sur eux-mêmes pour freiner. On parle d'auto-inhibition. Mais un défaut dans le trafic cellulaire peut avoir

de lourdes conséquences. « Accélérer ou freiner l'activité de ce moteur bouleverse le transport des molécules, empêche la migration des neurones et peut conduire à des maladies neurodéveloppementales », explique **Juliette Godin**, chercheuse Inserm à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Illkirch. Les travaux de son équipe ont en effet montré que plus les molécules prennent de la vitesse, plus les pathologies sont sévères.



↑ Coupe de cerveau de souris au stade E14,5 – étape clé de la neurogenèse – avec la protéine KIF21B en magenta et les noyaux des cellules en bleu

© Laure Asselin

Des mutations du gène *KIF21B*, qui desserrent plus ou moins le frein, sont en particulier responsables d'anomalies structurelles du cerveau (microcéphalie, lissencéphalie) et de déficiences intellectuelles. Ces résultats mettent ainsi en lumière des mécanismes clés du développement cérébral

et apportent un outil de diagnostic génétique pour les malformations du cerveau qui touchent 2,5 % de la population mondiale. **M. R.**

Juliette Godin : unité 1258 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg

↳ L. Asselin et al. *Nat Commun.*, 15 mai 2020 ; doi : 10.1038/s41467-020-16294-6

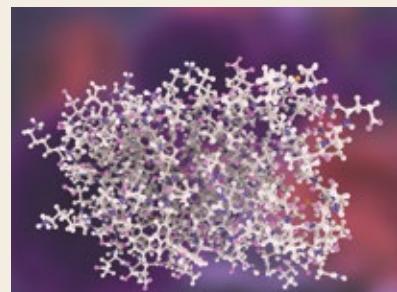


Interféron

Protéines spécifiques à chaque espèce, les interférons sont produits par des cellules infectées en réaction à l'intrusion d'un virus dans l'organisme. Ils sont absorbés par les cellules voisines saines et vont, comme leur nom l'indique, « interférer » avec la multiplication du virus. Ils bloquent pour ce faire la reproduction de l'ARN viral¹². La présence excessive des interférons (IFN), en particulier de type 1, est ainsi un des indicateurs possibles d'une infection virale. L'équipe de **Frédéric Rieux-Laucat** à l'institut Imagine à Paris pensait donc en trouver en grand nombre dans le sang des patients qui souffrent de formes graves de Covid-19. Or c'est tout le contraire ! Leurs travaux, menés avec des chercheurs de l'AP-HP et de l'institut Pasteur, montrent que la production et l'activité des IFN de type 1 sont fortement diminuées dans les formes les plus sévères. Une étude dirigée par le CNRS observe

une déficience similaire dans les poumons. La charge virale qui persiste dans le sang des patients indique en outre que leur système immunitaire contrôle mal la réPLICATION du SARS-CoV-2. Un mécanisme qui conduit à une réACTION inflammATOIRE exacerbée, le fameux « orage cytokinique ». Chaque stade de la maladie serait même caractérisé par des taux différents d'IFN de type 1 circulant, les plus bas étant observés dans les formes les plus graves. L'origine de ce phénomène reste inconnue. Des études américaines sur modèles cellulaires et animaux montrent que le SARS-CoV-2 pourrait inhiber la production d'IFN. Les comorbidités et des facteurs génétiques pourraient aussi entrer en jeu. Quelle qu'en soit la cause, ce déficit pourrait permettre de prédire l'évolution de la maladie et d'identifier les populations à haut risque. L'administration d'interférons en association avec une thérapie anti-inflammatoire ou

des corticoïdes pourrait dès lors prévenir l'apparition de formes sévères. **A. M.**



© Katelyn Kim/Adobe Stock

↑ Image de synthèse représentant la molécule de l'interféron-alpha

12ARN viral. Matériel génétique du virus qui lui permet de se répliquer

Frédéric Rieux-Laucat : unité 1163 Inserm/Université de Paris

↳ J. Hadjadj et al. *Science*, 13 juillet 2020 ; doi : 10.1126/science.abc027

↳ P. Bost et al. *Cell*, 8 mai 2020 ; doi : 10.1016/j.cell.2020.05.006

↳ D. Blanco-Melo et al. *Cell*, 15 mai 2020 ; doi : 10.1016/j.cell.2020.04.026

HORLOGE BIOLOGIQUE

Quand nos rythmes influent sur notre santé

Des liens entre les dysfonctionnements de nos rythmes biologiques et certaines maladies métaboliques sont bien établis. Pour mieux saisir les mécanismes à l'œuvre, des chercheurs auscultent ce qu'il se passe à l'échelle moléculaire, là où nos horloges biologiques sont finement régulées. En ligne de mire : le développement de la chronopharmacologie.

« Tic-tac-tic-tac » : ce bruit, nous ne l'entendons pas, mais notre organisme possède pourtant sa propre horloge interne. Grâce à elle, notre température corporelle est plus basse le matin qu'en journée. Si notre mémoire se consolide mieux pendant la nuit, c'est aussi de son fait. « *Cette horloge permet à notre organisme d'anticiper les changements quotidiens prévisibles comme par exemple l'alternance jour/nuit afin d'optimiser les fonctions métaboliques ou immunitaires en les autorisant aux moments les plus propices* », explique Hélène Duez, de l'institut Pasteur de Lille. Ce rythme circadien, d'environ 24 heures, est parfois malmené : sa dérégulation peut entraîner la survenue de maladies métaboliques comme le diabète ou l'obésité, des maladies cardiovasculaires,



© Kasia/Audience Stock

des troubles immunologiques et certains cancers. « *Le fonctionnement de nos sociétés modernes (travail nocturne ou en horaires décalés, prises alimentaires et exposition à la lumière en soirée ou la nuit, temps de sommeil réduit) ne correspond plus à nos rythmes circadiens intrinsèques, ce qui accroît le risque de développer ces maladies* », constate la chercheuse. Bien qu'ils aient identifié les liens entre problèmes de rythme et certaines pathologies, les chercheurs connaissent moins les mécanismes moléculaires à l'œuvre. Or ceux-ci pourraient ouvrir la voie à une nouvelle ère dans les traitements : la chronopharmacologie – où comment améliorer la prise en charge thérapeutique des patients en les soignant au « bon » moment.

Remettre les pendules à l'heure

À Lille, Hélène Duez est spécialiste de la protéine Rev-erba. « *Au niveau moléculaire, notre horloge fait intervenir plusieurs facteurs de transcription : ce sont des molécules qui régulent la première étape de lecture de l'ADN, la transcription, qui permet de transformer l'ADN en ARN avant qu'il soit ensuite traduit en protéines* », décrit la chercheuse. Rev-erba est l'un de ces facteurs de transcription et a la capacité de se lier à et de mettre en silence certains gènes à des moments précis

de la journée. « *Notre idée est de déterminer si nous pouvons, et si oui comment, réguler une protéine comme Rev-erba afin de réparer un éventuel déphasage de l'horloge interne et de restaurer un rythme circadien normal – et par là améliorer les états pathologiques créés par ces dysfonctionnements* », avance la spécialiste. L'équipe lilloise a ainsi déjà montré que la manifestation et la gravité de certaines maladies inflammatoires dépendaient de l'heure à laquelle elles surgissaient. C'est le cas de l'hépatite fulminante, provoquée par un surdosage en paracétamol, et qui peut aboutir à une dégradation rapide des tissus du foie du fait d'une inflammation excessive. « *Ce phénomène inflammatoire suit un rythme circadien chez la souris : il est plus intense à certains moments de la journée qu'à d'autres : quand la protéine Rev-erba est produite, elle atténue la réponse inflammatoire et prévient l'apparition de l'hépatite fulminante* », décrit la scientifique. Étape suivante : la recherche d'une molécule capable d'augmenter l'action de Rev-erba afin de traiter les victimes d'hépatite fulminante, mais aussi d'autres maladies caractérisées par un emballement de la réponse inflammatoire, comme la péritonite, le diabète ou l'athérosclérose.

L'horloge du foie...

L'équipe de Franck Delaunay, à l'Institut de biologie Valrose à Nice, travaille

Hélène Duez : unité 1011 Inserm/Institut Pasteur Lille/Université de Lille/CHRU Lille, Récepteurs nucléaires et rythmes circadiens

Franck Delaunay : unité 1091 Inserm/CNRS/Université Côte d'Azur, Institut de biologie Valrose, équipe Biologie du système circadien

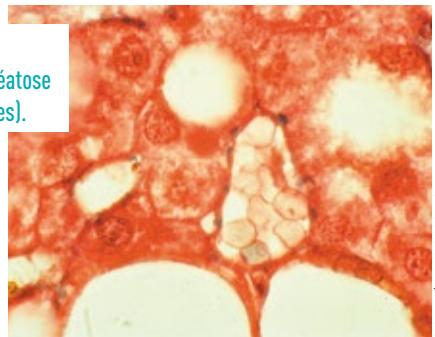
✉ B. Pourcet et al. *Gastroenterology*, avril 2018 ; doi : 10.1053/j.gastro.2017.12.019

Des altérations du rythme circadien contribuent à déréguler les mécanismes du foie (ici, détail d'une stéatose hépatique caractérisée par une accumulation de graisses).

sur la stéatose hépatique, une maladie caractérisée par une accumulation de graisses dans les cellules du foie. « *Cet organe est un carrefour de la rythmicité de notre organisme : ses propres cellules, les hépatocytes, fonctionnent comme des horloges elles-mêmes contrôlées par l'horloge centrale de notre organisme* », explique-t-il. Avec ses collaborateurs, il s'intéresse à KLF10, un autre facteur de transcription. Ils ont montré que des souris mâles déficientes en KLF10 étaient hyperglycémiques – elles possèdent un taux de glucides dans le sang trop élevé –, et que les femelles dépourvues du même facteur étaient hypertriglycéridémiques – elles présentent un excès de certains acides gras, les triglycérides. « *KLF10 est une sorte de timer au niveau du foie, analyse le spécialiste. Quand il fonctionne bien, le métabolisme des glucides et des lipides est normal. En son absence, il dysfonctionne – ce qui peut aboutir à l'apparition de maladies métaboliques.* Lorsque le foie est agressé, comme dans la stéatose hépatique, certaines cellules meurent. Si la protéine KLF10 est absente, c'est encore plus marqué. » Sur ces bases, les hypothèses des chercheurs fourmillent : une alimentation restreinte dans le temps, de type jeûne intermittent, influencée par la rythmicité d'expression de KLF10, pourrait-elle prévenir le développement d'anomalies métaboliques ? « *Nous n'en sommes pas encore aux traitements, souligne le chercheur. Mais on peut déjà appliquer ces connaissances au diagnostic, par exemple en dosant les enzymes hépatiques, marqueurs de certains désordres métaboliques, le matin et non l'après-midi, quand elles sont moins synthétisées.* »

... et celle des yeux

À l'Institut cellules souches et cerveau de Lyon, l'équipe d'**Ouria Dkhissi-Benyahya** se focalise sur nos yeux – des organes essentiels pour comprendre nos rythmes circadiens car ils captent l'information lumineuse du soleil, qui permet de caler notre horloge interne sur un cycle de 24 heures. « *La rétine participe au fonc-*



© Inserm/Michèle Huchonel

tionnement de l'horloge centrale de notre corps mais elle possède aussi, comme le foie et d'autres organes, sa propre horloge interne, précise la chercheuse. Les cellules rétinianes sensibles à la lumière, comme les cônes, les bâtonnets et les cellules ganglionnaires à mélancopsine, participent au rephasage de l'horloge centrale. Sont-elles aussi impliquées dans cette horloge interne ? » Les chercheurs ont découvert qu'il n'en était rien : seuls les bâtonnets y participent, et alors que l'horloge centrale réagit à de faibles quantités de lumière, le niveau d'intensité lumineuse doit être élevé pour influencer l'horloge rétinienne. « *De nombreuses maladies de l'œil affectent les photorécepteurs : c'est le cas des glaucomes, avec les cellules ganglionnaires, ou de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), avec les bâtonnets* », explique la spécialiste. En comprenant mieux comment fonctionnent ceux-ci, les scientifiques

espèrent identifier quelles dérégulations des deux horloges, centrale et rétinienne, pourraient entraîner ces pathologies.

« Pour la DMLA, peu d'ophtalmologistes posent la question de savoir si le malade a un bon sommeil, et donc si ses rythmes circadiens sont bien calés – alors qu'un lien a déjà été démontré », explique Ouria Dkhissi-Benyahya. Quid des traitements ? « *Ils ne sont pas encore là, mais on espère, à terme, pouvoir rétablir le fonctionnement altéré des horloges centrale et rétinienne, à l'origine de maladies qui affectent la vision mais aussi l'humeur, et ce en jouant sur les photorécepteurs et les voies de transmission de l'information lumineuse* », envisage-t-elle.

Alice Bomboy

• CÔNE. Cellule photoréceptrice de la rétine responsable de la vision des couleurs et de l'acuité visuelle au centre du champ visuel

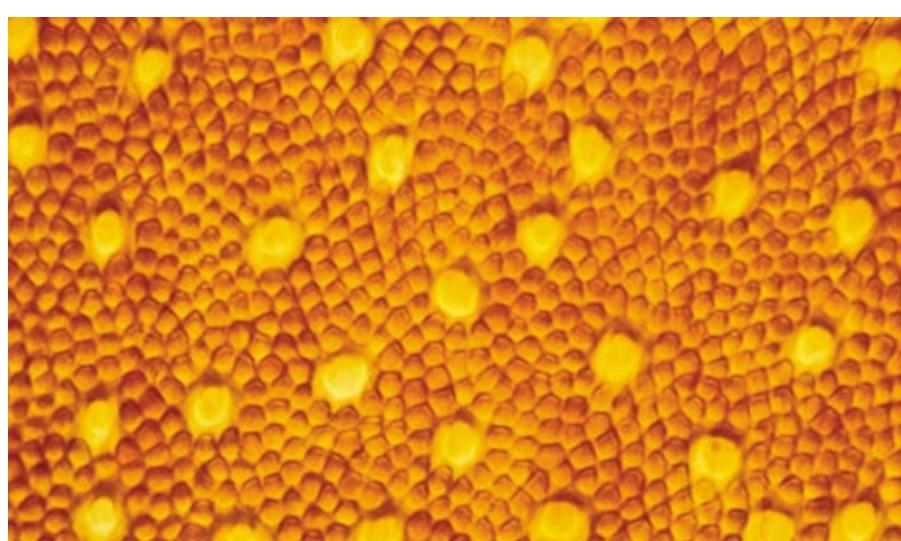
• BÂTONNET. Cellule photoréceptrice de la rétine qui permet la détection des mouvements et la vision scotopique (avec une faible luminosité)

• CELLULE GANGLIONNAIRE À MÉLANOPSINE. Neurone de la rétine qui peut recevoir directement l'information visuelle et intègre également celle provenant des photorécepteurs pour les transmettre au cerveau, via notamment le nerf optique

Ouria Dkhissi-Benyahya : unité 1208 Inserm/Université Claude Bernard Lyon 1, Institut Cellules souches et cerveau, équipe Chronobiologie et troubles affectifs

↳ P. S. Leclerc et al. *Sci Rep.*, 22 juillet 2020 ; doi : 10.1038/s41598-020-69085-w

↳ H. Calligaro et al. *PLOS Biol.* ; 1^{er} mars 2019 ; doi : 10.1371/journal.pbio.2006211



Grâce aux cônes (grosses ronds jaunes ici) et aux bâtonnets (petits cercles oranges) de la rétine humaine, les yeux jouent un rôle essentiel pour cadencer le fonctionnement de nos horloges biologiques.

COVID-19

Pourquoi un risque de gravité accru en cas d'obésité ?

Le surpoids et l'obésité accentuent le risque de développer une forme sévère de Covid-19. **Isabelle Dugail*** de l'unité Nutriomique à Paris a passé en revue les origines possibles de

cette association. Le SARS-CoV-2, le virus responsable de la Covid-19, infecte les cellules grâce aux récepteurs ACE2 qui s'expriment notamment dans le tissu adipeux. Or, ce

dernier est réparti dans tout l'organisme, y compris à proximité d'organes vitaux, ce qui pourrait les exposer à une réponse immunitaire forte. De plus, le surpoids provoque une inflammation chronique susceptible d'engendrer une réponse inadaptée du système immunitaire face à l'infection virale. Enfin, les adipocytes, les cellules du tissu adipeux qui stockent les lipides, pourraient servir de réservoirs au virus.

Ces trois hypothèses restent à confirmer, mais l'étude des réponses individuelles des patients à risque pourrait améliorer la compréhension des anomalies du tissu graisseux observées dans l'obésité. **F. D. M.**

* Retrouvez le portrait d'Isabelle Dugail en page 22 de votre magazine

Isabelle Dugail : unité 1269 Inserm/Sorbonne université, Nutrition et obésité : approches systémique (nutriomique)

↳ I. Dugail *et al. Biochimie*, 8 juillet 2020 ; doi : 10.1016/j.biichi.2020.07.001.

Néonatalogie

Vers une meilleure prise en charge de l'entérocolite nécrosante



©Méde Stock

Caractérisée par une inflammation de la paroi intestinale, l'entérocolite nécrosante (ECN) est la plus grave des maladies digestives qui touchent les bébés prématurés. Mais il existe peu de données sur le microbiote intestinal des nouveau-nés qui souffrent d'une ECN soupçonnée, ou ECN-1. Pour y remédier, l'équipe de **Matteo Serino**, à l'Institut de recherche en santé digestive de Toulouse, a comparé l'évolution de la flore intestinale de 32 prématurés pendant leurs deux premiers mois de vie. Onze d'entre eux présentaient une ECN-1, les autres étaient en bonne santé. Les chercheurs ont observé que, lors du premier mois, le microbiote intestinal varie significativement en matière de diversité et de métabolisme d'un groupe à un autre. Lors des dix derniers jours du premier mois, les bébés ECN-1 ont plus de bactéries résistantes du genre *Streptococcus* et *Staphylococcus*. Ainsi, les antibiotiques administrés pour traiter la maladie retarderaient la colonisation intestinale par des bactéries favorables, tout en contribuant à l'implantation de genres résistants. Ces résultats suggèrent de ne pas prolonger l'antibiothérapie au-delà de la première semaine de vie. Prochaine étape : réaliser une étude clinique multicentrique incluant les mères. **J. P.**

Matteo Serino : unité 1220 Inserm/Université Toulouse III - Paul Sabatier/École nationale vétérinaire

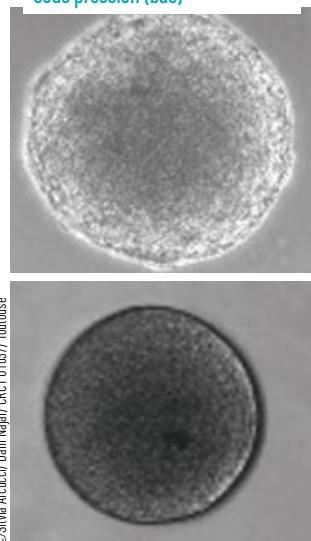
↳ C. Brehin *et al. J Clin Med.*, 17 juillet 2020 ; doi : 10.3390/jcm9072278

CANCER

Gare aux tumeurs compressées !

Dans certains cancers qui touchent le cerveau ou le pancréas, il arrive qu'un dépôt de molécules extracellulaires provoque une compression de la tumeur maligne. Or, ce stress mécanique est, étonnamment, source de résistance aux chimiothérapies. Afin de mieux cerner ce processus, les équipes toulousaines de **Julie Guillermet-Guibert** du Centre de recherche en cancérologie

↳ Avatars de tumeurs en 3D en culture dans du liquide (haut) ou sous pression (bas)



©Silvia Arcucci/Dan Naji/CRCI U1037/Toulouse

de Toulouse et de Morgan Delarue du Laboratoire d'analyse et d'architecture des systèmes du CNRS ont exploré, *in vitro*, les effets de cette compression sur l'efficacité d'une chimiothérapie appliquée à des microsphères de cellules cancéreuses du pancréas. Les résultats ? En présence de gemcitabine, une molécule cytotoxique capable de détruire les cellules cancéreuses, les sphéroïdes comprimés artificiellement voient leur taille diminuer de moins de 10 %, tandis que ceux qui ne subissent pas de pression mécanique perdent jusqu'à 40 % de leur volume. Les expériences suggèrent ainsi que la compression diminue la prolifération cellulaire, qui à son tour réduit l'efficacité des agents chimiothérapeutiques : en effet, ceux-ci ciblent préférentiellement les cellules proliférantes. Reste à trouver un traitement capable de moduler les propriétés mécaniques du microenvironnement de certaines tumeurs solides. **J. P.**

Julie Guillermet-Guibert : unité 1037 Inserm/Université Toulouse III - Paul Sabatier

↳ I. F. Rizzuti *et al. Phys Rev Lett.*, 18 septembre 2020 ; doi : 10.1103/PhysRevLett.125.128103

IMAGERIE

Faibles radiations : coup de stress sur le sang

Aujourd'hui, la tomographie par émission de positons (*PET-scan*) est un examen d'imagerie courant,

de même que les traitements par radiothérapie. Ces deux procédés exposent les patients qui en bénéficient à



↑ Noyau de la cellule (bleu) montrant un stress oxydant (rouge) après exposition à faibles doses de radiation ionisante

de faibles doses de radiations ionisantes qui sont loin d'être anodines, comme l'ont observé **Marie-Laure Arcangeli** et ses collègues de l'Institut de biologie François-Jacob, à Fontenay-aux-Roses. Lors d'une étude menée sur des cellules souches du sang, les chercheurs ont constaté que l'exposition à ces faibles doses n'engendre heureusement pas de dommages sévères – mort des cellules, cancérisation –, contrairement à une forte irradiation. En revanche, elles provoquent un stress oxydant qui agresse les cellules, et leur fait perdre leur capacité à s'autorenouveler sur le long terme. La

moelle osseuse ainsi agressée pourrait donc, en théorie, cesser prématurément de produire des cellules sanguines. L'équipe a aussi montré que la prise d'antioxydants limitait ce phénomène, et pourrait rendre les traitements et examens radiologiques plus sûrs. Prochaine étape : étudier si cette approche protège les cellules souches d'un coup de stress quand elles sont utilisées en thérapies cellulaire et génique. **F. D. M.**

Marie-Laure Arcangeli :
unité 1274 Inserm/CEA/Université de Paris/Université Paris-Saclay, Stabilité génétique, cellules souches et radiations

→ E. Henry *et al. Haematologica*,
1^{er} août 2020 ;
doi : 10.3324/haemtol.2019.226936

Leucémie aiguë myéloïde

Une enzyme pour sortir de l'impasse thérapeutique ?

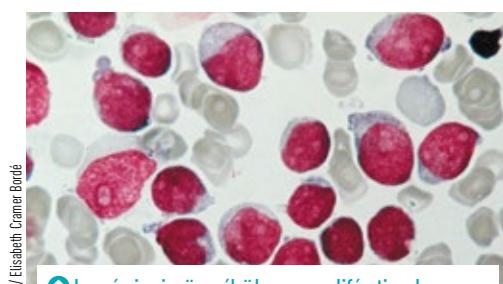
Avec un taux de survie à 5 ans de 35 % chez les patients de moins de 60 ans, la leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un cancer du sang et de la moelle osseuse difficile à traiter. Pour lever le voile sur l'un des mécanismes de résistance aux chimiothérapies, **Jean-Emmanuel Sarry** et son équipe du Centre de recherche en cancérologie de Toulouse ont étudié la biochimie des mitochondries. On savait déjà qu'en générant 1,5 fois plus d'énergie que dans une cellule normale ces organites cellulaires confèrent aux cellules tumorales une résistance au traitement. Des analyses, sur des lignées de cellules LAM et sur des échantillons de cellules cancéreuses de patients, ont montré que l'expression et l'activité d'une enzyme, l'ectonucléotidase CD39, sont augmentées dans les cellules

leucémiques résistantes à la cytarabine, un agent de chimiothérapie. L'activité accrue de CD39 stimule deux processus : l'adaptation au stress et l'activité métabolique des mitochondries. À l'inverse, l'inhibition de CD39 permet à la cytarabine de vaincre plus facilement les cellules cancéreuses. Cette étude prometteuse sera suivie d'un essai clinique combinant une immunothérapie anti-CD39 et une chimiothérapie. **J. P.**

↔ **Lignée de cellules.** Ensemble des cellules issues d'une cellule originelle

Jean-Emmanuel Sarry : unité 1037 Inserm/Université Toulouse III - Paul Sabatier

→ N. Aroua *et al. Cancer Discov.*, 8 juillet 2020 ; doi : 10.1158/2159-8290.CD-19-1008



↑ Leucémie aiguë myéloïde avec prolifération de cellules tumorales (en rouge) dans le sang

Physiologie

Le plasma sanguin, pauvre en oxygène

Dans le sang humain, l'essentiel de l'oxygène est transporté par les globules rouges, et une petite fraction restante est dissoute dans le plasma – la composante liquide du sang, encore très peu étudiée. L'équipe de **Benoit Marteyn**, de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire à Strasbourg, vient de combler cette lacune. Pour commencer, les chercheurs ont déterminé que le plasma ne contient en effet que 1,2 % d'oxygène. Ce faible taux est maintenu grâce à l'ascorbate, c'est-à-dire la vitamine C, et préserve de l'oxydation certains composés qui interviennent dans la production d'énergie des cellules, comme l'ubiquinol. Ensuite, ils ont montré que les globules blancs sont parfaitement adaptés à ce faible niveau d'oxygène. Ces résultats devraient, selon eux, être pris en compte lors de l'étude des globules blancs dans un environnement de laboratoire, où ils peuvent être exposés à l'air, composé de 21 % d'oxygène, soit un taux 18 fois plus élevé que dans le plasma sanguin. Le même risque existe lors de la manipulation des produits sanguins utilisés pour les transfusions. Avec ces nouvelles connaissances, elles pourraient gagner en efficacité. **F. D. M.**

Benoit Marteyn : unité 9002 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg ; unité 1225 Inserm/Institut Pasteur

→ L. Injarabian *et al. Sci Rep.*, 30 juin 2020 ; doi : 10.1038/s41598-020-67778-w.

AVC

Gagner la course contre la montre

D'ici 2026, il sera possible d'établir un premier diagnostic d'AVC dès la prise en charge du patient par ambulance. Cette prouesse, qui permettra d'aiguiller correctement les patients vers un centre approprié à leur cas, constitue la première étape d'un traitement individualisé. C'est l'un des objectifs du projet Booster.

Agir vite. C'est la consigne à suivre en priorité en cas d'accident vasculaire cérébral (AVC). Plus tôt il est pris en charge, moins il laissera de séquelles. En effet, l'AVC se traduit par une diminution de la circulation sanguine dans le cerveau, aux conséquences très lourdes : « *Cette baisse de l'apport sanguin occasionne la perte d'environ 2 millions de neurones par minutes*, illustre **Mikaël Mazighi**, professeur de neurologie et chercheur au Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle, à Paris. C'est une vraie course contre la montre. » Mais pour agir vite, encore faut-il savoir comment. Or, face à un AVC, la prise en charge n'est pas simple puisqu'elle dépend de l'origine de l'accident : hémorragique, c'est-à-dire dû à la rupture d'une artère cérébrale, ou ischémique, conséquence de l'obstruction d'une artère par un caillot. Dans ce dernier cas, la composition du caillot détermine également la marche à suivre.

Le caillot comme fil rouge

Le caillot de sang, c'est le fil rouge du projet Booster, que dirige Mikaël Mazighi. Selon lui, chaque caillot possède une signature unique qui délivre de précieuses informations. En 2016, le chercheur et ses collaborateurs ont créé une biobanque de caillots, collectés auprès de patients victimes d'AVC. Jusqu'alors considérés



© Burge/Phanie

Thrombectomie réalisée sous artériographie cérébrale sur un patient présentant les symptômes d'un AVC à l'unité neurovasculaire du CHU de Bordeaux

comme de simples déchets médicaux destinés aux poubelles des blocs opératoires, ils se sont, en réalité, avérés extrêmement utiles. En analysant la composition de centaines d'entre eux, l'équipe a découvert que leurs caractéristiques peuvent être exploitées afin de mettre au point un test diagnostique rapide. C'est le premier axe du projet : « Nous souhaitons développer un test embarqué dans l'ambulance, dans lequel une solution biologique révélera la présence d'un

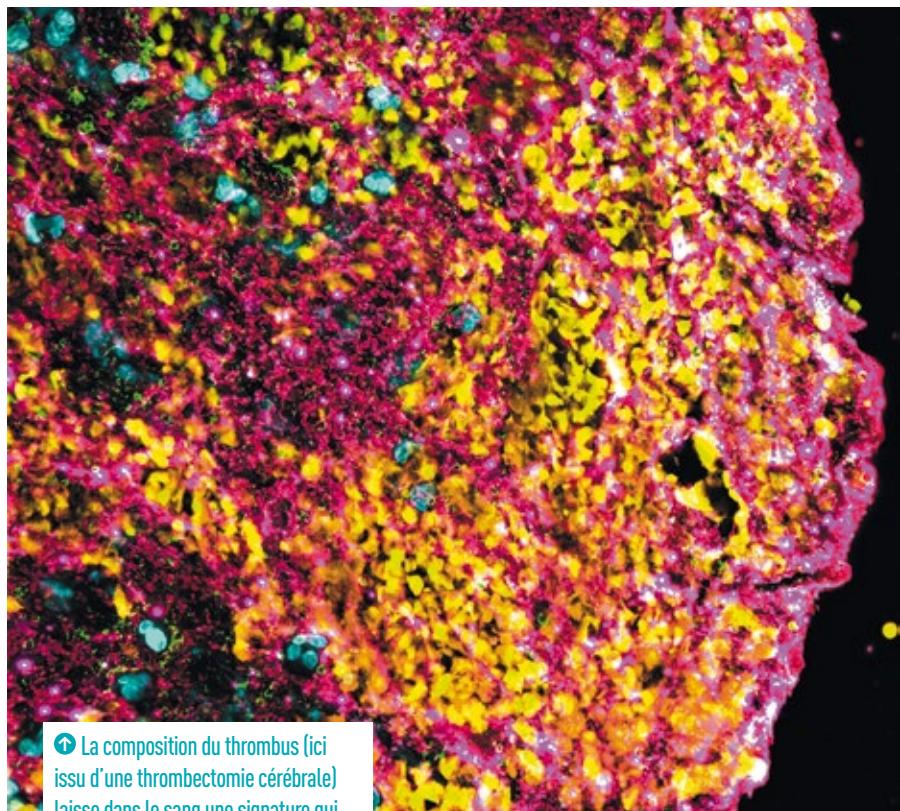
caillot et sa nature, grâce à une simple goutte de sang, explique le chercheur. En effet, le sang contient des biomarqueurs qui nous fournissent des indices sur la présence du caillot dans les artères cérébrales, et sur sa résistance. » Le résultat de ce test permettra non seulement de confirmer, le cas échéant, qu'il s'agit bien d'un AVC, mais aussi sa cause, qui déterminera l'intervention.

En effet, il existe deux traitements pour les AVC ischémiques. La thrombectomie mécanique consiste à retirer le caillot (ou thrombus) à l'aide d'une sorte de harpon – un stent – introduit dans l'artère bouchée,

depuis l'aine du patient. C'est un traitement récent, qui a été validé il y a à peine cinq ans. C'est grâce à cette intervention que Mikaël Mazighi a pu constituer sa biobanque, avec la participation de sept centres français. Quant à la thrombolyse, il s'agit d'un traitement médicamenteux qui vise à dissoudre le thrombus, mais qui fonctionne dans 30 % des cas seulement. Grâce au résultat du test sanguin, le patient pourra être pris en charge selon une approche personnalisée : « Nous souhaitons développer un test embarqué dans l'ambulance, dans lequel une solution biologique révélera la présence d'un caillot et sa nature »

il sera orienté vers la structure la plus adaptée. Car les traitements ne sont pas proposés dans tous les hôpitaux : en France, seuls 40 centres proposent la première technique, 140 la seconde. Ce manque d'accessibilité se reflète hélas dans les statistiques : seulement 15 % des victimes d'AVC bénéficient d'une thrombolyse, et 5 % d'une thrombectomie. Parmi elles, la moitié vont conserver un handicap sévère. Le test sanguin pourrait contribuer à améliorer cette situation en déterminant immédiatement vers quelle structure le patient doit être acheminé. D'ici

Mikaël Mazighi : unité 1148 Inserm/Université de Paris



↑ La composition du thrombus (ici issu d'une thrombectomie cérébrale) laisse dans le sang une signature qui permet d'établir un diagnostic rapide.

thrombectomie. L'analyse des caillots a, par exemple, fourni d'importantes informations concernant la structure de la coque : « Nous avons découvert qu'elle est constituée d'un réseau de fragments d'ADN, recrachés par des globules blancs – les neutrophiles », indique le neurologue. Cet ADN constitue une nouvelle cible thérapeutique : « Nous sommes en train de développer un stent bioactif recouvert d'une fine couche de molécules lui conférant une forte affinité pour l'ADN. Le but est d'augmenter les chances de capturer le caillot du premier coup, ce qui influence fortement le pronostic. » Ces stents pourront entrer en production dans quatre ou cinq ans. Parallèlement, de nouveaux médicaments antithrombotiques sont testés. « La contrainte à laquelle nous sommes confrontés, c'est que le cerveau a tendance à saigner à la phase aiguë de l'AVC, ce qu'il faut éviter à tout prix. Or la thrombolyse peut aggraver l'hémorragie, explique Mikaël Mazighi. Nous développons donc des médicaments qui ont un effet sur le caillot, mais pas de conséquences néfastes sur le risque hémorragique. Ces médicaments sont actuellement évalués par des essais cliniques. »

cinq ans, selon Mikaël Mazighi, il aura été validé sur une cohorte de plusieurs milliers de patients.

Pour une prise en charge ciblée

Le projet Booster ne s'arrête pas là cependant. Les chercheurs veulent aller plus loin dans l'approche personnalisée concernant les AVC. « Une fois arrivé à l'hôpital, le patient passera une imagerie cérébrale, qui fournira de nouvelles informations sur le caillot. Grâce à des algorithmes fondés sur l'intelligence artificielle, nous souhaitons individualiser le traitement, explique le chercheur. Il s'agit de prédire le niveau de résistance du caillot au traitement, et d'adapter la thérapeutique en conséquence. » En effet, tous les caillots ne se ressemblent pas : ils diffèrent par leur taille et leur robustesse. « À l'image d'une noix, un caillot contient un cœur mou entouré d'une coque dure qui lui confère sa solidité », illustre le chercheur.

► Neutrophiles. Classe de globules blancs (leucocytes) la plus abondante qui forment la première ligne de défense de l'organisme contre les infections bactériennes

Plus celle-ci est élevée, plus les traitements devront être puissants. Or, doser le traitement est primordial pour réduire le risque d'hémorragie cérébrale.

Enfin, le projet porte également l'ambition de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour améliorer la thrombolyse et la

↓ Stockage et conservation des caillots de la biobanque du projet Booster

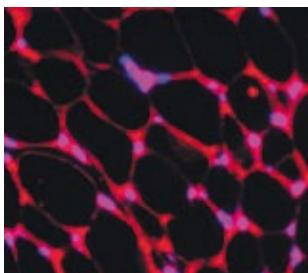




ÉTATS-UNIS

OBÉSITÉ

Inciter la graisse à brûler



© Joslin Diabetes Center

↑ Des cellules génétiquement modifiées expriment le gène *UCP1* (en rouge) caractéristique des cellules de tissus adipeux bruns.

Chez les mammifères, les tissus adipeux blanc et brun participent à l'équilibre énergétique de l'organisme: le premier stocke la graisse quand le second a tendance à la brûler, ce qui en fait un outil intéressant pour des pathologies de type obésité ou diabète. Yu-Hua Tseng et son équipe, à l'université Harvard de Cambridge, sont parvenus à modifier le génome des adipocytes blancs afin qu'ils se comportent comme leurs homologues bruns, puis ont greffé ce tissu chez des souris obèses. Les résultats sont encourageants: les souris sont devenues plus sensibles à l'insuline, une hormone qui permet de réguler la glycémie en orientant le glucose vers les zones de stockage. Ces travaux pourraient bénéficier aux patients qui souffrent de diabète de type 2 et sont insensibles à l'insuline, ce qui les expose à des taux de glycémie dangereux. À condition que la greffe ne soit pas rejetée.

→ C.-H. Wang *et al. Sci Transl Med*, 26 août 2020; doi: 10.1126/scitranslmed.aaz8664

AUSTRALIE

DOULEUR CHRONIQUE

Quand le venin de mygale apaise

Si le venin de la mygale Goliath peut être douloureux, il contient des protéines qui pourraient soulager... la douleur chronique. Fernanda Cardoso et ses collègues du Centre de recherche

↓ La mygale Goliath est l'araignée la plus grande du monde, son envergure peut atteindre 30 cm.



© RSE

pour la douleur à Brisbane ont en effet identifié deux petites protéines (des peptides) qui modulent l'activité de canaux ioniques

impliqués dans les douleurs chroniques. L'un d'entre eux a montré son efficacité pour diminuer l'hypersensibilité des terminaisons nerveuses au niveau du côlon et de la vessie, à l'origine de douleurs chroniques, chez des souris qui souffrent du syndrome du côlon irritable. Ces peptides présentent par ailleurs l'intérêt de ne pas cibler les canaux ioniques qui contrôlent des fonctions importantes, voire vitales, dans le cœur notamment.

→ F. C. Cardoso *et al. Pain*, 17 août 2020; doi: 10.1097/j.pain.0000000000002041

ÉTATS-UNIS

DIABÈTE

Améliorer la qualité de vie des enfants

Les enfants diabétiques pourraient bientôt ne plus avoir à se soucier en permanence de leur glycémie. Un essai clinique coordonné par Paul Wadwa, de l'université du Colorado, montre en effet que le pancréas artificiel constitue un outil fiable pour ces malades. Cet appareil analyse régulièrement le taux de glucose dans le sang – la glycémie – et y injecte la quantité nécessaire d'insuline – une hormone qui régule la glycémie. Dans cet essai de 16 semaines réalisé sur des enfants de 6 à 13 ans, le pancréas artificiel a permis de maintenir la glycémie à un niveau équilibré plus longtemps qu'un système nécessitant une intervention humaine. Les résultats sont notamment positifs la nuit, moment d'inquiétude pour les enfants et leurs parents puisque le sommeil est incompatible avec un contrôle glycémique. Or, une hyperglycémie peut avoir de graves conséquences. Reste à vérifier si des enfants moins habiles avec la technologie obtiendront d'aussi bon résultats.



↑ Les systèmes de pancréas artificiels sont de plus en plus adaptés aux besoins spécifiques des enfants diabétiques.

→ M. D. Breton *et al. NEJM*, 27 août 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2004736



ANGLETERRE

DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

La stabilité des protéines en chef d'orchestre

Chez l'humain, durant le développement embryonnaire, la synthèse d'un neurone dure environ deux semaines. Chez la souris, cela prend cinq jours! Pourquoi une telle différence? L'équipe de James Briscoe, du Francis Crick Institute à Londres, a mené l'enquête. Selon ses expériences, il ne s'agit pas d'une question de signalisation: les cellules humaines reçoivent autant de signaux que les cellules murines. Ce n'est pas non plus une question de régulation des gènes. En revanche, les chercheurs ont découvert que les protéines en charge de la fabrication des neurones ont une durée de vie près de deux fois inférieure chez les souris. Ainsi, plus les protéines sont stables, plus la vitesse de développement est lente. Ces découvertes auront des implications en médecine régénérative, pour laquelle il faut contrôler le développement des cellules souches¹², ou encore en oncologie, afin de ralentir la multiplication des cellules cancéreuses.

¹²Cellule souche. Cellule à partir de laquelle toutes les autres cellules sanguines se développent

→ T. Rayon *et al. Science*, 18 septembre 2020; doi: 10.1126/science.aba7667

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Un net recul de la démence dans les pays occidentaux ?

Actuellement, 47 millions de personnes souffrent de démence dans le monde. Une possible explosion du nombre de cas, liée à l'augmentation de l'espérance de vie, inquiète vivement la communauté scientifique. Mais si l'on se penche en détail sur les chiffres, comment a réellement évolué la santé mentale au cours de ces 25 dernières années ? Pour répondre à cette question, un consortium international de chercheurs, coordonné par Albert Hofman, de

l'école de santé publique d'Harvard, a analysé les données de 7 cohortes américano-européennes regroupant 49 202 individus âgés de plus de 65 ans, et suivis en moyenne pendant 15 ans. Résultats ? L'incidence de la démence a diminué, en moyenne, de 13 % par décennie entre 1988 et 2015. Cependant, cette décroissance semble davantage prononcée chez les hommes, puisqu'elle est de 24 %, contre 8 % pour les femmes. L'incidence de

la démence due à la maladie d'Alzheimer recule, en moyenne, quant à elle, de 16 % par décennie. Si cette tendance se poursuit, 15 millions de per-

sonnes seront épargnées par la démence d'ici 2040 dans les pays occidentaux. **J.P.**

 F. J. Wolters et al. *Neurology*, 1^{er} juillet 2020 ; doi : 10.1212/WNL.0000000000010022



➤ Tranches de cerveau montrant l'atrophie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer, marquée par un élargissement des sillons et une perte des circonvolutions



© Inserm/1837

LE POINT AVEC

Carole Dufouil

épidémiologue et biostatisticienne,
Population Health Research Center
(unité 1219 Inserm) à Bordeaux

En quoi ces travaux apportent-ils des résultats nouveaux ?

Carole Dufouil : Nous savions déjà que l'incidence de la démence avait diminué au cours de ces 20 dernières années. Ici, ce qui est original, c'est l'inclusion de cohortes internationales renforçant la plausibilité de l'observation. Avec cette étude, ainsi que celle de Framingham, incluant un suivi sur 30 ans, nous sommes désormais confortés dans l'idée que la décroissance de la démence n'est pas la conséquence d'un biais d'observation ou d'une particularité liée à une seule

cohorte, ce qui est fascinant. L'une des limites de cette étude, cependant, est qu'elle inclut exclusivement des pays dont les caractéristiques économiques sont favorables, avec des espérances de vie qui ont augmenté. Il faudrait vérifier comment cette tendance se manifeste dans les pays en voie de développement.

Comment expliquer ce recul de l'incidence de la maladie ?

C. D. : La cause la plus probable est l'évolution du niveau d'études. L'autre raison est le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires. En effet, grâce à une prévention et des traitements plus efficaces, le diabète, la tension artérielle et les taux de cholestérol sont aujourd'hui mieux contrôlés. Il ne s'agit que d'hypothèses toutefois ! Pour obtenir un niveau de preuve supplémentaire, il sera difficile, d'un point de vue éthique, de suivre des cohortes incluant des individus qui ne prennent pas de traitement pour soigner leurs pathologies cardiovasculaires. Le message de santé publique à transmettre est que les stimulations intellectuelles, très tôt dans la vie, sont importantes pour créer une réserve cognitive et éviter ou retarder une démence à un âge avancé. L'autre point à retenir, en

matière de prévention, est que ce qui est bon pour votre cœur l'est aussi pour votre tête !

Vous travaillez sur l'impact différentiel de la démence chez les femmes et les hommes. Pouvez-vous nous en dire plus ?

C. D. : Dans ces travaux, nous observons un recul plus important de la démence masculine, qui n'est pas aisément à interpréter. Dans le cadre du consortium international Melodem qui vise à améliorer les méthodes dans les études sur la démence et que je coordonne avec Maria Glymour de l'université de Californie à San Francisco, deux projets visant à comprendre ces différences sont en cours. L'un est un travail de simulation destiné à quantifier les biais de sélection qui peuvent expliquer ces écarts, l'autre applique plusieurs méthodes de modélisation du déclin cognitif dans diverses cohortes pour déterminer si les différences entre les genres sont réelles, ou liées au choix des modèles. À terme, ces travaux devraient nous permettre de statuer enfin sur cette question.

Propos recueillis par Julie Paysant

 C. L. Saitzabal et al. *N Engl J Med*, 2016, 374(6) : 511-518 ; doi : 10.1056/NEJMoa1504327

Le développement du cerveau est un long processus qui nécessite des interactions multiples entre les neurones et des cellules immunitaires, dès la grossesse et bien après la naissance : un dialogue que Sonia Garel décode depuis plus de quinze ans, avec succès. Ses découvertes sont aujourd'hui soutenues par le Grand Prix 2020 Fondation NRJ – Institut de France.

SONIA GAREL

Le développement du cerveau n'est pas un long fleuve tranquille

Le bon fonctionnement du cerveau à la naissance, puis tout au long de la vie, dépend de la qualité de son développement dès les premières semaines de gestation. Or, « l'assemblage des milliards de neurones durant la grossesse nécessite une chorégraphie complexe qui implique de multiples cellules », explique **Sonia Garel**, de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure (Ibens) à Paris. *C'est pourquoi, avec mon équipe, nous avons choisi d'avoir une vision large. Nous regardons le cerveau en développement comme une structure qui s'auto-assemble et dont nous étudions tous les acteurs présents à un instant "t" : les neurones eux-mêmes, bien sûr, mais aussi les cellules gliales, qui les entourent, dont la microglie issue du système immunitaire.* Grâce à cette approche singulière, l'équipe est à l'origine d'avancées majeures. Elles valent aujourd'hui à Sonia Garel le Grand Prix 2020 Fondation NRJ - Institut de France qui, elle tient à le souligner, « *salue le travail d'une formidable équipe et de nombreuses collaborations établies au fil des années. On ne fait pas de la science toute seule !* » Aujourd'hui, la neurobiologiste est reconnue internationalement. Pourtant, elle a rencontré les neurosciences de manière presque fortuite. « *Au début, j'étais intéressée par l'écologie*

et la biologie végétale, c'est pourquoi j'ai intégré AgroParisTech, relate-t-elle. Mais au cours de mon cursus, j'ai étudié un modèle de vision artificielle. » Or, qui dit vision, dit neurones. « *Je me suis alors prise de passion pour la neurobiologie et j'ai demandé à titre exceptionnel à valider, en plus de mon diplôme d'ingénieur en agronomie, un master en neurobiologie cellulaire et moléculaire* », poursuit-elle. Dès lors, le cerveau en développement n'aura de cesse de la fasciner. En 1994, elle rejoint le laboratoire dirigé par Patrick Charnay à l'École normale supérieure (ENS) pour réaliser sa thèse. « *J'y ai identifié des gènes impliqués dans le processus de différenciation de certaines cellules en neurones* », indique-t-elle. Puis, pour son post-doctorat, Sonia Garel choisit de rejoindre le laboratoire de recherche en pédopsychiatrie de John Rubenstein à l'université de Californie à San Francisco, « *car on y pratiquait une approche intégrée* », précise-t-elle. Après avoir travaillé sur le neurone unique, j'avais envie de comprendre comment s'assemblent, se connectent les populations de neurones, comment ils trouvent leur place dans un cerveau en développement. » Elle s'intéresse alors à la formation des différentes aires du cortex cérébral. « *J'ai découvert qu'il existe un patron initial qui permet aux aires de se préformer. Les informations qui favorisent*

la spécialisation de chacune n'interviennent que dans un second temps », décrit la chercheuse. Ses résultats donnent lieu à de nombreuses publications. « *L'environnement du laboratoire était bouillonnant, mais je restais très européenne*, reconnaît-elle. Je souhaitais donc rentrer sur le Vieux Continent. » Elle obtient un poste de chargée de recherche à l'Inserm et réintègre son ancien laboratoire à l'ENS en 2003. « *J'ai eu énormément de chance car avec Franck Biele, alors étudiant, j'ai pu développer ma propre thématique sur le cortex cérébral tandis que l'équipe travaillait sur le cerveau postérieur* », souligne-t-elle. Elle établit ainsi qu'au cours du développement, des neurones migrent et établissent des ponts transitoires qui guident les axones vers le cortex. « *Autrement dit, le cerveau est une machine qui se forme par petites étapes, des bidouillages qui reposent sur des interactions entre des cellules qui ne restent pas forcément connectées par la suite. Ces recherches, que poursuit Ludmilla Lokmane dans mon équipe actuelle, sont très fondamentales. Mais elles contribuent à identifier les défauts de câblage à l'origine de pathologies du neurodéveloppement, comme par exemple les troubles autistiques ou la schizophrénie.* »

Pour poursuivre dans cette voie, en 2008, la chercheuse constitue sa propre équipe

Inserm, toujours à l'ENS. « Nous avons regardé toutes les cellules potentiellement impliquées dans le développement cérébral, et en particulier la microglie, complète-t-elle. Ces cellules du système immunitaire protègent le cerveau des lésions et des infections. Or, elles le colonisent très tôt, au moment où les premiers neurones se forment. Nous avons supposé qu'elles pouvaient participer à son développement, et étudié leur rôle. » Une hypothèse que l'équipe, notamment **Morgane Thion**, a plusieurs fois confirmée en identifiant divers rôles des microglies, certains inattendus. « En collaboration avec **Étienne Audinat** et Isabelle Ferezou à l'Institut des neurosciences Paris-Saclay, nous avons observé que les microglies participent à la construction de certains circuits inhibiteurs importants, et qui interviennent en particulier dans les processus de contrôle et d'organisation que nous utilisons au quotidien, décrit la chercheuse. D'autre part, avec Florent Ginhoux, du réseau d'immunologie de Singapour, nous avons établi que les microglies sont sensibles au microbiote intestinal¹², mais de manière différente selon le sexe. Face à une perturbation au cours de la gestation, elles sont particulièrement affectées chez les mâles. Mais si la perturbation survient chez l'adulte, c'est chez les femelles que les microglies seront les plus déstabilisées. Ce dimorphisme sexuel fait un écho étonnant avec celui observé dans les pathologies associées à des dysfonctions microgliales : les troubles du neurodéveloppement touchent surtout les

garçons, et la neurodégénérescence de type Alzheimer, préférentiellement les femmes. » Prochain objectif de l'équipe : étudier comment les microglies acquièrent des fonctions différentes, « un phénomène que nous pensons dû au dialogue qu'elles établissent avec les neurones qui les entourent ». Ces interactions sont tellement importantes qu'une chaire Neurobiologie et immunité vient d'être créée au Collège de France. Sonia Garel en sera la professeure à partir de la rentrée 2020, ce qui la ravit presqu'autant que ses recherches. « J'ai beaucoup de plaisir à former de jeunes scientifiques et à transmettre le savoir, ce que j'ai déjà fait à l'École polytechnique. Rejoindre le Collège de France est une très belle mission, assure-t-elle. De plus, j'ai eu la chance de pouvoir mener à bien ma carrière et ma vie de famille, mais je vois que la situation est parfois difficile pour les jeunes aujourd'hui. C'est pourquoi en 2019, je me suis investie dans le soutien aux femmes en science. » Son objectif : que les jeunes chercheuses soient toujours plus nombreuses à rencontrer les opportunités scientifiques dont elle a bénéficié.

Françoise Dupuy Maury

AXONE. Prolongement de neurones

Microbiote intestinal. Ensemble des microorganismes hébergés par notre intestin

Sonia Garel, Ludmilla Lokmane,

Morgane Thion : unité 1024 Inserm/CNRS/ENS, équipe Développement et plasticité du cerveau

Franck Bielle : unité 1127 Inserm/Sorbonne université/CNRS, Institut du cerveau et de la moelle épinière

Étienne Audinat : unité 1191 Inserm/CNRS/Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle

↳ S. Garel *et al. Development*, décembre 1999 ; 126 (23) : 5285-94

↳ S. Garel *et al. Development*, décembre 2002 ; doi : 10.1242/dev.00166

↳ S. Garel *et al. Development*, mai 2003 ; doi : 10.1242/dev.00416

↳ G. López-Bendito *et al. Cell*, 7 avril 2006 ; doi : 10.1016/j.cell.2006.01.042

↳ F. Bielle *et al. Neuron*, 24 mars 2011 ; doi : 10.1016/j.neuron.2011.02.026

↳ M. Deck *et al. Neuron*, 6 février 2013 ; doi : 10.1016/j.neuron.2012.11.031

↳ L. Lokmane *et al. Curr Biol*, 25 avril 2013 ; doi : 10.1016/j.cub.2013.03.062

↳ P. Squarzoni *et al. Cell Rep.*, 21 août 2014 ; doi : 10.1016/j.celrep.2014.07.042

↳ M. S. Thion *et al. Science*, 12 octobre 2018 ; doi : 10.1126/science.aat0474

↳ M. S. Thion *et al. Cell Rep.*, 30 juillet 2019 ; doi : 10.1016/j.celrep.2019.06.086

↳ M. S. Thion *et al. Cell*, 21 décembre 2017 ; doi : 10.1016/j.cell.2017.11.042

DATES CLÉS

1994. Master en neurobiologie cellulaire et moléculaire et diplôme d'ingénierie en agronomie

1999. Thèse en neurobiologie cellulaire

2003. Chargée de recherche Inserm

2008. Création de sa propre équipe Inserm

2010-2017. Professeure associée à l'École polytechnique

2020. Professeure de la chaire Neurobiologie et immunologie au Collège de France



Grâce à un saut technologique, Isabelle Dugail, de l'unité Nutriomique de la Pitié-Salpêtrière à Paris, a observé une augmentation de certains types de lipides, les phosphatidylglycérols, dans le sérum de patients obèses. Son projet : trouver leur origine – peut-être mitochondriale ! – et identifier leur rôle. Un projet qui lui a valu de recevoir le prix 2020 de la Société francophone du diabète.

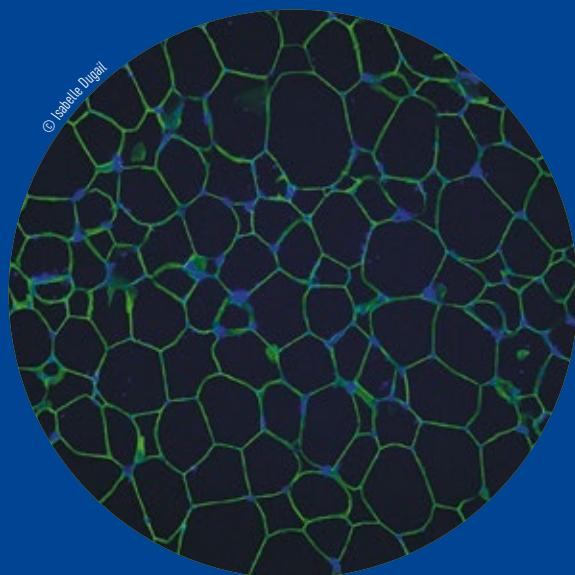
L'obésité est une augmentation de la masse grasse, donc un problème de lipides. Or, ces derniers étaient très peu étudiés dans ce contexte, faute d'outil d'analyse adéquat. Heureusement, il y a une dizaine d'années, des spectromètres de masse à haut débit¹² ont été mis sur le marché. Tout à coup, il est devenu possible d'étudier les lipides du tissu adipeux dans leur diversité, et ce de manière quantitative. Dès 2012, quand je suis arrivée dans le laboratoire parisien de nutriomique, cette discipline qui étudie les relations complexes entre la nutrition et la santé, nous avons appliqué cet outil à l'étude des patients obèses. En 2015, j'ai remarqué que les taux de phosphatidylglycérols (PG), une classe de lipides, étaient plus élevés dans le sérum de ces patients. En outre, ces taux observés étaient associés aux complications métaboliques de l'obésité – diabète et problèmes cardiovasculaires – et à l'inflammation chronique, un phénomène également associé à l'obésité. Nous avons alors émis l'hypothèse que cela pouvait venir du microbiote. En effet, les patients obèses ont une flore microbienne intestinale modifiée par rapport à la normale. Par ailleurs, les PG sont les lipides majoritaires des bactéries. Mais nous n'avons jamais réussi à démontrer que les bactéries étaient à l'origine de leur présence en excès. Nous nous sommes alors tournés vers les mitochondries, car les PG résident exclusivement dans ces petits organites des cellules. Aujourd'hui, notre projet est de déterminer si

« Il est devenu possible d'étudier les lipides du tissu adipeux dans leur diversité »



Isabelle Dugail

unité 1269 Inserm/Sorbonne université, Nutrition et obésités : approches systémiques (nutriomique)



↑ Coupe de tissu adipeux montrant les adipocytes délimités en vert, et les noyaux cellulaires en bleu. Les lipides qui remplissent les cellules apparaissent en noir.

l'augmentation des PG est due à la destruction des mitochondries et/ou au passage de ces dernières dans le sérum. Enfin, nous espérons aussi identifier leur rôle éventuel.

Propos recueillis par
Françoise Dupuy Maury

¹²**Spectromètre de masse à haut débit.** Outil capable de détecter un grand nombre de molécules à partir de leur masse, ce qui permet d'identifier leur structure chimique et de déduire leurs relations

→ K. Anjani *et al.* *J Hepatol.*, 8 novembre 2014 ; doi : 10.1016/j.jhep.2014.11.002

→ B. D. Kayser *et al.* *FASEB J.*, 4 janvier 2019 ; doi : 10.1096/fj.201801897R

MESURER LE RISQUE DE DÉCLIN COGNITIF LIÉ À L'ÂGE

En vieillissant, les facultés cognitives sont bien préservées chez les uns, tandis qu'elles déclinent de manière anormalement rapide chez les autres. À l'origine de ces différences : l'intégrité des fibres nerveuses qui assurent ou non une bonne connectivité entre diverses régions du cerveau. Cette découverte faite par Thomas Hinault, jeune chercheur qui vient d'intégrer l'unité Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine à Caen, a été saluée par le prix 2020 de psychologie scientifique Théodule-Ribot.

Dès sa thèse à l'université Aix-Marseille, Thomas Hinault, neuropsychologue, s'est intéressé au déclin cognitif lié à l'âge. Il se demandait en particulier « pourquoi en vieillissant, certaines personnes présentent un déclin cognitif non pathologique ? Par exemple, elles ont des difficultés de concentration et de mémoire, tandis que d'autres n'ont aucun trouble. » Pour répondre à cette question, lors de son post-doctorat à l'université Johns Hopkins à Baltimore aux États-Unis, il a mesuré chez des personnes de plus de 65 ans, la qualité de la communication entre les régions frontales et postérieures du cerveau, ainsi que la structure et l'état fonctionnel des fibres nerveuses qui les relient. « J'ai constaté que lorsque l'intégrité des fibres est diminuée, elles communiquent moins bien les informations d'une région cérébrale à l'autre. Les personnes sont alors moins performantes. À l'inverse, si les fibres sont en bon état, la connectivité

est préservée et les gens restent efficaces, explique le chercheur qui vient de rentrer en France. Désormais, je souhaite déterminer si cette connectivité altérée peut être prédictive de changements à venir, voire du risque de déclin pathologique de type maladie d'Alzheimer, et si elle pourrait être limitée par des programmes de stimulation de la mémoire, de la perception, de l'attention... Si c'est le cas, les mesures des connexions neuronales, grâce à l'électroencéphalographie présente dans tous les hôpitaux et très peu coûteuse, pourraient permettre un diagnostic et une intervention précoces. En attendant, le prix Théodule-Ribot va me permettre de gagner en visibilité en France, et contribuer à débuter mes projets ! »

Françoise Dupuy Maury

► T. Hinault et al. *Cereb Cortex*, 2 juin 2020 ; doi : 10.1093/cercor/bhaa141







GRAND ANGLE

SANTÉ MENTALE

Changer d'approches ?

Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury
et Marie Simon**

Les maladies mentales restent encore bien trop souvent considérées comme un sujet tabou. Nous peinons à les reconnaître comme des troubles ordinaires qui peuvent nous toucher ainsi que nos proches, et à intervenir lorsque c'est nécessaire. Difficile en effet de faire correspondre les tourments privés dont nous faisons l'expérience dans notre intimité psychique, avec des dérèglements plus généraux qui pourraient avoir une origine environnementale et biologique, et que l'on pourrait étudier à l'échelle de groupes humains. Aujourd'hui, la recherche biomédicale a pour défi de tisser ces correspondances afin de mieux soigner, mais aussi de casser les stéréotypes qui freinent l'accès aux soins. Car, non, ce n'est pas que dans notre tête.

En 2016, on estimait qu'une personne sur quatorze environ dans le monde souffrait de dépression, de trouble anxieux, de trouble de stress post-traumatique, de trouble bipolaire ou encore de schizophrénie. Dans les zones où les populations ont connu des conflits armés au cours des dix années précédentes, ce chiffre s'élève à une personne sur cinq. Ces données contredisent directement le préjugé commun selon lequel les maladies mentales s'observent avant tout dans les pays développés – où un niveau de vie moyen élevé, la sédentarité, l'éloignement de la nature et une dépendance croissante aux technologies auraient rendu les individus mentalement plus vulnérables. En effet, les troubles mentaux s'observent partout et ne sont pas affaire de robustesse psychologique ou de style de vie. Leur expression et leur sévérité dépendent certes de facteurs individuels, socioculturels et environnementaux, comme la stigmatisation des maladies mentales, l'accès à des soins de qualité, l'environnement familial, l'exposition à des facteurs de stress et à des traumatismes... Mais à grande échelle, la charge de morbidité¹ qu'ils représentent est lourde : elle est classée au cinquième rang mondial après celle des maladies cardiovasculaires, des cancers, des maladies du nourrisson et des troubles musculosquelettiques. Les troubles dépressifs constituent la première charge de morbidité chez les adolescents ; enfin, la dépression reste la première cause d'invalidité dans le monde. Pourtant, cette charge de morbidité est probablement très sous-estimée dans la mesure où dans de nombreux pays, d'Afrique

ou d'Asie centrale notamment, les données sont parcellaires. Par ailleurs, partout où les maladies mentales sont stigmatisées, niées, où la dépression est considérée comme un signe de faiblesse ou d'échec personnel, les individus rechignent à se considérer comme malades et à recourir à des soins, même lorsque cela est possible.

Quantifier les troubles mentaux, une affaire difficile

Ces indicateurs connotent une situation inquiétante pour la santé mentale des populations. Cependant, ils ne permettent pas de se représenter directement si celle-ci se dégrade, si la prévalence² de certains troubles mentaux augmente de manière préoccupante et, si oui, sous l'influence de quels facteurs. « *En épidémiologie des troubles mentaux, nos principales sources d'information sont des indicateurs qui ne mesurent pas de façon très fiable la prévalence des maladies mentales, mais permettent d'évaluer leur impact sur la vie des individus*, explique

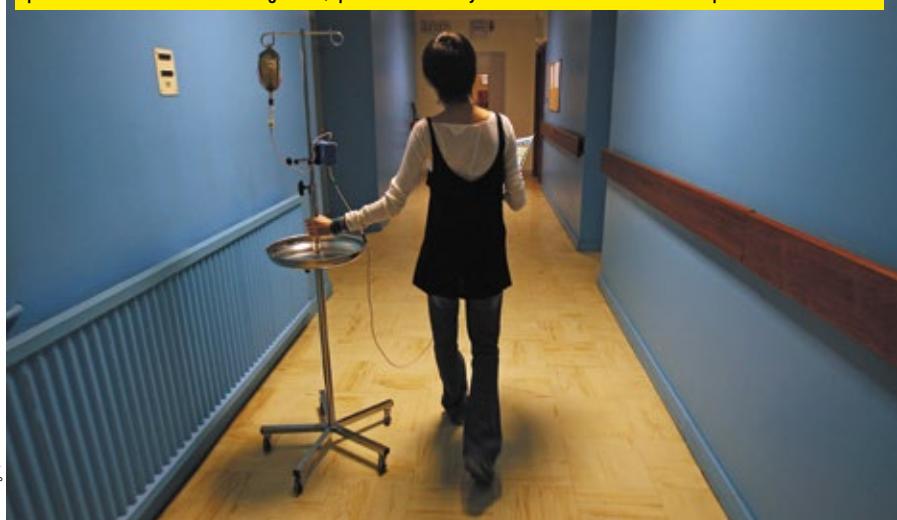
Bruno Falissard, psychiatre, directeur du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (Cesp) à Villejuif et de l'unité Santé mentale et santé publique

à la Maison de Solenn à Paris. Ces indicateurs sont surtout utiles pour étudier des facteurs de risque et l'évolution des troubles au cours du temps. Certains ont, malgré tout, un intérêt de santé publique évident, comme la consommation de psychotropes ou encore la prévalence des suicides », précise le chercheur. Si la plupart des troubles mentaux sont documentés aujourd'hui de manière précise et que leurs manifestations donnent lieu à des descriptions cliniques consensuelles, il n'est pas aisés pour autant de déterminer si une population donnée va mieux... ou moins bien.

« Pour évaluer la santé mentale d'un patient, nous avons recours à des questionnaires. Pour autant, ce ne sont pas les équivalents de dosages biologiques ! Ils vont permettre de dessiner les contours d'un mal-être, de symptômes gênants voire handicapants que l'on peut éventuellement rapporter à une maladie, mais qui sont avant tout propres à une personne, poursuit le psychiatre. Dans ces conditions, il faut être prudent quand on les utilise pour décrire une population entière. » Ainsi, on observe parfois une contradiction entre les données issues de différents indicateurs.

« En épidémiologie des troubles mentaux, les indicateurs ne mesurent pas de façon très fiable la prévalence des maladies »

● Les maladies mentales sont nombreuses, hétérogènes et complexes (ici, une jeune fille anorexique). Leurs causes et leurs mécanismes ne sont pas encore élucidés et aucun marqueur biologique n'a été identifié pour permettre de confirmer leur diagnostic, qui reste fondé aujourd'hui sur l'observation clinique.



¹Charge de morbidité. Indicateur de santé qui représente la perte d'années de vie en bonne santé pour cause de décès précoce, de maladie, de dépendance ou d'incapacité

²Prévalence. Rapport du nombre de cas d'un trouble ou d'une maladie à l'ensemble de la population

Bruno Falissard : unité 1018 Inserm/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris Saclay

► GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*, 16 septembre 2017 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (17) 32154-2

► F. Charlson *et al. Lancet*, 11 juin 2019 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (19) 30934-1

► GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*, 10 novembre 2018 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (18) 32279-7

► V. Patel *et al. Lancet*, 18 mai 2016 ; doi : 10.1016/S0140-6736 (16) 00160-4

► H. Whiteford *et al. Health Affairs*, 1^{er} juin 2016 ; doi : 10.1377/hlthaff.2016.0082

► Observatoire national du suicide, 5 février 2018 ; Suicide : enjeux éthiques de la prévention, singularités du suicide à l'adolescence

« En France, le taux de suicide chez les adolescents a baissé de 26 % entre 2003 et 2014, ce dont on peut se réjouir, poursuit Bruno Falissard. Mais dans le même temps, on observe chez eux une forte augmentation des indicateurs de dépressivité – c'est-à-dire de l'expression d'un sentiment de solitude, d'isolement, d'aliénation et d'anxiété –, une hausse qui pourrait être liée à la perception du monde d'une génération qui peine à imaginer son avenir. » Difficile, alors, d'évaluer avec certitude la prévalence de la dépression chez les adolescents. Les épidémiologistes s'efforcent néanmoins d'isoler les facteurs démographiques, sociaux, familiaux et comportementaux qui y sont associés, afin de faire de la prévention de manière efficace. En l'absence de repères absolument objectifs pour identifier et quantifier une grande partie des troubles mentaux – notamment ceux du comportement, de la personnalité et les troubles anxieux – certains chercheurs arguent que ce qui compte avant tout dans les soins psychiatriques, c'est l'évaluation d'une incapacité. Lorsqu'une personne se trouve entravée pour réaliser des tâches du quotidien, maintenir des liens sociaux, travailler, trouver de la joie dans des loisirs..., c'est qu'il y a un trouble à prendre en charge... même si l'expression de son mal-être et ses symptômes ne correspondent pas toujours à un diagnostic précis – validé par une nomenclature médicale de référence, comme le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-5). Les maladies mentales sont des entités définies par convention, et celles-ci évoluent régulièrement grâce à l'accroissement des connaissances, qui elles-mêmes modifient les normes médicales. C'est pour cette raison, par exemple, que la prévalence et les symptômes de l'anorexie mentale varient en fonction du temps, des cultures, et concernent de plus en plus volontiers les hommes. À l'inverse, l'incidence et la présentation clinique de la schizophrénie semblent assez stables.

Office of the Surgeon General. "Culture Counts : The Influence of Culture and Society on Mental Health" in *Mental Health : Culture, Race, and Ethnicity*, Rockville (MD), Substance Abuse and Mental Health Services Administration, août 2001 ; www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44249

D. Mechanic. *Health Affairs*, septembre/octobre 2003 ; doi : 10.1377/hlthaff.22.5.8

Z. Agüera et al. *Plos One*, 16 mars 2017 ; doi : 10.1371/journal.pone.0173781

J. L. Ayuso-Mateos. "Global burden of schizophrenia in the year 2000" ; www.who.int/healthinfo/statistics/bod_schizophrenia.pdf

H. Häfner, W. an der Heiden. *Can J Psychiatry*, 1^{er} mars 1997 ; doi : 10.1177/070674379704200204

Une multiplication des troubles mentaux ?

De très nombreux troubles mentaux ont été ajoutés au DSM-5, paru en 2013, dont le trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur de l'enfant et de l'adolescent, le syndrome d'hyperphagie incontrôlée, la dermatillomanie, le trouble dysphorique prémenstruel ou encore l'accumulation compulsive.

Est-ce la marque d'une démultiplication des troubles de l'humeur et du comportement ? Les épidémiologistes estiment plutôt que la psychiatrie est désormais plus attentive aux situations de souffrance psychique au sein de catégories de la population autrefois négligées, comme les enfants, ou encore à l'accroissement des syndromes anxieux liés aux violences sociales et intrafamiliales. La création ou la diversification de nou-

velles catégories diagnostiques, fondées sur la fréquence d'observations cliniques spécifiques, reflète en partie cet intérêt pour des troubles handicapants, qui peuvent être vecteurs de fortes inégalités. Ces « nouvelles » maladies mentales, qui font souvent l'objet de débats nourris, voire de franches controverses, permettent aux patients de voir leur détresse reconnue et légitimée par un diagnostic — d'autant plus que de nombreuses personnes qui pourraient recevoir un traitement n'en bénéficient pas. Dans le même temps, certains praticiens craignent que cette multiplication des catégories pousse à « pathologiser » des situations qui ne relèvent pas nécessairement du soin psychiatrique, et à brouiller la frontière entre santé et bien-être.



La syllogomanie, ou accumulation compulsive, est le fait d'accumuler de manière excessive des objets sans les utiliser, indépendamment de leur utilité ou de leur valeur, parfois sans tenir compte de leur dangerosité ou de leur insalubrité.

© Arnaud Chevallard / L'Usine via AFP

Pour autant, on se tromperait en supposant que certaines maladies mentales seraient objectives et universelles tandis que d'autres seraient floues ou exclusivement liées à une culture. « Le regard diagnostique dépend beaucoup de ce que la société attend et tolère du comportement des individus par rapport à une norme. Par exemple, la prévalence du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité chez les enfants explose, illustre Bruno Falissard. Une hypothèse raisonnable pour expliquer ce phénomène est que les exigences de productivité scolaire et extrascolaire augmentent ; on attend des enfants qu'ils soient sans cesse concentrés, polyvalents et perfor-

mants, et cette attente a des conséquences sur ce que l'on désigne comme "déficitaire" dans leurs comportements. Les facteurs socioculturels influencent à la fois la définition d'un trouble, son évolution, la propension du malade ou d'un parent à demander de l'aide, et celle des institutions à lui en apporter. D'un autre côté, prendre en compte ces facteurs n'est pas incompatible avec l'étude du substrat biologique des troubles mentaux, bien au contraire. »

C'est sans doute ce qui caractérise les nouvelles approches en psychiatrie : tenter de prendre en compte l'influence de l'environnement sur la manifestation des troubles mentaux,

et celle de la société sur leur reconnaissance, tout en déterminant les variables, en amont de la maladie, sur lesquelles on est susceptible d'agir dans un but de prévention ou de guérison. Pour cela, la recherche explore aujourd'hui un angle longtemps négligé : le lien entre les dysfonctionnements des organes et les maladies mentales. Et en cette matière, le cerveau n'est qu'un suspect parmi tant d'autres.

Inflammation, immunité, métabolisme : les nouveaux suspects

Si les maladies mentales sont difficiles à observer au niveau d'une société entière et se

manifestent de manière unique chez chaque individu, alors quelle est la bonne échelle d'approche ? « *C'est une question fondamentale pour l'innovation en psychiatrie*, explique Marion Leboyer, responsable du pôle de Psychiatrie des hôpitaux universitaires Henri-Mondor et directrice de la fondation FondaMental. *Nous travaillons sur des maladies – telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires, la dépression résistante, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), ou encore le stress post-traumatique – qui sont extrêmement hétérogènes. Longtemps, il n'a existé aucun biomarqueur qui permette de classer les patients afin de mieux les traiter, d'une part, et de comprendre la genèse de*

leur pathologie, d'autre part. » C'est pourtant à cette échelle que la recherche est la plus prometteuse : l'identification de groupes de patients qui se ressemblent sur le plan biologique. Aujourd'hui plusieurs champs de recherche, comme la génétique et l'imagerie notamment, tentent de trouver les nouvelles signatures biologiques qui peuvent contribuer à casser cette hétérogénéité et à mieux identifier des sous-groupes au sein de ces maladies. Parmi eux, l'un fait l'objet d'une effervescence toute particulière dans la mesure où il bouleverse le regard que nous portons sur les troubles mentaux : l'immunopsychiatrie. « *Depuis plusieurs dizaines d'années, on sait que les grandes épidémies de maladies infectieuses font le lit des maladies psychiatriques. Ce fut le cas de la rubéole dans les années 1970 : la psychiatre Stella Chess avait montré une prévalence élevée de l'autisme chez les enfants atteints du syndrome de rubéole congénitale, 200 fois supérieure à celle de la population générale à l'époque*, explique Marion Leboyer. *Plus récemment, des études épidémiologiques danoises, dirigées par Michael Benros de l'université d'Aarhus, ont attesté que les infections et les maladies auto-immunes augmentent le risque de schizophrénie, de conduites suicidaires ou encore de troubles de l'humeur. En outre, il y a un si grand nombre de pathogènes associés à des maladies psychiatriques – par exemple la toxoplasmose pour les TOC, la schizophrénie, les troubles bipolaires, les conduites suicidaires, mais aussi les virus de l'herpès, de la grippe, et aujourd'hui de la Covid-19 – qu'il est raisonnable de penser que le moment où l'infection intervient au cours de la vie et ses conséquences inflammatoires sont à l'origine de ce risque accru.* »

Trois voies biologiques activées par les infections seraient susceptibles de favoriser la survenue de maladies psychiatriques.

• **Rétrovirus endogène.** Séquence du génome d'un organisme présentant des ressemblances avec des rétrovirus qui n'appartiennent pas à l'organisme

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

❖ M. E. Benros et al. *Am J Psychiatry*, décembre 2011 ; doi : 10.1176/appi.ajp.2011.11030516

❖ J. Hutton. *Front Hum Neurosci*, 1^{er} février 2016 ; doi : 10.3389/fnhum.2016.00025

❖ H. Lund-Sørensen et al. *JAMA Psychiatry*, 1^{er} septembre 2016 ; doi : 10.1001/jamapsychiatry.2016.1594

❖ M. E. Benros et al. *JAMA Psychiatry*, août 2013 ; doi : 10.1001/jamapsychiatry.2013.1111

❖ K. Pape et al. *Nat Rev Neurol*, juin 2019 ; doi : 10.1038/s41582-019-0174-4

Le besoin d'une psychiatrie transculturelle

Les mots et les concepts pour décrire la détresse mentale varient considérablement en fonction des cultures, au point que certaines maladies mentales n'existent que dans certaines langues – citons par exemple le « syndrome de résignation » (*uppgivenhetssyndrom* en suédois), un état dissociatif décrit uniquement Suède et qui implique un type de léthargie caractéristique observée chez des enfants réfugiés. Or, les situations humanitaires critiques nécessitent des outils diagnostiques qui permettent de prendre en charge les individus de manière efficace indépendamment de la langue et de la familiarité des professionnels avec les populations qu'ils rencontrent sur le terrain. D'où l'émergence de la psychiatrie transculturelle, une discipline qui développe notamment des recherches pour créer des outils destinés aux ONG.

En 2012 par exemple, la psychiatre **Marie Rose Moro** du Cesp de Villejuif et Médecins sans frontières ont mis au point le PSYCAa3-6, un questionnaire permettant d'évaluer l'état mental d'enfants de 3 à 6 ans sur une échelle précise afin de repérer rapidement des signes de détresse psychologique qui pourraient passer inaperçus en fonction du contexte où les enfants sont observés. À partir de données collectées à Maradi au Niger, les chercheurs ont validé leur outil sur différents terrains, dans le but qu'il puisse être utilisé par des non-professionnels de santé mentale.

Marie Rose Moro : unité 1018 Inserm/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris Saclay

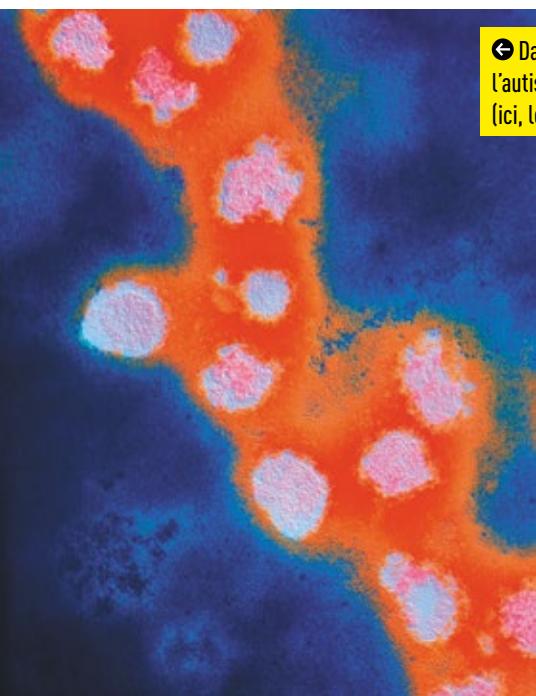
❖ K. Sallin et al. *Front Behav Neurosci*, 29 janvier 2016 ; doi : 10.3389/fnbeh.2016.00007

❖ C. Marquer et al. *BMC Psychiatry*, 16 octobre 2012 ; doi : 10.1186/1471-244X-12-170

➔ Session de thérapie avec un migrant à Assamaka au Niger



©pape Cie Kate/MSF



➡ Dans les années 1970, une prévalence élevée de l'autisme chez les enfants atteints du syndrome de rubéole (ici, le virus) avait déjà été montrée.

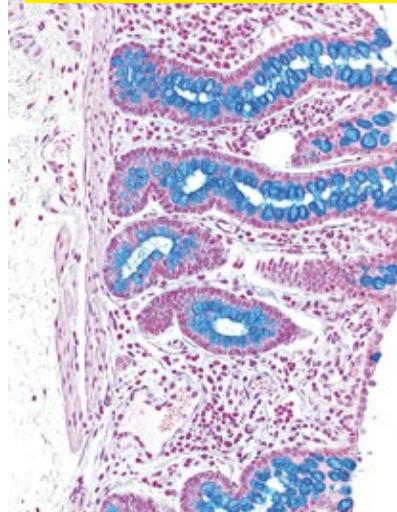
Première suspecte identifiée : la réactivation d'un rétrovirus endogène¹², le HERV-W (*human endogenous retrovirus type W*). « Normalement, ces petits rétro-virus insérés dans notre génome depuis un million d'années sont silencieux sauf dans certains cas, et en particulier quand ils sont réactivés par des infections. Ainsi, leur enveloppe a été retrouvée chez la moitié des patients schizophrènes ainsi que chez ceux souffrant de troubles bipolaires, relate la psychiatre. Or il s'avère que ces enveloppes stimulent l'immunité innée [la première barrière antivirale, ndlr.] à l'origine d'une inflammation qui se révèle toxique pour les neurones. »

La deuxième voie suspectée d'être activée par les infections : la production d'auto-anticorps dirigés contre des récepteurs cérébraux, notamment contre les NMDA (pour N-méthyl-D-aspartate) qui sont indispensables au bon fonctionnement des synapses – les espaces de jonction entre les neurones au travers desquels circulent les neurotransmetteurs. Les auto-anticorps anti-NMDA sont impliqués dans l'encéphalopathie auto-immune, une maladie qui se traduit par une inflammation très sévère du cerveau. Or, dès 2013, les équipes de Marion Leboyer et de Laurent Groc de Bordeaux Neurocampus faisaient un double constat : cette encéphalopathie débute souvent par des symptômes psychiatriques (idées délirantes, hallucinations), tandis que

des schizophrènes possèdent des anticorps anti-NMDA dans le sang sans présenter d'atteintes neurologiques. Les deux équipes ont ensuite confirmé que 20 % des schizophrènes ont des anticorps anti-NMDA et montré que, chez ces malades, ces anticorps modifient la dynamique des récepteurs NMDA des synapses. « Ces connaissances ont mis en lumière une nouvelle entité clinique, les psychoses auto-immunes, qui fait l'objet d'un consensus international. En outre, elles ouvrent la voie à des stratégies thérapeutiques à base d'immunoglobulines¹³ ou d'anti-inflammatoires qui neutralisent ces auto-anticorps et qui ont fait leurs preuves dans les encéphalopathies », conclut Marion Leboyer.

Dernière voie associée aux maladies psychiatriques : l'axe cerveau-intestin. « L'inflammation augmente la perméabilité de la barrière digestive. Celle-ci laisse alors passer un certain nombre de nutriments dans la circulation sanguine qui vont contribuer à faire le lien entre l'inflammation périphérique et centrale, explique la psychiatre. En même temps, elle modifie la flore intestinale et provoque une dysbiose, c'est-à-dire un dé-

➡ L'implication de la barrière digestive (ici, la muqueuse) dans la survenue de troubles mentaux via l'axe intestin-cerveau est un champ de recherche particulièrement prometteur.



séquilibre de l'écosystème bactérien. Ce déséquilibre, qui se traduit par une baisse de la diversité des bactéries avec une augmentation de certaines souches au détriment d'autres, a des conséquences sur les neurotransmetteurs puisque par exemple 90 % de la sérotonine [qui permet notamment de gérer le stress, ndlr.] est produite dans l'intestin. »

Ainsi, selon l'équipe de Thomas Dubois de l'université de Louvain en Belgique, le lien entre déséquilibres biologiques et santé mentale correspond à un cercle vicieux. Un stress psychologique répété ou des infections au cours de la grossesse, de la petite enfance ou de l'adolescence favoriseraient à la fois une dysbiose et un mauvais développement cérébral, lesquels s'accompagneraient d'une inflammation « à bas bruit ». Le système immunitaire étant fragilisé, il répondrait moins bien aux stress avec une inflammation exacerbée qui alimenterait les dysfonctionnements cérébraux et intestinaux. Les dérèglements immunitaires sont donc à la fois des biomarqueurs qui permettent de stratifier les malades et d'affiner le diagnostic, et des cibles thérapeutiques potentielles. Pour autant, ils n'expliquent pas à eux seuls la survenue des maladies psychiatriques. « En effet, l'inflammation est la conséquence d'interactions avec des facteurs de risques environnementaux et un terrain génétique favorable », souligne Marion Leboyer. C'est dans cet esprit que Ryad Tamouza, également chercheur à l'Institut Mondor de recherche biomédicale à Créteil, a étudié le système HLA (pour *human leukocyte antigen*), un ensemble de gènes permettant de reconnaître le soi et le non-soi, c'est-à-dire les virus, bactéries, parasites, qui sont soit en symbiose avec l'organisme (le soi), soit considérés comme des intrus (le non-soi). Il a ainsi montré que certaines combinaisons

12 Immunoglobuline. Protéine jouant un rôle central dans la reconnaissance, la liaison et l'adhésion des cellules

Laurent Groc : UMR 5297 CNRS/Université de Bordeaux

Thomas Dubois : université catholique de Louvain/Cliniques universitaires de Mont-Godinne, unité de Médecine psychosomatique

Ryad Tamouza : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil

► P. Elul et al. *Med Sci*, avril 2017 ; doi : 10.1051/medsci/20173304010

► J. Jézéquel et al. *Trends Neurosci*, 26 mai 2018 ; doi : 10.1016/j.tins.2018.05.002

► J. Jézéquel et al. *Nature Commun*, 27 novembre 2017 ; doi : 10.1038/s41467-017-01700-3

► T. A. Pollak et al. *Lancet Psychiatry*, 29 octobre 2019 ; doi : 10.1016/S2215-0366(19)30290-1

► T. Dubois et al. *Psychiatr Danub*, septembre 2019 ; PMID : 31488756

de sous-groupes de gènes du HLA différent chez les malades et chez les personnes saines. Il y aurait une sorte de signature génétique propre à chaque pathologie, notamment dans la schizophrénie, les troubles bipolaires et l'autisme, et de manière moins marquée dans la dépression et les troubles de l'hyperactivité. Autre exemple d'implication de la génétique : un variant du gène *SNAP25* (pour *synaptosomal associated protein*) retrouvé à la fois chez des patients atteints de schizophrénie et ceux qui souffrent de troubles bipolaires précoces. Or, cette protéine est un élément clé de la connexion entre les neurones. Les variants identifiés par **Stéphane Jamain**, chercheur dans l'équipe de Marion Leboyer, entraînent une surexpression de 30 % de *SNAP25* associée à une mauvaise connectivité des neurones au niveau du cortex préfrontal, qui est le siège des émotions. Là encore, les chercheurs précisent que cette composante génétique n'explique pas tout : elle contribue à augmenter le risque quand elle est associée à d'autres facteurs.

Le rôle établi du stress et du cannabis

Deux semblent particulièrement importants dans la schizophrénie : le stress et la consommation de cannabis. Ainsi des travaux de l'équipe de **Marie-Odile Krebs**, psychiatre à l'hôpital Sainte-Anne à Paris et chercheuse à l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris, ont montré chez le rat que le stress répété altère diverses zones du cerveau, principalement les régions « limbiques »

Neuroplasticité. Capacité du cerveau à remodeler ses connexions en fonction de l'environnement et des expériences vécues

Stéphane Jamain : unité 956 Inserm/Université Paris-Est Crétet

Marie-Odile Krebs : unité 1266 Inserm/Université de Paris

✉ R. Tamouza *et al. Brain Behav Immun.*, 5 octobre 2020 ; doi : 10.1016/j.bbi.2020.09.033

✉ J. Houenou *et al. J Neurosci Res.*, 25 octobre 2017 ; doi : 10.1523/JNEUROSCI.1040-17.2017

✉ R. Magalhães *et al. Mol Psychiatry*, 5 décembre 2017 ; doi : 10.1038/mp.2017.244

✉ V. Mancini *et al. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 8 mai 2020 ; doi : 10.1016/j.bpsc.2020.04.015

✉ J. Bagautdinova *et al. Transl Psychiatry*, 24 novembre 2020 ; doi : 10.1038/s41398-020-01090-z

✉ M.-O. Krebs *et al. Eur J Pain*, 19 mars 2019 ; doi : 10.1002/ejp.1377

✉ K. Jahn *et al. Neuropsychobiology*, 29 juin 2020 ; doi : 10.1159/000507670

✉ O. Kebir *et al. Mol Psychiatry*, 26 avril 2017 ; doi : 10.1038/mp.2016.53

✉ B. Chaumette *et al. Schizophr Bull.*, 1^{er} janvier 2019 ; doi : 10.1093/schbul/sby009.



©Inserm/Patrick Deljean

↑ Le test de la tour de Londres permet d'investiguer les troubles de la planification de l'action et est en particulier utilisé chez les personnes atteintes de schizophrénie.

du cortex impliquées dans les émotions et la mémoire, mais aussi le thalamus. Cette petite structure, nichée au cœur du cerveau et chargée de traiter en particulier les informations sensorielles visuelles et auditives, se révèle à la fois plus petite que la normale et sur-connectée avec le cortex. Ce constat vient d'être confirmé par une équipe de l'université de Genève qui a observé, grâce à l'IRM, ces mêmes anomalies structurelles et fonctionnelles chez des patients atteints d'une maladie rare, le syndrome de microdéletion 22q11.2 ; ceux-ci ont des hallucinations auditives et un très haut risque de développer une psychose. Concernant le cannabis, les chercheurs parisiens ont démontré que, dans le cerveau de l'adolescent, ses composés chimiques, les cannabinoïdes, induisent des modifications structurales et de connectivité qui impactent la neuroplasticité¹² du réseau entre l'hippocampe et le cortex préfrontal. Des arguments s'accumulent donc sur le rôle crucial du système endocannabinoïde – composé de cannabinoïdes endogènes, de récepteurs cannabinoïdes et d'enzymes – dans la maturation cérébrale des adolescents, et sur celui

de son altération par les cannabinoïdes du cannabis, dont le THC (delta-9-tétrahydrocannabinol). Ce phénomène serait associé à une modification de deux gènes, celui de la neurexine (*NRXN1*) et celui de la protéine tau associée aux microtubules (*MAPT*), qui ont justement des rôles clés dans le développement, la préservation et la fonction des synapses. En outre, à la perturbation de la neuroplasticité s'ajouteraient celle de l'inflammation et du stress oxydatif. « *La progression vers la maladie pourrait traduire l'incapacité du cerveau à maintenir son homéostasie* [c'est-à-dire son équilibre pour un fonctionnement normal, ndlr.] », précise Marie-Odile Krebs.

« La progression vers la maladie pourrait traduire l'incapacité du cerveau à maintenir son homéostasie »

Tous les malades qui souffrent de schizophrénie n'ont pas le même profil génétique et ne répondent pas de la même manière aux facteurs environnementaux. En revanche, les trois quarts d'entre eux ont un point commun : la maladie s'installe peu à peu, au fil de la maturation du cerveau qui dure jusqu'à l'âge de 25 ans. Les premiers symptômes passent souvent inaperçus. Or « *il est démontré qu'une prise en charge précoce et personnalisée peut modifier le*

devenir et limiter l'évolution vers la psychose chronique, et notamment la schizophrénie », assure Marie-Odile Krebs. En effet, à l'adolescence, le cerveau est encore malléable. Il est sensible aux effets néfastes de son environnement, mais aussi aux thérapies. D'où le projet PsyCare coordonné par la psychiatre, porté par l'Inserm et lancé en 2020, qui cible les troubles émergents chez les jeunes de 15 à 25 ans. Ce consortium de 11 équipes regroupe des universitaires, des médecins de plus de 20 centres cliniques, mais aussi des acteurs privés des technologies numériques.

« Un des objectifs est notamment d'identifier des biomarqueurs caractéristiques du stade et du profil de l'adolescent afin de proposer une prise en charge personnalisée au bon moment, explique Marie-Odile Krebs. Nous allons aussi sensibiliser les personnes qui travaillent au contact des jeunes afin qu'elles repèrent les premiers signes, et la population générale. En effet, la stigmatisation des troubles psychiques retarde le recours à une évaluation adéquate et aux soins. »

Le défi des troubles de longue durée

Si la schizophrénie peut être retardée, voire enrayée si elle est traitée tôt, le plus grand défi de la psychiatrie aujourd'hui est sans doute la prise en charge de troubles qui ne se « soignent » pas en tant que tels, mais dont les manifestations fluctuent sur le long terme, et avec lesquels le patient doit apprendre à vivre. La dépression chronique est l'un de

ces troubles. Les médicaments actuellement disponibles pour la traiter sont peu variés : ils ciblent généralement les circuits de la sérotonine, de la noradrénaline ou de la dopamine, des neurotransmetteurs¹² impliqués dans le comportement et les émotions. Or, plus de 50 % des patients n'observent aucune amélioration de leur état lorsqu'ils prennent un médicament antidépresseur pour la première fois, et environ 30 % voient leurs symptômes se maintenir dans le temps, même après avoir tenté d'autres approches thérapeutiques. La résistance aux antidépresseurs apparaît ainsi comme un phénomène préoccupant qui limite considérablement la capacité de la médecine psychiatrique à aider ces patients.

« Il existe de nombreux facteurs associés à la résistance aux antidépresseurs, explique Catherine Belzung, directrice de l'unité Imagerie et cerveau à Tours. Par exemple, la présence de certaines comorbidités, et en particulier toutes celles qui concernent des maladies métaboliques comme le diabète et l'hypertension. » En la matière, la fondation FondaMental a montré de forts liens entre la dépression résistante et le syndrome métabolique. Ce dernier est défini par la présence de trois facteurs de risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires sur les cinq suivants : hypertension, glycémie élevée,

embonpoint abdominal, faible taux de bon cholestérol et taux élevé de triglycérides sanguin. Ainsi, entre 2012 et 2018, sur 205 individus atteints de troubles dépressifs majeurs et présentant une résistance au traitement, en moyenne 38 % souffraient de syndrome métabolique, soit près de 4 fois plus que la prévalence observée en population générale (10 %). Autre facteur potentiel de résistance : une réponse altérée du cerveau.

« Il existe de nombreux facteurs associés à la résistance aux antidépresseurs »

« Dans notre équipe, nous avons montré que lorsqu'on inhibe la création de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe, on supprime la réponse aux antidépresseurs. D'autres chercheurs ont constaté que chez certains patients la faible réponse aux antidépresseurs est associée au dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) impliqué dans la réponse au stress. Ce sont des connaissances importantes qui nous permettent d'expliquer en partie ce phénomène et, surtout, d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques », complète Catherine Belzung.

Actuellement, la plupart des traitements ciblent les neurotransmetteurs monoaminergiques, à l'exclusion de la kétamine qui vise les récepteurs glutamatergiques ; elle a montré une efficacité notable dans de nombreux essais cliniques, mais est encore loin d'être utilisée couramment. « Nous ne disposons donc pas d'un très grand éventail thérapeutique pour cette maladie actuellement, ce qui explique en grande partie pourquoi les médicaments ont des effets aussi insatisfaisants, précise la chercheuse. Les premières générations d'antidépresseurs étaient peu spécifiques avec beaucoup d'effets secondaires, et la recherche a dirigé ses efforts sur la disparition de ces derniers, plutôt que d'explorer

12 Neurotransmetteur. Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone

Catherine Belzung : unité 1253 Inserm/Université de Tours

► P. Fusar-Poli *et al.* *JAMA Psychiatry*, 1^{er} juillet 2020 ; doi : 10.1001/jamapsychiatry.2019.4779

► A. Menke. *Front Psychiatry*, 28 février 2019 ; doi : 10.3389/fpsyg.2019.00101

► O. Godin *et al.* *J Clin Psychiatry*, 15 octobre 2019 ; doi : 10.4088/JCP.19m12755

► A. McGirr *et al.* *Psychol Med*, 10 juillet 2014 ; doi : 10.1017/S0033291714001603

► I. Kirsch *et al.* *PLOS Med*, février 2008 ; doi : 10.1371/journal.pmed.0050045



Les chercheurs de l'unité Inserm Imagerie et cerveau (ici Catherine Belzung et Alexandre Surget) explorent les mécanismes de la création de nouveaux neurones chez l'adulte grâce à un modèle animal de la dépression.

une autre voie. C'est pourquoi la dépression nous semble un mal si difficile à vaincre et pourquoi elle s'installe durablement chez de nombreux malades. De plus, des recherches ont montré que les effets des antidépresseurs étaient d'autant plus importants que les patients étaient gravement atteints. On peut en déduire que toute une partie des patients, qui sont moyennement atteints par la dépression, ne réagiront jamais de manière favorable à ce type de traitement. Une partie de la résistance aux antidépresseurs viendrait donc du fait qu'ils n'ont pas été évalués dans les populations de patients les plus pertinents », conclut Catherine Belzung. Aujourd'hui, il s'agit donc de cibler les patients qui ne répondront pas aux antidépresseurs afin de leur proposer des thérapies cognitivo-comportementales adaptées, capables de leur offrir des effets durables, afin que la dépression ne devienne pas une composante à part entière de leur identité. Ce risque de s'approprier la maladie comme une fatalité à laquelle on n'échappe pas est d'ailleurs caractéristique de tous les troubles mentaux de longue durée, et en particulier dans les troubles consécutifs à un traumatisme.

Traumatismes, une histoire de temps et d'émotions

« Quand une personne ressent des séquelles psychiques plus d'un mois après un traumatisme, on parle de trouble de stress post-traumatique (TSPT). Il s'agit d'une forme de trouble anxieux très sévère qui se manifeste entre autres par l'irruption parasite d'éléments sensoriels et d'émotions fortes, comme la peur et la colère. Ces intrusions peuvent provoquer une grande détresse chez les personnes traumatisées, puisqu'elles font apparaître des "reviviscences" – une odeur, un son, une image, une pensée extraits du traumatisme, explique **Francis Eustache**, directeur de l'unité Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine à Caen et spécialiste de la mémoire au centre Cyceron. La personne essaye de s'en protéger grâce

Thérapie cognitivo-comportementale. Traitement validé par des études de psychologie scientifiques et consistant en des exercices pratiques permettant de réduire des symptômes gênants

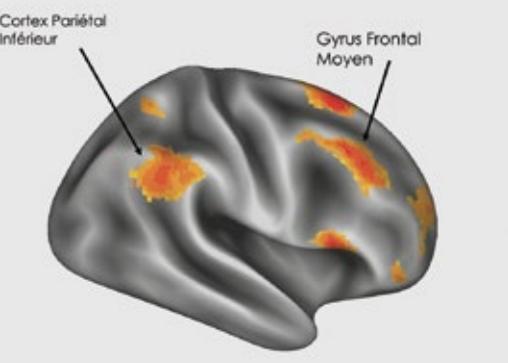
Francis Eustache, Pierre Gagnepain : unité 1077 Inserm/Université de Caen Normandie/EPHE

Denis Peschanski : UMR 8058 CNRS/Université Paris 1 - Panthéon-Sorbonne

► F. Eustache, B. Desgranges. *Les nouveaux chemins de la mémoire*, Inserm/Le pommier, octobre 2020

► A. Mary et al. *Science*, 14 février 2020 ; doi : 10.1126/science.aa8477

► La méthode Think/No Think permet de modéliser l'intrusion de souvenirs. Ici, la distribution de l'activité cérébrale lors d'une tâche No Think après un traumatisme laisse apparaître que le gyrus frontal moyen contribue à envoyer un signal inhibiteur à la mémorisation.



©Inserm/Pierre Gagnepain

à l'évitement d'indices qui font surgir ces intrusions. Mais quand cet évitement est massif, il devient une carapace, facteur d'isolement. Autrement dit, ce qui était un outil de protection peut devenir un symptôme. » Or comme pour toute affection psychiatrique, traiter ce trouble nécessite de le connaître.

Longtemps non reconnu, le TSPT est aujourd'hui l'objet d'approches innovantes. Après les attentats parisiens du 13 novembre 2015, le neuroscientifique caennais et l'historien **Denis Peschanski** ont lancé le programme « 13-Novembre » qui vise à comprendre comment se construisent mémoires collective et individuelle. Parmi les études du programme, Remember s'intéresse aux composantes neurologiques de la mémoire. Portée par **Pierre Gagnepain**, également chercheur au centre Cyceron, elle a inclus 175 personnes : 102 étaient au plus près des attentats, et parmi elles 55 présentent un TSPT, 73 autres n'ont pas été directement concernées et servent de témoins. L'idée des chercheurs était de déterminer s'il était possible de dissocier un souvenir de son contenu émotionnel. Pour cela, ils ont « fabriqué » une intrusion mentale sans effet délétère grâce à la technique du Think/No Think : les participants apprennent par cœur des paires d'associations de mots et d'images, par exemple le mot « chaise » est associé à l'image d'un ballon. Puis selon la couleur du mot, vert ou rouge, ils doivent se remémorer (Think) ou non (No Think) l'image qui lui était associée. Durant cet exercice, les chercheurs observent les zones d'activation du cerveau grâce à l'IRM. « Les résultats montrent que chez les personnes qui ont un TSPT, lors d'une intrusion [c'est-à-dire quand la personne revoit l'image à son insu, ndlr.], le réseau qui permet le contrôle et fait intervenir les régions frontales, en avant

du cerveau, impliquées dans la mémoire et les émotions, ne s'active pas suffisamment, voire pas du tout. En revanche, il s'active dans des situations où il n'y a pas d'intrusion, décrit Francis Eustache. Ces personnes sont donc toujours un peu dans l'expectative d'une intrusion qui pourrait survenir à tout moment. Elles s'épuisent et n'ont plus les ressources suffisantes pour inhiber l'intrusion quand elles le devraient. Contrairement aux "vrais" souvenirs qui sont construits à partir d'événements, d'émotions reliés entre eux et pour lesquels nous savons qu'ils se situent dans le passé, la représentation du traumatisme est faite d'éléments disparates et les intrusions font resurgir ce "souvenir" traumatique au présent. Dans ce cas, on peut parler de blessés psychiques, car la plaie reste béante. » À l'occasion de la pandémie de Covid-19, les chercheurs ont étendu Remember et interrogé les participants pendant le premier confinement, puis lors du déconfinement. L'objectif est d'étudier l'effet d'un deuxième traumatisme chez les personnes qui ont vécu les attentats, avec ou sans TSPT, car « elles sont toutes fragilisées », précise Francis Eustache. Enfin, à partir de 2026, les chercheurs s'intéresseront aux enfants des victimes afin d'établir s'il existe une transmission intergénérationnelle du traumatisme et éventuellement des facteurs épigénétiques. L'étude est donc loin d'être terminée, mais elle pourrait avoir d'ores et déjà des implications thérapeutiques. Aujourd'hui, les traitements du TSPT obligent à se confronter au traumatisme pour le déplacer dans le passé. Or ces travaux suggèrent que des méthodes comme Think/No Think, déconnectées de l'événement traumatisant, pourraient permettre d'entraîner les patients à mettre en place des mécanismes de contrôle de la mémoire complémentaires et efficaces.

Aujourd’hui, les connaissances foisonnantes des mécanismes défaillants du cerveau ouvrent la voie à des pistes thérapeutiques très variées. Cependant, certaines approches ont longtemps eu mauvaise presse à cause de leur ancrage historique – comme la stimulation électrique, par exemple. L’intervention physique sur le cerveau convoque encore aujourd’hui un imaginaire défavorable associé au contrôle et à la mutilation des patients, mais cela est heureusement en train de changer : certaines techniques sont désormais considérées comme efficaces pour certaines indications, ou très prometteuses.

Stimuler pour apaiser : la piste de la neuromodulation

Ayache Bouakaz, responsable de l’équipe Imagerie, biomarqueurs et thérapie au sein de l’unité iBrain de Tours, étudie l’utilisation d’ultrasons pour la neuropsychiatrie. « *Le champ d’application des ultrasons s’élargit très vite actuellement*, explique le chercheur. *En clinique, ils ont été approuvés très récemment par la FDA [l’agence américaine des produits alimentaires et de médicaments, ndlr.] pour le traitement de la maladie de Parkinson, des tremblements ou encore des douleurs chroniques. Des traitements pour Alzheimer et l’épilepsie font actuellement l’objet d’essais cliniques, et nous travaillons également à utiliser les ultrasons pour délivrer des médicaments grâce à la perméabilisation de la barrière hémato-encéphalique* ». Cette effervescence a ouvert la voie à des indications proprement psychiatriques. Aujourd’hui, nous sommes parmi les premiers à étudier le traitement de la dépression par ultrasons. » L’équipe tourangelle d’Ayache Bouakaz explore en effet depuis quelques années les effets de la neurostimulation par ultrasons sur des modèles de souris dépressives, dans un projet pilote. « Nous savons que les ultrasons ont une action biomécanique lorsque nous les focalisons sur le cerveau. Cette action induit soit une excitation, soit une inhibition de l’ac-

Barrière hémato-encéphalique. Barrière physiologique entre la circulation sanguine et le système nerveux central, qui protège le cerveau contre les agents pathogènes et les composés toxiques circulant dans le sang

Ayache Bouakaz, Wissam El-Hage : unité 1253 Inserm/Université de Tours

✉ M. Legrand et al. *BioRxiv*, 21 octobre 2019 ; doi : 10.1101/813006v1

✉ M. Legrand et al. *Brain Stimul.*, 8 septembre 2018 ; doi : 10.1016/j.brs.2018.09.003

✉ A. Somani et al. *Gen Psychiatr.*, 12 août 2019 ; doi : 10.1136/gpsych-2019-100074

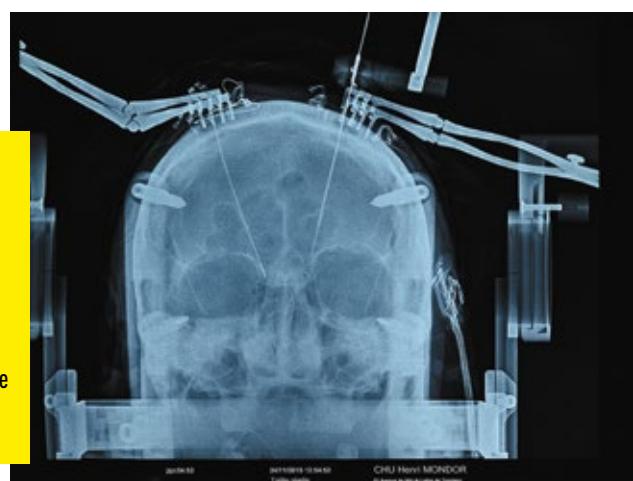
tivité neuronale en fonction des paramètres que nous utilisons. Si nous ne comprenons pas encore les mécanismes qui régissent ces effets, en revanche nous maîtrisons bien quels paramètres ultrasonores permettent de stimuler efficacement une zone frontale du cerveau impliquée dans la dépression : le cortex cingulaire antérieur. » Grâce à cette méthode, les chercheurs sont capables de modifier le comportement de souris stressées, que l’on a préalablement comparées à des souris sous antidépresseurs et à un groupe contrôle. « Nous utilisons un test fiable, qui consiste à lâcher les rongeurs dans une arène au centre de laquelle est disposée une forte source lumineuse. Les souris anxieuses se trouvent figées sur le bord de l’arène, tandis que les souris en bonne santé explorent leur environnement de façon active, précise le chercheur. La mesure de l’activité des souris en fonction du temps est un bon indicateur de leur niveau de dépression et d’anxiété, et nous a permis d’observer l’efficacité très nette du traitement par ultrasons, supérieur d’ailleurs au traitement par antidépresseurs. » Évidemment, il faudra attendre la phase clinique pour s’assurer que ces résultats sont transposables chez l’Homme, et surtout que les effets du traitement sont stables dans le temps. C’est la prochaine étape du projet.

D’autres types de neurostimulation, comme la stimulation magnétique transcrânienne – qui consiste à délivrer une impulsion magnétique sur le cortex cérébral à travers le crâne – ont montré quelques promesses

pour moduler l’activité cérébrale et ainsi atténuer des émotions indésirables, comme les épisodes de peur panique liés au trouble de stress post-traumatique. Des résultats encourageants ont été obtenus récemment chez l’animal, par **Wissam El-Hage** et son équipe de psychiatrie neurofonctionnelle de l’unité iBrain à Tours : en intervenant sur le cortex préfrontal, les chercheurs ont réussi à supprimer chez des souris des comportements de peur non motivés par une menace immédiate, l’un des symptômes les plus handicapants du TSPT. Ces techniques pourraient également contribuer à traiter des symptômes isolés, que l’on ne parvient pas à associer à une maladie spécifique et pour lesquels il n’existe pas de traitement à disposition ; c’est le cas de certaines formes d’hallucinations, par exemple.

« Cependant, la stimulation magnétique transcrânienne possède un certain nombre de limitations, notamment parce qu’elle ne permet pas une très grande profondeur d’exploration », précise Ayache Bouakaz. Elle semblerait ainsi avoir un effet modeste sur la dépression résistante aux antidépresseurs – qui pourrait s’accroître au fur et à mesure de l’amélioration des techniques et protocoles utilisés. Cependant, les preuves dont nous disposons actuellement pour évaluer l’efficacité de traitements à base de stimulation magnétique transcrânienne pour des maux aussi différents que les troubles obsessionnels compulsifs, l’anxiété ou la schizophrénie sont encore trop faibles pour conclure de manière définitive sur son

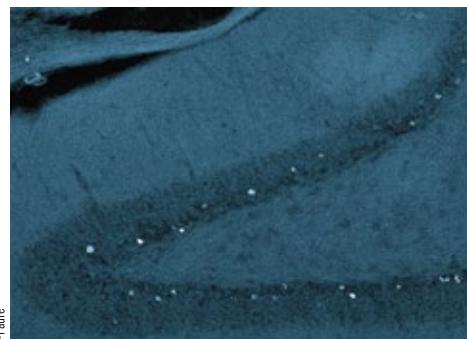
➤ La stimulation cérébrale profonde peut être utilisée dans le traitement des TOC. Elle consiste à planter dans le cerveau des électrodes connectées à un neurostimulateur qui délivre un courant électrique de faible intensité dans la région du cerveau concernée.



intérêt clinique. « Comme la stimulation magnétique transcrânienne, les ultrasons constituent une technique émergente qui exigera des années avant d'être parfaitement au point. Cependant, parce qu'ils se diffusent très profondément dans le cerveau et permettent un ciblage précis, ils suscitent tous nos espoirs pour des applications efficaces sur le long terme », ajoute le chercheur. Il faut distinguer ces techniques de la stimulation transcrânienne à courant direct, qui permet d'exciter les neurones d'une zone précise du cerveau grâce à un courant électrique de faible intensité appliqué sur le crâne, et qui s'est montrée efficace dans le traitement de la dépression en association avec une thérapie cognitivo-comportementale. La stimulation cérébrale profonde, quant à elle, permet d'atteindre des structures cérébrales profondes à l'aide d'électrodes implantées au sein même des tissus. Approuvée par la FDA pour le tra-

tement des TOC très sévères, elle est par définition très invasive, et constitue donc rarement un traitement de choix – sauf en cas de symptômes extrêmement invalidants. « La stimulation électrique est connotée très négativement dans les représentations collectives. Paradoxalement, de nombreux appareils qui permettent de se traiter "chez soi" sont commercialisés et utilisés par des particuliers, notamment aux États-Unis, afin d'améliorer la concentration et les performances cognitives, regrette Ayache Bouakaz. Nous avons d'un côté des craintes essentiellement fondées sur une méconnaissance du sujet, et de l'autre une utilisation mal encadrée d'une technique dont on ne connaît pas les mécanismes d'action, ni les effets à long terme si elle est utilisée en dehors du cadre médical. »

De fait, on ne sait pas exactement par quelles voies le courant électrique modifie l'activité cérébrale. En 2018, les équipes



©Sylvie Gory-Fauré

La stimulation électroconvulsive agit sur la neurogenèse. Ainsi, sur cette coupe de cerveau, des neurones néo-formés apparaissent en blanc dans la couche granulaire du gyrus denté de l'hippocampe.

d'Annie Andrieux et de Sylvie Gory-Fauré de l'Institut des neurosciences de Grenoble ont étudié ce phénomène sur un modèle de souris dépressives caractérisées par un déficit de la motivation. Les chercheurs ont montré que l'efficacité de l'électroconvulsivothérapie – un traitement de la dépression sévère par chocs électriques administrés sous anesthésie – pouvait s'expliquer au moins par un aspect : une augmentation de la formation de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe, particulièrement bien intégrés aux réseaux de neurones existants, juste après l'administration des chocs électriques. Comprendre exactement comment l'activité électrique permet de modifier l'activité neuronale pour soulager les symptômes des patients sera décisif pour améliorer ces traitements, mais également pour renforcer l'adhésion des patients à ce genre de techniques si leur efficacité était démontrée sur le long terme, accompagnée d'une psychothérapie.

La psyché au rythme de l'actualité

La crise sanitaire actuelle liée au nouveau coronavirus rassemble tous les ingrédients qui favorisent les maladies psychiatriques : une pathologie infectieuse, de multiples sources

L'e-santé au service de la psychiatrie

Dès le milieu des années 2010, la psychiatrie a vu l'intérêt des smartphones, des ordinateurs et d'Internet pour le diagnostic et une prise en charge au plus proche des besoins spécifiques de chaque patient. De nombreux outils d'e-santé commencent à faire leurs preuves dans diverses pathologies. L'essai clinique européen E-Compared dans la dépression a montré que l'e-thérapie comportementale et cognitive (e-TCC) médiée par les technologies Internet et mobile et associée à des interventions en face à face est aussi efficace que la TCC classique. Le projet PsyCare va quant à lui évaluer une approche similaire dans la schizophrénie, chez des patients âgés de 16 à 35 ans. L'équipe de Philippe Courtet de l'hôpital Lapeyronie à Montpellier évalue emma® (pour *Ecological Mental Momentary Assessment*), une application qu'elle a mise au point pour la prévention des suicides. Selon les premiers retours sur 14 patients, le taux de participation est élevé même si les réponses au questionnaire qui permet de suivre l'évolution du patient chez lui s'étendent au fil du temps. Par ailleurs, la moitié des participants a utilisé les modules de régulation des émotions et 11 sur 14 se sont servis de l'application pour solliciter une aide extérieure pendant une

crise. Ces résultats sont encourageants, mais les chercheurs notent qu'emma® doit évoluer pour mieux répondre aux besoins individuels et être intégrée dans les procédures d'urgence. Une adaptation dont a su faire preuve l'équipe de Karine Chevrel, directrice adjointe de l'unité Épidémiologie clinique et évaluation économique appliquées aux populations vulnérables (Eeve) à Paris. En effet, son application et son site Internet StopBlues, qui préviennent la souffrance psychique et ses conséquences*, se sont enrichis d'un module propre à la Covid-19 dès le début de la pandémie.

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

Philippe Courtet : unité 1061 Inserm/Université de Montpellier, Neuropsychiatrie : recherche épidémiologique et clinique

Karine Chevrel : unité 1123 Inserm/Université Paris-Diderot

✉ A. Kleiboer et al. *Trials*, 3 août 2016 ; doi : 10.1186/s13063-016-1511-1

✉ M. Morgiève et al. *J Med Internet Res*, 9 octobre 2020 ; doi : 10.2196/15741

↓ L'application emma®



©Institut Fondamental de la Santé

Annie Andrieux, Sylvie Gory-Fauré : unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes

✉ C. L. Nord et al. *Neuropsychopharmacol*, 30 avril 2019 ; doi : 10.1038/s41386-019-0401-0

✉ M. T. Holland et al. *Front Psychiatry*, 28 février 2020 ; doi : 10.3389/fpsyg.2020.00055

✉ R. Wurzman et al. *Ann Neural*, 23 mai 2016 ; doi : 10.1002/ana.24689

✉ J. Jonckheere et al. *Brain Stimul*, 15 août 2018 ; doi : 10.1016/j.brs.2018.08.001

de stress, la violence du confinement, et des millions de gens, et donc de profils génétiques, exposés. Un objet d'étude inespéré pour la psychiatrie dont de nombreux scientifiques se sont emparés dès le début de la pandémie. Tempo Covid est un projet qui s'appuie sur la cohorte Tempo de près de 1 200 volontaires, créée il y a plus de dix ans auprès de personnes ayant participé, en 1991, à une étude sur la santé mentale des enfants. Dès le 24 mars, **Maria Melchior**, spécialisée dans l'étude des inégalités sociales en matière de santé mentale, et son équipe de l'institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique à Paris ont régulièrement interrogé les participants au cours du premier confinement général qui a eu lieu sur le territoire français, en profitant d'un avantage certain : les chercheurs étaient en mesure de comparer facilement ces nouvelles données avec celles issues des questionnaires réalisés les années précédentes, c'est-à-dire en conditions normales.

« Nous voulions tester deux hypothèses, explique l'épidémiologiste. D'une part, il fallait déterminer dans quelle mesure le fait d'avoir déjà eu des problèmes de santé mentale avant la crise sanitaire pouvait constituer un facteur de risque pour la manifestation d'un épisode dépressif ou anxieux. Et de fait : la probabilité de développer des symptômes significatifs d'anxiété et de dépression pendant le confinement s'est révélée deux fois plus élevée chez les personnes déjà prédisposées à ce type de troubles »

comme le SRAS et Ebola, avaient été réalisées sur des soignants. On retrouve aujourd'hui en population générale deux sources de stress associées à l'anxiété et à la dépression : l'isolement, et la crainte de contaminer autrui. » Une autre étude menée par **Fabien D'Hondt** et son équipe au Centre national de ressources et de résilience Lille-Paris (CN2R), auprès de 70 000 étudiants durant le premier confinement, dévoile que près de la moitié d'entre eux (43 %) présentaient au moins un trouble psychique, dont un quart indiquait de l'anxiété, du stress, de la détresse, et 11 % des idées suicidaires. Mais l'impact psychiatrique de la pandémie ne se limiterait pas aux personnes connues pour présenter des fragilités psychiques, ni au stress engendré par le confinement et la peur de la maladie. Une vaste étude américaine portant sur plus de 60 000 personnes ayant contracté la Covid-19 montre que ces malades semblent présenter un fort risque de séquelles psychiatriques. En analysant les données de santé recueillies entre 14 et 90 jours après l'infection, les

l'impact de l'épidémie sur les inégalités sociales en matière de santé mentale à partir de ces données.

Autre observation intéressante : parce que la majorité des participants de la cohorte Tempo ont entre 30 et 45 ans et ont des enfants qui vivent au sein de leur foyer, les chercheurs les ont interrogés sur les symptômes manifestés par lesdits enfants. Résultat : 20 % d'entre eux ont montré des signes d'hyperactivité avec déficit de l'attention associés aux difficultés psychologiques et économiques des parents. « Ce sont des phénomènes connus, cependant nous avons pu le mesurer avec précision durant une période très particulière qu'est un confinement, et ces résultats

devront être intégrés dans la prise de décision publique, souligne Maria Melchior. Les retentissements de l'épidémie sur la santé mentale des populations ont été observés partout où nous avons regardé. C'est d'autant plus intéressant que la plupart des études dont nous disposions jusque-là concernant les troubles mentaux liés à des épidémies de maladies infectieuses,

comme le SRAS et Ebola, avaient été réalisées sur des soignants. On retrouve aujourd'hui en population générale deux sources de stress associées à l'anxiété et à la dépression : l'isolement, et la crainte de contaminer autrui. » Une autre étude menée par **Fabien D'Hondt** et son équipe au Centre national de ressources et de résilience Lille-Paris (CN2R), auprès de 70 000 étudiants durant le premier confinement, dévoile que près de la moitié d'entre eux (43 %) présentaient au moins un trouble psychique, dont un quart indiquait de l'anxiété, du stress, de la détresse, et 11 % des idées suicidaires. Mais l'impact psychiatrique de la pandémie ne se limiterait pas aux personnes connues pour présenter des fragilités psychiques, ni au stress engendré par le confinement et la peur de la maladie. Une vaste étude américaine portant sur plus de 60 000 personnes ayant contracté la Covid-19 montre que ces malades semblent présenter un fort risque de séquelles psychiatriques. En analysant les données de santé recueillies entre 14 et 90 jours après l'infection, les



©Valentino Bellini / Hans Lucas via AFP

► Les étudiants étrangers ont été les plus affectés par les conséquences du confinement. Ici, une étudiante d'origine mexicaine, confinée seule dans son studio de 18 m² du Crous, suit un cours en ligne.

chercheurs ont observé chez ces malades sans antécédents psychiatriques un risque accru de développer des troubles anxieux, des insomnies ou une démence, en particulier pour les personnes de plus de 65 ans. À présent, de nombreux collectifs universitaires de psychiatres s'inquiètent de l'impact réel de la crise sanitaire sur la santé mentale de la population et de la capacité du système de soins français à l'absorber. Plus que jamais, la feuille de route pour la santé mentale et la psychiatrie établie fin 2018 par le ministère de la Santé prend tout son sens. Pour rappel, elle a pour objectifs de promouvoir le bien-être mental, prévenir et repérer précocement la souffrance psychique, et prévenir le suicide ; de garantir des parcours de soins coordonnés et soutenus par une offre en psychiatrie accessible, diversifiée et de qualité ; et d'améliorer les conditions de vie et d'inclusion sociale et la citoyenneté des personnes en situation de handicap psychique. Tout un programme, à l'aune d'une épidémie infectieuse qui pourrait devenir une pandémie psychiatrique. ■

Maria Melchior : unité 1136 Inserm/Sorbonne Université

Fabien D'Hondt : unité 1172 Inserm/Université de Lille/CHRU de Lille, Lille Neuroscience et cognition

► M. Wathelet et al. *JAMA Netw Open*, 23 octobre 2020 ; doi : 10.1001/2020.25591

► M. Taquet et al. *Lancet Psychiatry*, 9 novembre 2020 ; doi : 10.1016/S2215-0366(20)30462-4

INFECTIONNISTE

LE SARS-COV-2 SOUS LES MICROSCOPES

Lorsque l'épidémie de Covid-19 s'intensifie en France en mars 2020, les chercheurs de l'équipe Interféron et restriction antivirale, à l'Institut de recherche en infectiologie de Montpellier (IRIM), n'hésitent pas longtemps à se lancer dans l'étude du SARS-CoV-2, le virus qui en est responsable.

« Nous n'étions pas spécialistes des coronavirus, certes, mais nous sommes virologistes et très peu d'équipes travaillaient alors sur les coronavirus en France, raconte Caroline Goujon, responsable de l'équipe. On ne pouvait pas rester les bras croisés ! Ça a été une évidence : nous aussi, nous devions participer à l'effort de recherche mondial. » Au moment du confinement, tous les autres projets ont dû être subitement arrêtés, mais une partie de l'équipe a continué à venir au laboratoire afin de se consacrer à plein temps à l'étude du SARS-CoV-2. Le laboratoire a un avantage : Olivier Moncorgé, le chercheur ayant participé à sa création aux côtés de la scientifique en 2015, est spécialiste de la grippe. Or les virus grippaux partagent au moins un point commun avec le virus SARS-CoV-2 : ils s'attaquent aux cellules du système respiratoire et certaines techniques d'étude sont semblables. Autre atout : un de leurs collègues avait déjà pris contact avec l'institut Pasteur et demandé un échantillon du nouveau coronavirus. Le Centre d'études des maladies infectieuses et pharmacologie anti-infectieuse (Cemipai), une plateforme située dans le bâtiment de l'IRIM et permettant d'étudier les pathogènes de classe 3, comme le SARS-CoV-2, s'est aussi réorganisée rapidement pour dédier un de ses modules au nouveau virus. Mi-mars, tout est prêt. Les chercheurs de l'équipe ne sont que quatre à être autorisés dans les locaux mais ils s'organisent : quand les uns dévorent la bibliographie, les autres développent des outils moléculaires ou mettent au point des modèles cellulaires. Six mois plus tard, où en sont-ils ? Visite de ce laboratoire en plein mouvement, alors que les recherches habituelles ont repris leur cours et y côtoient de nouveaux projets centrés sur le SARS-CoV-2.





Certains chercheurs de l'équipe se dédient désormais presque entièrement au SARS-CoV-2. Depuis mars ils ont testé les effets sur le virus de plus de 70 molécules candidates et de près de 300 extraits naturels issus de champignons pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. Ils étudient aussi l'impact des interférons : ces protéines, au cœur des recherches du laboratoire depuis sa naissance, sont naturellement produites par les cellules lorsqu'elles sont infectées, leur conférant à elles-mêmes et aux cellules voisines un état « antiviral » qui vise à empêcher le virus de se répliquer.



L'Institut de recherche en infectiologie de Montpellier (IRIM) accueille 13 équipes, dont celle baptisée Interféron et restriction antivirale, créée il y a cinq ans grâce au programme ATIP-Avenir. Celui-ci permet chaque année à de jeunes chercheurs de monter leur propre équipe de recherche. Dirigée par Caroline Goujon (devant au centre), l'équipe compte neuf membres travaillant sur les virus de la grippe, du sida et désormais du SARS-CoV-2.

REPORTAGE

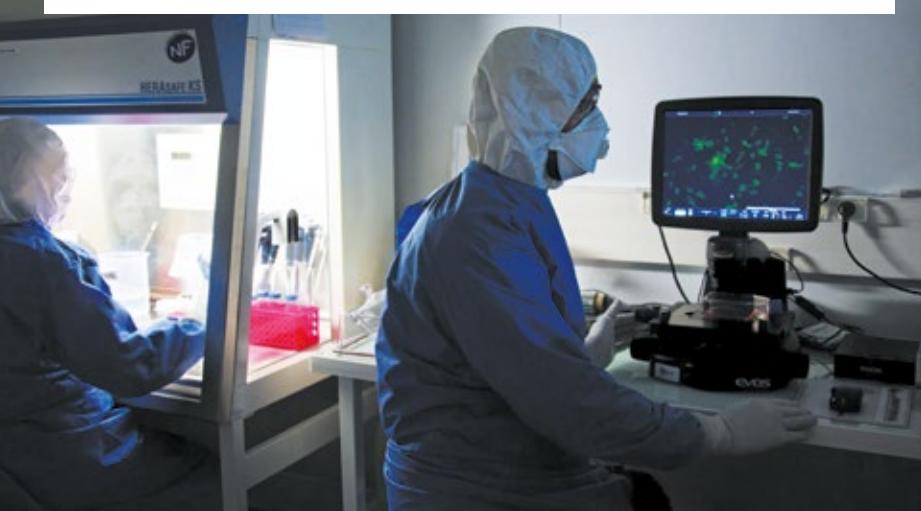


Une combinaison intégrale complétée par une casaque, une charlotte, une capuche, trois paires de gants, des surchaussures, un masque FFP3, des lunettes de protection : ces équipements de protection individuelle sont indispensables mais diminuent le confort, alors que les chercheurs passent de longues heures à travailler dans le laboratoire hermétique.

Pour étudier les mécanismes de propagation du virus SARS-CoV-2, Olivier Moncorgé est en train d'observer des cellules humaines dites primaires, qui ont l'avantage d'être les vraies cibles du virus, mais également des lignées cellulaires immortalisées, plus faciles à manipuler et qui peuvent proliférer indéfiniment *in vitro*. Celles-ci ont été infectées avec le virus SARS-CoV-2 génétiquement modifié pour exprimer la protéine fluorescente mNeon green.



Les chercheurs étudient le SARS-CoV-2 au Cemipaï. Ce laboratoire, dépendant du CNRS et de l'université de Montpellier, leur permet de mener des recherches dans des conditions de sécurité microbiologique plus poussées encore que dans leur laboratoire habituel – on parle de laboratoire P3 +, pour pathogène de classe 3. Olivier Moncorgé s'apprête à rentrer dans le module dédié au nouveau coronavirus. Plus on avance dans le laboratoire, plus la pression diminue, afin qu'aucun flux d'air potentiellement contaminé ne puisse s'en échapper.



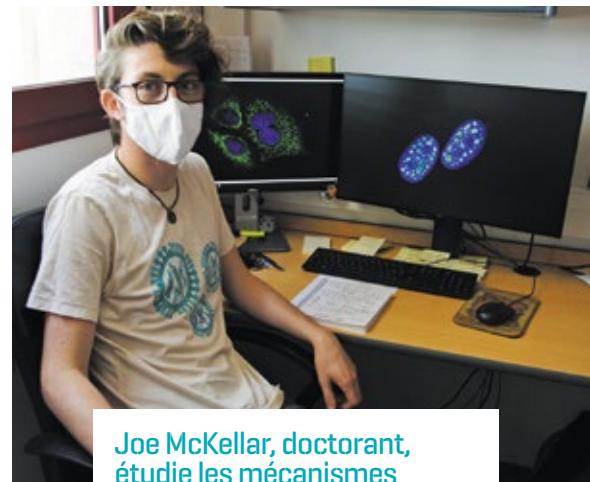
Les taches vertes sont autant de cellules infectées par le virus génétiquement modifié. La fluorescence permet aux scientifiques de suivre en direct sa réplication : le virus infecte une cellule, dont il détourne la machinerie cellulaire afin de produire des virions, des particules contenant le génome viral et qui pourront infecter de nouvelles cellules. Plus l'écran s'emplit de vert, plus le virus a infecté de cellules.



Les formes rondes et plus claires observées à l'écran sont des cellules dont la membrane est détruite par le virus, dites « cellules lysées ». Dans le cas du virus de la grippe ou du SARS-CoV-2, ces taches peuvent être visibles à l'œil nu : on les appelle des plages de lyse. Afin de déterminer la concentration en virus infectieux d'un échantillon, les chercheurs doivent alors procéder au titrage viral, déterminé par le comptage de ces plages de lyse.

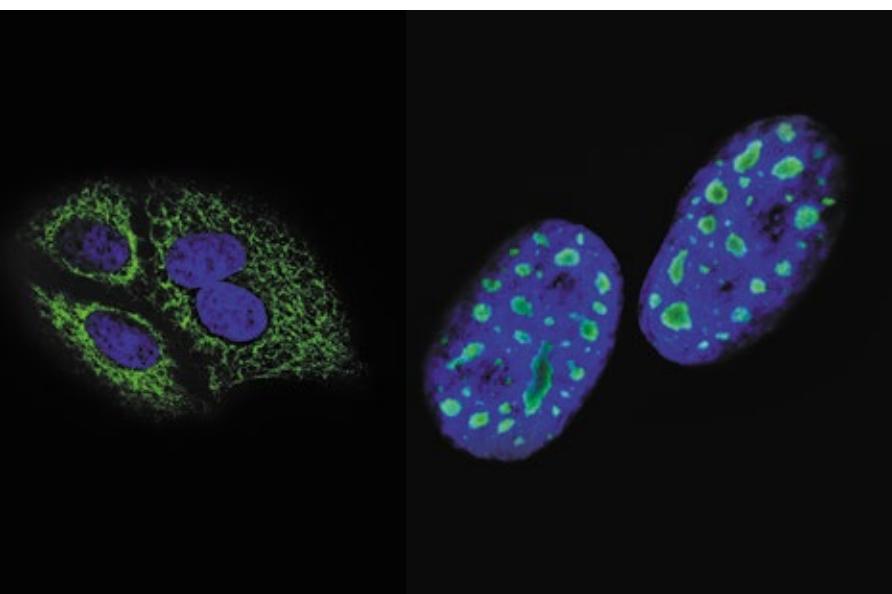


Sur cette plaque, les puits contiennent des cellules qui ont été mises en contact avec différents composés pour tester leur éventuelle activité antivirale. Une fois infectées, les cellules vont être lysées par le virus sauf si un composé les protège de l'infection. S'il reste des cellules en fin d'infection, elles seront colorées en violet, tandis qu'un puits contenant des cellules mortes sera translucide. Ce test est un moyen simple et rapide d'identifier une activité antivirale contre le virus SARS-CoV-2.



Joe McKellar, doctorant, étudie les mécanismes d'action de la protéine antivirale MX1. Cette enzyme joue un rôle important pour inhiber la réplication virale. Les protéines de la famille MX (MX1 et MX2) sont capables d'inhiber de nombreux virus, comme celui de la grippe A ou encore celui de l'immunodéficience acquise, responsable du sida.

Les zones bleues correspondent aux noyaux des cellules, ici d'origine humaine. Les zones vertes signifient la présence de protéines MX1. Chez l'Homme, cette protéine est exclue du noyau (à gauche) alors que chez la souris, elle est, par contre, localisée dans le noyau (à droite). Pour autant, ces protéines MX1 à localisation différente sont toutes les deux capables de bloquer le virus de la grippe. L'étude de la localisation de ces protéines aide à mieux comprendre les mécanismes se mettant en place quand la cellule se défend contre un virus.



DIOPENX

Régénérer le pancréas pour traiter le diabète de type 1

À peine créée, la spin-off de l'Inserm DiogenX lève 4,5 millions d'euros. Le signe d'une grande confiance dans la jeune entreprise qui développe un traitement novateur pour les patients atteints de diabète de type 1.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui touche plus de 40 millions de personnes dans le monde. Chez ces malades, les cellules pancréatiques bêta qui produisent l'insuline, l'hormone en charge de réduire la glycémie (soit le taux de sucre dans le sang), sont en grande partie détruites par l'organisme lui-même. Aujourd'hui, le seul traitement disponible consiste en des injections d'insuline régulières. Or, le bon dosage de cette substance est délicat à réaliser car il est fonction de la glycémie, qui varie elle-même selon de très nombreux facteurs (morphologie du patient, état de santé, alimentation, activité physique, moment de la journée, température extérieure...). Les déséquilibres glycémiques – à savoir les hyperglycémies et les hypoglycémies – sont donc courants avec ce traitement qui est, de plus, très contraignant en raison des multiples injections quotidiennes nécessaires.

Mais DiogenX, spin-off de l'Inserm créée fin 2019, ambitionne de proposer une nouvelle solution capable d'améliorer la qualité de vie des patients diabétiques de manière significative. Son projet de traitement consiste à régénérer les cellules bêta grâce à une nouvelle molécule qui donnerait lieu à des injections hebdoma-



©Inserm/François Béjart

diaries, voire mensuelles. Le traitement permettrait de réactiver la fonction du pancréas, qui serait de nouveau capable de gérer correctement la glycémie. Une piste prometteuse, ce que reflète l'importante levée de fonds réalisée cette année auprès d'Advent France Biotechnology, de Boehringer Ingelheim Venture Fund et de JDRFT1D Fund. Cette aventure entrepreneuriale bien engagée a pour origine les travaux conduits par **Patrick Collombat**, directeur de recherche Inserm, responsable de l'équipe Génétique du diabète à l'Institut de biologie Valrose à Nice et l'un des trois cofondateurs de DiogenX.

De la conversion cellulaire...

Patrick Collombat et le diabète, c'est une longue histoire. En 1999, après avoir terminé son cursus à l'université Paul-Sabatier à Toulouse, le jeune diplômé en biologie part faire sa thèse en Allemagne. « *D'habitude, on part à l'étranger après sa thèse. Là, j'ai eu l'opportunité d'intégrer bien avant l'institut Max-Planck pour y conduire des recherches sur la perte d'un gène impliqué dans la fonction cérébrale* », raconte le chercheur. Mais à peine ses travaux débutés, son parcours prend une direction inattendue. « *Cela faisait deux ans que je menais des recherches sur l'implication du gène ARX dans le développement cérébral, quand une équipe japonaise a publié sur le même sujet. J'étais dépité, se souvient-il. Toutefois, les*

chercheurs n'avaient étudié que l'impact du gène sur le cerveau, et mes premiers travaux mettaient également en lumière des effets sur le développement du pancréas. Je me suis donc concentré sur cet organe et l'une des maladies qui lui sont associées : le diabète. »

De cette malheureuse déconvenue scientifique naîtra une vocation. À partir du début des années 2000, Patrick Collombat se consacre exclusivement au pancréas, siège de la production de plusieurs hormones – dont l'insuline, qui permet de faire baisser la glycémie grâce aux cellules bêta, et le glucagon, qui l'augmente, grâce aux cellules alpha. Ses recherches l'amènent à s'intéresser au gène Pax4, qui aurait la capacité de transformer les cellules alpha en cellules bêta. Son post-doctorat terminé en 2009, il rejoint l'Inserm et crée une équipe de recherche à l'Institut de biologie Valrose. Cette même année, le chercheur et son équipe parviennent à démontrer la possibilité de la conversion des cellules alpha en bêta via une mutation du gène Pax4 sur des modèles murins. La modification génétique de l'être humain étant évidemment proscrite, des équipes internationales, académiques et privées, se joignent au projet entre 2010 et 2016 en quête d'une molécule capable de mimer les effets de la mutation du gène sur les cellules pancréatiques. Un neurotransmetteur dénommé GABA est identifié. Fin 2016, les chercheurs de l'Institut de

biologie Valrose montrent que le GABA mime les effets de la mutation de Pax4 chez l'animal et sur des tissus humains. Sous brevet Inserm, CNRS et université Nice Sophia Antipolis, la molécule est actuellement évaluée au sein d'un essai clinique conduit par une firme pharmaceutique.

... à la régénération du pancréas

Loin de se contenter de ce succès, Patrick Collombat poursuit ses recherches. En 2018, il découvre une nouvelle molécule qui induit la prolifération de cellules bêta de manière beaucoup plus efficace que GABA, et qui ne passe pas par la conversion de cellules alpha. Nous n'en saurons pas plus, secret industriel oblige ! Cette découverte donne lieu au dépôt d'un nouveau brevet par les organismes tuteurs de l'unité. Sous l'impulsion de Jean-Pascal Tranié, serial entrepreneur qui s'intéresse à ces travaux et est en relation avec lui depuis 2017, Patrick Collombat se décide à participer à la création d'une entreprise. Fin 2019, DiogenX émerge sous l'impulsion du chercheur, qui en devient le conseiller scientifique, ainsi que de Jean-Pascal Tranié et de Benjamin Charles. Ce dernier est nommé directeur général de la société. En 2015, il avait déjà fondé

une autre spin-off de l'Inserm, ImCheck Therapeutics*, spécialisée dans les innovations en matière de modulation de la réponse immunitaire.

« *Inserm Transfert* nous a aidé pour mieux définir notre projet et bien déterminer nos objectifs », commente Patrick Collombat. Le dossier s'avère solide au vu de la réaction des investisseurs. Benjamin Charles confirme : « *La levée de fonds finalisée en juin dernier s'élève à 4,5 millions d'euros. Dès le mois de février, Advent France Biotechnology, l'un des investisseurs, a fait une avance de 700 000 euros. Une belle preuve de confiance alors que l'accord de licence d'exploitation n'a été finalisé qu'en mai et la collaboration avec le laboratoire de Patrick qu'en juin.* » Cette enveloppe finance les travaux de développement de la molécule sur laquelle travaillent une salariée et six consultants spécialisés : trois en physiologie du diabète, un en sécurité et pharmacocinétique, et deux sur les modalités et le développement des protéines. « *Nous souhaitons sélectionner la molécule candidate fin 2021 et initier les premiers essais cliniques en 2024* », indique le président, avant de souligner que « *l'objectif de DiogenX est de démontrer l'efficacité de notre approche chez l'Homme dans la continuité de la mission de l'Inserm* :

améliorer la santé humaine. » Si la molécule tient ses promesses, la mise sur le marché de ce traitement novateur de régénération des cellules pancréatiques bêta pourrait intervenir en 2030 et bouleverser la vie de millions de patients diabétiques de type 1.

Pascal Nguyen

* voir *S&S* n° 38, Entreprendre « ImCheck Therapeutics. Les anticorps qui valaient des millions », p. 40-41

****Neurotransmetteur.** Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone

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

Patrick Collombat : unité 1091 Inserm/CNRS/Université Nice Sophia Antipolis

RETOUR SUR...

TargEDys valide son probiotique

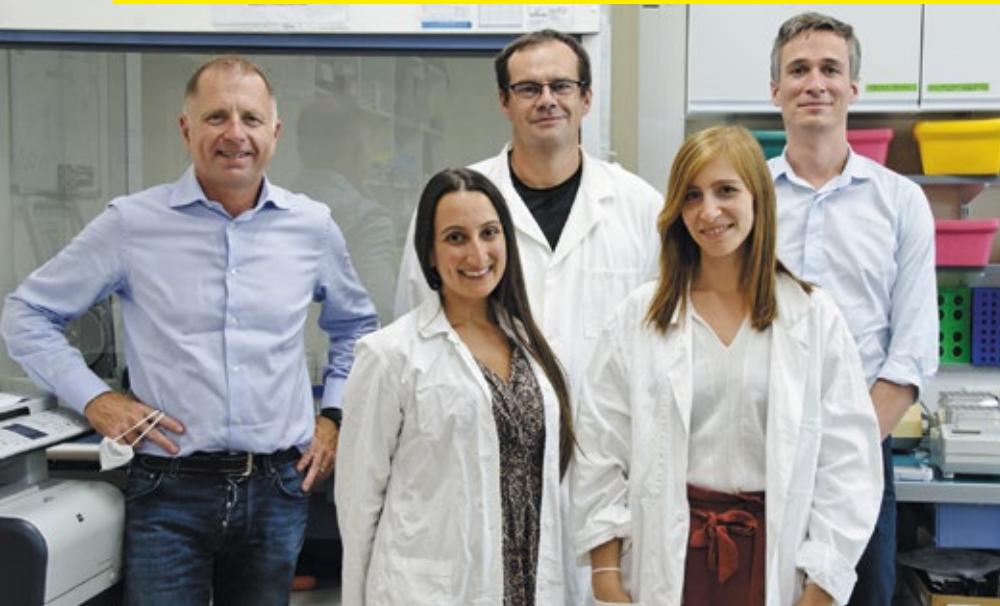
En 2016*, nous avions rencontré les deux chercheurs fondateurs de la spin-off TargEDys, Pierre Déchelotte et Sergueï Fetissov. Ils venaient de lever 5,8 millions d'euros pour mener les essais cliniques de deux produits intervenant sur le microbiote: l'un pour modérer l'appétit des personnes en surpoids, l'autre pour rebooster celui de personnes anorexiques ou cachectiques**. En février 2020, l'entreprise a annoncé la réussite de son étude clinique confirmant l'efficacité de l'entérobactérie *Hafnia alvei* HA4597, composant de son probiotique EnteroSatys, dans la perte de poids. L'entreprise poursuit par ailleurs le développement de son autre produit destiné à stimuler l'appétit.

* voir *S&S* n° 32, Entreprendre « Troubles alimentaires. Des bactéries pour réguler notre appétit », p. 40-41

****Cachexie.** Affaiblissement profond de l'organisme lié à une dénutrition très importante

Pierre Déchelotte: unité 1073 Inserm/Université de Rouen, Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau

Sergueï Fetissov: unité 1239 Inserm/Université de Rouen, Différenciation et communication neuronale et neuroendocrine



©Inserm/François Guéret

Défiance vaccinale Une situation catastrophique ?

Y aurait-il comme une phobie nationale des piqûres ? La France a souvent été décrite comme une « championne » de la défiance vaccinale. Quelles raisons la feraient participer à cette étrange compétition ? Certains invoquent la composition des vaccins. Substances actives et adjuvants font pourtant l'objet en France d'une pharmacovigilance constante, et leurs effets indésirables graves sont extrêmement rares. Ces vaccins, quant à eux, préviennent l'irruption de maladies très invalidantes voire mortelles. De quoi cette « défiance » est-elle donc le nom ? D'un refus massif ? D'une inquiétude généralisée ? D'une peur partagée ? Selon le Littré : « La méfiance fait qu'on ne se fie pas du tout ; la défiance fait qu'on ne se fie qu'avec précaution. » Dans la patrie de Descartes, peut-on lever les controverses en démontrant l'innocuité établie des vaccins et leurs bénéfices pour la santé ? Trois experts de la santé et des décisions publiques interrogent le niveau de défiance vaccinale au regard des stratégies d'action publique menées pour répondre à la diffusion de rumeurs et de contre-vérités.

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

Jocelyn Raude

sociologue, enseignant-chercheur en psychologie sociale à l'École des hautes études en santé publique (EHESP) à Rennes



© Nathanaël Mergui

NON

La France est l'un des pays où la défiance vaccinale a émergé le plus tard :

jusqu'en 2010, la vaccination est surtout considérée comme une fierté nationale, développée par Pasteur puis utilisée dans le monde comme instrument d'influence culturelle et politique. En 1998, quand une étude britannique frauduleuse prétend démontrer un lien entre autisme et vaccin contre la rougeole, la confiance reste stable en France : moins de 10 % de la population exprime des réticences vis-à-vis des vaccins. Mais en 2010, après l'échec de la campagne de vaccination contre la grippe A (H1N1), on recense près de 40 % de vaccino-sceptiques ! Et désormais, le tiers des plus de 65 ans habituellement vaccinés contre la grippe saisonnière y renonce. Ce retourment a lieu à la faveur d'une réflexion légitime sur les conflits d'intérêts dans les décisions médicales, récupérée par des réseaux conspirationnistes en expansion qui font des vaccins un pilier de leur rhétorique. Des experts hétérodoxes, invités dans les médias, favorisent par ailleurs l'émergence d'un marché cognitif à la gloire des médecines alternatives.

Les personnes les plus défiantes, généralement plus diplômées que la moyenne, survalorisent les risques d'effets indésirables. Cette crise de confiance intervient à un moment où la mémoire des maladies se délite : la plupart d'entre nous n'a jamais vu de cas de poliomyélite ! Comment réagir ? Les informations inquiétantes sont les plus diffusées, et toute controverse, même infondée, suscite des réactions passionnées. Mais en 2016, la Conférence nationale sur la vaccination met à plat tous les enjeux. L'État rend obligatoire onze vaccins pédiatriques en 2018 - ce qui apaise le débat. Aujourd'hui, même si la France reste l'un des pays les plus défiant d'Europe, moins de 20 % des Français expriment des opinions critiques. L'État accompagne ce mouvement en douceur, et tente en particulier de déminer à la source la propagation des fausses informations.



**NON
MAIS...**

Ne confondons pas ceux qui refusent tout vaccin et ceux qui hésitent : les leviers d'action publique ne sont pas les mêmes dans les deux cas. La majorité de la population défiant est hésitante. C'est le cas par exemple des parents inquiets pour leurs enfants mais prêts à entendre des arguments scientifiques. L'extension de l'obligation vaccinale à onze vaccins pédiatriques en a finalement rassuré beaucoup. De même, certains citoyens ont des questions légitimes sur l'innocuité des vaccins. Par exemple, le développement accéléré d'un vaccin contre la Covid-19 implique-t-il une baisse de la sécurité sanitaire ? Sur ce point, l'arrêt d'essais récents montre bien que la précaution prévaut : les comités de protection des données et des personnes y veillent. Ce système fonctionne, et ils peuvent l'entendre. D'autres, en revanche, ont des certitudes bien plus ancrées. **Ces « francs refuseurs » rejettent ce qui, pour eux, constitue le système : le gouvernement, la science, les vaccins...** Or, selon les vaccins en question, l'impact de ce rejet n'est pas le même car l'immunité de population nécessaire diffère. Pour prévenir une épidémie de rougeole, par exemple, une couverture supérieure à 85 % de la population est absolument nécessaire. Les opposants les plus fermes la mettent en danger, même si la France n'a pas connu, contrairement au Royaume-Uni, de rejet massif du vaccin contre la rougeole. Que faire ? Dans l'ensemble, on peut renforcer la formation des médecins en matière de prévention, et veiller à éviter tout conflit d'intérêt. Mais en outre, je pense qu'une étude psychologique fine des motivations et des valeurs des usagers les plus critiques permettrait d'identifier le meilleur mode d'intervention publique. Il faut en tout cas cesser de croire que la science s'impose d'elle-même !

NON

La « défiance vaccinale » est une nébuleuse complexe formée d'une minorité d'anti-vaccins « virulents », de citoyens rationnels et vigilants, et d'autres prêts à recueillir les rumeurs véhiculées par les réseaux sociaux. On peut distinguer trois types de controverses. L'étude britannique frauduleuse de 1998, d'abord, invoquant un lien entre vaccin ROR et autisme, est un élément essentiel de la défiance actuelle en France. Perceptible dès 2009, elle est à l'origine d'une couverture vaccinale insuffisante contre la rougeole et donc de flambées épidémiques. La question ensuite, toujours en 1998, d'un lien entre hépatite B et sclérose en plaques a connu un sort différent : il s'agissait d'un combat raisonnable, et ces inquiétudes proprement françaises ont pu être levées par la science depuis, plusieurs études ayant démontré l'absence de lien. La politique de vaccination systématique contre l'hépatite B au collège avait alors été suspendue par le ministre de la Santé au nom du principe de précaution, dans le contexte de la vache folle et de l'affaire du sang contaminé, déplaçant ainsi la question de la scène publique au cabinet privé du médecin. Enfin, la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus humain (HPV) représente, pour de nombreux parents, un vaccin peu utile car lié à une infection sexuellement transmissible lointaine. La recommandation récente de vacciner aussi les garçons a réorienté ce débat vers une question plus éthique : le partage du fardeau de l'infection ainsi qu'une protection étendue aux hommes contre les autres cancers HPV. La défiance vaccinale se pacifierait-elle ? **Les onze vaccins pédiatriques obligatoires n'ont pas eu l'opposition massive qu'ils laissaient craindre.** Une communication accrue sur la science et la gouvernance de la santé, notamment par les sites pédagogiques d'agences sanitaires ou d'autorités publiques indépendantes, a également aidé à susciter ce frémissement de confiance dans la vaccination.

FINANCEMENT DE LA RECHERCHE

La loi de programmation de la recherche va-t-elle réarmer la recherche française ?

Investir massivement dans la recherche publique, consolider les moyens de l'Agence nationale de la recherche et revaloriser les carrières scientifiques : voilà quelques axes phares de la nouvelle loi de programmation de la recherche (LPR) pour 2021-2030. Parce qu'ils correspondent à des préoccupations centrales de l'Inserm, Gilles Bloch, président-directeur général, détaille ce que l'Institut peut en attendre.

La LPR a été adoptée par les députés et les sénateurs au mois de novembre. Faut-il se réjouir de cette loi ?

Gilles Bloch : Absolument. Cette loi témoigne d'une volonté claire d'investir dans la recherche française, un vœu formulé depuis plusieurs dizaines d'années dans le monde de l'enseignement supérieur et de la recherche, et qui n'avait encore jamais donné lieu à une programmation budgétaire aussi ambitieuse. La crise sanitaire actuelle a réaffirmé la nécessité de disposer d'instances de recherche compétentes, réactives et à la pointe. Il est bon que la LPR, planifiée avec soin, ait pour ambition de répondre aux demandes formulées par nos communautés : redonner plus de moyens, de visibilité et surtout de temps à la recherche. La France a tenu pendant des années un rang scientifique élevé malgré des investissements modérés. Or, pour produire continuellement une science de haut niveau en lien avec les enjeux actuels, il n'y a d'autre choix que

de se mobiliser en permanence. La volonté d'injecter 25 milliards d'euros dans la recherche durant les dix prochaines années est une source certaine d'optimisme pour nos communautés scientifiques, en particulier pour les chercheurs, mais aussi pour les industriels, et les étudiants intéressés par la recherche.

Quel rôle compte tenir l'Inserm dans ce plan ambitieux ?

G. B. : L'Institut a des attentes élevées et, à ce titre, sera au rendez-vous des réformes impulsées par la LPR. Impliqué dans l'élaboration du projet de loi, dès la phase de concertation, l'Inserm a vu la quasi-totalité de ses propositions retenues, ce dont nous pouvons nous réjouir. L'accent a été mis, en particulier, sur la hausse des rémunérations en début de carrière, des crédits de base des laboratoires ainsi que du budget de l'Agence nationale de la recherche (ANR), sur le relèvement du taux de sélection ANR à 30 % – c'est-à-dire le double de celui observé aujourd'hui –, et sur l'augmentation de financements pour les doctorats. Nous comptons également montrer l'importance stratégique de soutenir sur le long terme le financement des

© Inserm/François Guéret



Gilles Bloch
président-directeur général
de l'Inserm

grandes infrastructures de recherche en biologie de santé, comme les plateformes technologiques et les cohortes.

Quel renouveau pour la recherche en santé ?

G. B. : Dans certains domaines qui sont au cœur des attentes de nos concitoyens, comme la lutte contre les cancers ou l'antibiorésistance, la santé mentale ou encore les maladies rares, les percées scientifiques exigent des financements importants et soutenus sur de nombreuses années. Les grands plans nationaux au service de la santé publique sont efficaces quand ils sont ambitieux. Nous espérons que la LPR sera ainsi l'occasion de dynamiser la création et le financement de programmes prioritaires de recherche, et de simplifier le financement des

plans nationaux. Cette loi constitue une opportunité historique que nous souhaitons mettre à profit au mieux pour notre recherche et pour le quotidien de travail de celles et ceux qui la font.

Propos recueillis par Marie Simon

COMITÉ D'ÉTHIQUE

Journée annuelle



Le comité d'éthique de l'Inserm a organisé, le 25 novembre dernier à l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris, sa journée annuelle sur le thème de l'innovation en santé. Les prix exorbitants des nouveaux traitements mettent en péril la solidarité et l'accès

aux soins. Comment un organisme de recherche tel que le nôtre peut-il encourager l'innovation en santé au meilleur ratio bénéfice/coût ? Prévention (alimentation, inégalités sociales, vaccination...), repositionnement de médicaments, innovation frugale... Cette journée a été l'occasion de découvrir les premières pistes explorées par le groupe Éthique de l'innovation en santé du comité. La journée a été retransmise en direct sur la chaîne youtube de l'Inserm.

Découvrir les travaux du comité d'éthique : inserm.fr

Covid-19

Participez à la recherche

Initialement, GrippeNet.fr est un projet de recherche sur la grippe mis en place par l'Inserm, Sorbonne Université et Santé publique France. Il permet de compléter les données des systèmes de surveillance traditionnels de la grippe issues des cabinets de médecins libéraux et des hôpitaux, avec celles collectées directement auprès de la population. Depuis mars 2020, des adaptations ont été mises en place afin de suivre également l'épidémie de Covid-19. Pour devenir acteur de la surveillance de la grippe et de la Covid-19, pas besoin d'être malade : 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

The screenshot shows the GrippeNet.fr/CovidNet.fr website. At the top, there's a header with the project name and logos for Inserm, Sorbonne Université, and Santé publique France. Below the header, there's a section titled "Le 10e saison de GrippeNet.fr/CovidNet.fr est lancée !". It includes a short video testimonial from Michel Pohl, the director of Inserm. The main part of the page is a registration form with fields for "Nom d'utilisateur" and "Mot de passe". There are also sections for "Inscrivez-vous" and "Abonnez-vous". Logos for Inserm, Sorbonne Université, and Santé publique France are at the bottom, along with a note about the partnership with Loria.

Vient de paraître

Mise au point : épidémiologie des maladies infectieuses émergentes



L'Inserm publie un guide faisant la mise au point scientifique sur l'épidémiologie des maladies infectieuses émergentes. Le livret décrit de façon didactique les techniques utilisées pour identifier le nombre de cas (tests de dépistage), estimer la transmissibilité d'un virus (taux de reproduction de base R_0), mesurer la sévérité d'une maladie et, enfin, classer la dangerosité d'une épidémie.

Télécharger le guide :

inserm.fr/informations-en-sante/rapports-thematiques

NEWSLETTER

TheMeta-News

EN
BREF



L'Inserm offre à ses personnels leur abonnement à TheMeta-News, une newsletter destinée aux chercheurs qui résume l'actualité de la profession en trois minutes chrono. Le pôle information scientifique et technique (IST) de l'Institut a suivi ce projet de sa conception à son lancement. Ainsi, pour Michel Pohl, son directeur, « *TheMetaNews est une mine d'informations utiles aux jeunes chercheurs comme aux plus confirmés, à l'écriture fraîche et au ton parfois décalé.* »

Pour s'abonner :

abonnement-mag@inserm.fr

Magazine

Reabonnez-vous !

Pour continuer à recevoir gratuitement le magazine de l'Inserm, pensez à nous faire parvenir par mail vos nom, prénom et coordonnées postales ou, à défaut d'adresse mail, demandez à un proche de le faire pour vous. Une plateforme en ligne vous permettra bientôt de gérer vous-même votre abonnement : changer d'adresse, suspendre temporairement l'envoi du magazine papier, recevoir une notification quand un nouveau numéro est mis en ligne, se désabonner... Autant de possibilités de personnaliser votre abonnement et de l'adapter à votre rythme de vie ! Pour se réabonner :

abonnement-mag@inserm.fr

Rubrique réalisée par
Marie-Charlotte Ferran

LIVRE

LA MAGIE DE LA CONCENTRATION



2020, Odile Jacob, 352 p.,
21,90 €

Neurobiologiste et directeur de recherche Inserm, Jean-Philippe Lachaux publie chez Odile Jacob un livre initiatique intitulé *La magie de la concentration*. Entretien avec l'auteur de ce guide ludique et pratique, destiné aux grands comme aux petits, pour apprendre à mieux maîtriser son attention dans un monde où elle est constamment sollicitée.



Vous avez déjà publié plusieurs ouvrages pour apprendre à être plus attentif, et êtes à l'origine du programme éducatif Atole (Attentif à l'école). Comment est né ce nouvel ouvrage ?

Jean-Philippe Lachaux : Mon travail de chercheur consiste à étudier les mécanismes fondamentaux de l'attention et de la concentration. L'application de ces recherches est d'introduire de nouvelles pratiques pour aider les gens à mieux maîtriser leur attention. C'est ainsi qu'à la demande d'enseignants sont nés le projet Atole en 2015 puis *Les petites bulles de l'attention*, pour expliquer aux enfants comment fonctionnent ces mécanismes cognitifs. Ce nouveau livre propose un parcours ludique pour apprendre, à la maison, en famille, à se concentrer.

Justement, quelle méthode proposez-vous pour apprendre ?

J.-P. L. : Le livre se compose de quatre chapitres qui mettent en scène un dialogue entre un chercheur et un petit garçon. Le scientifique explique tout d'abord à Anatole comment sélectionner les choses vers lesquelles il doit porter son attention, autour de lui et en lui. On ne peut pas demander à quelqu'un d'être attentif si on ne lui dit pas à quoi ! Si l'on doit étudier un petit pois par exemple, s'intéresse-t-on à sa forme, à sa couleur, à sa texture, à sa température ? Quand on a défini la cible de son attention, il s'agit, dans le deuxième chapitre, de comprendre qu'il ne suffit pas d'être attentif pour être concentré, mais qu'il faut également une intention bien précise et une manière d'interagir avec l'objet de son attention. Le chapitre suivant aborde la question de l'équilibre attentionnel, ou comment maintenir son attention malgré les distractions, en aidant le cerveau à trier ce qui est important. La dernière partie enfin, apprend à décomposer les objectifs complexes de la vie en une série de petites tâches simples. C'est presque philosophique, mais surtout très pratique !

Aider notre cerveau à faire le tri, en quoi est-ce si important ?

J.-P. L. : Nous sommes aujourd'hui constamment tiraillés, dérangés, sollicités : l'attention se vaporise et nous avons peu d'opportunités de rester attentif pleinement

et longtemps. Chez l'adulte, cela se traduit par la surcharge mentale et l'insatisfaction. Chez l'enfant, l'attention étant la condition de base de l'apprentissage, la distraction peut ralentir les progrès de manière significative. De plus, faire attention à ce que l'on fait décuple le plaisir que l'on en retire. Être capable de porter une attention véritable à son environnement change le rapport à la vie. Perdre cette capacité, c'est tout perdre.

Et quel rôle peuvent jouer les neurosciences face à cette crise de l'attention ?

J.-P. L. : C'est la responsabilité de la communauté des neurosciences cognitives de tirer la sonnette d'alarme. Pour que chacun réapprenne à être attentif, mais aussi pour que l'on s'interroge sur qui décide de ce vers quoi nous portons notre intérêt, sur les sources de sur-sollicitation de nos ressources mentales. Et, à titre personnel, si faire de la recherche est très excitant intellectuellement, contribuer à l'éducation à l'attention m'apparaît tout à fait essentiel aujourd'hui, et sera une source de fierté à la fin de ma carrière. La dimension sociétale du travail des chercheurs est importante et notre système de recherche nous permet d'avoir cette liberté et cet engagement.

Propos recueillis par Alexandra Foissac

CONFÉRENCES CITOYENNES EN LIGNE

SANTÉ EN QUESTIONS

Depuis 2012, l'Inserm, Universcience et les acteurs régionaux de la culture scientifique et technique vous invitent à participer à des moments d'échanges entre la société civile, des médecins, des sociologues et des chercheurs. Ces conférences sont filmées et mises en ligne sur le site web de la Cité des sciences. Cette période de crise sanitaire est l'occasion de retrouver les conférences de l'année 2020 sur des thèmes variés et passionnnants : Le cerveau, fabrique de nos émotions ; Exposition aux écrans : un danger pour nos yeux ? ; Le cœur des femmes et des hommes, quelles différences ? ; et la dernière en date : Changement climatique : quel impact sur la diffusion des maladies infectieuses ? proposée par Éric d'Ortenzio, médecin épidémiologiste à l'Inserm (unité 1137) et coordinateur du programme REACTing.



© Inserm/Fredérique Koulakoff

Cité des sciences et de l'industrie, Paris 19^e

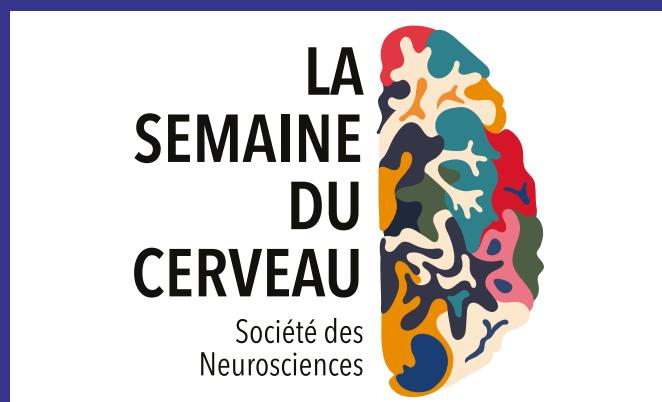
À retrouver en direct sur :

> cite-sciences.fr

ÉVÈNEMENT

LA SEMAINE DU CERVEAU

L'Inserm est une fois encore partenaire de la Semaine du cerveau, coordonnée en France par la Société des neurosciences, qui aura lieu du 15 au 21 mars 2021. Tous les acteurs de la recherche autour du cerveau viendront



partager leur enthousiasme et leurs découvertes sur cet organe fascinant.

Retrouvez le programme ainsi que des ressources pour patienter en attendant cet événement international sur la toute nouvelle chaîne YouTube de la Semaine du cerveau :

> youtube.com/channel/UCo8DiWW9BEuxZWutSr-Am6Q

15 - 21 mars 2021

Programme sur :
> semaineducerveau.fr

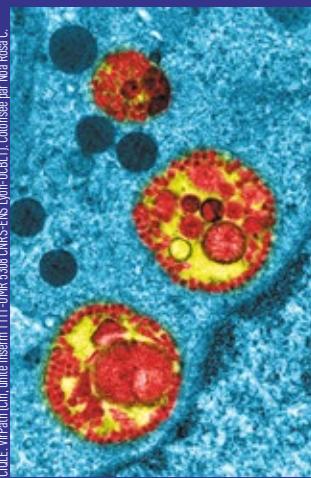
SÉRIE

LAB'INSERM



Suite à l'édition 2020 de la Fête de la science qui a innové dans ses formats numériques, l'Inserm présente une série d'une dizaine de vidéos au sein de ses laboratoires afin de mettre en lumière les travaux scientifiques menés sur l'ensemble du territoire. À cette occasion, les chercheurs deviennent de véritables guides. En combinant interviews et manipulations, ces films permettent de découvrir un large éventail de thématiques en recherche biomédicale et de mieux appréhender les notions et techniques associées.

© M. Josa-Pérez, Inserm - I. Terrier, CNRS - A. Pizano, Synap Therapeutics - E. Traouadal, UCB - I. Colomès par Noë Rosa C. © ICBLE, Arpach (Ici, unité Inserm 1111 UMR 5306 CNRS/EFS Lyon-UCLL) Colorisée par Noë Rosa C.



Comment s'y retrouver parmi les différents tests ? Quelles sont les mesures actuelles de prévention ? Comment les malades sont-ils soignés ? Quelles sont les pistes de traitement en développement et où en est la recherche clinique dans le développement de médicaments ? Quid des recherches en immunothérapie (vaccin, plasma, anticorps) ? Autant de questions auxquelles vous trouverez une réponse correspondant à l'état des connaissances validées.

À lire sur inserm.fr
> bit.ly/SRASCoV2Covid19

VIDÉOS

DATA SCIENCE VS FAKE, SAISON 3



Après le succès de l'épisode hors série sur le coronavirus, la série *Data science vs fake* revient pour une troisième saison. Réalisée en partenariat avec l'Inserm entre autres, elle est conçue en *motion design* avec pour objectif de lutter contre les fausses informations. La série est disponible sur :

> arte.tv/fr/videos/RC-016740/data-science-vs-fake

CANAL DÉTOX

UNE VIE SANS SUCRE, VRAIMENT ?

Le sucre fait du bien. Il donne de l'énergie, réconforte, remonte le moral... Mais, d'un autre côté, il est accusé de tous les maux : caries, surpoids, diabète et même cancer. Canal Détox coupe court aux fausses infos. Retrouvez la série Canal Détox sur :
> la chaîne YouTube de l'Inserm



© Le Pavillon des sciences

EXPO MISSION CORPS HUMAIN

Notre corps est une machine incroyable ! Peau, os, muscles, cerveau, cœur, poumons... véritables bijoux d'ingénierie naturelle, ces organes nous permettent de bouger, de respirer, de penser, et d'évoluer dans notre environnement. Mais à quoi ressemblent-ils vraiment ? Quelles sont leurs fonctions les moins connues ? L'exposition *Mission corps humain* qui se tient jusqu'au 7 mars 2021 au Pavillon des sciences de Montbéliard propose de nous mettre à nu.

Surprendre grâce à des informations scientifiques pointues qui permettent de décrypter notre quotidien : voilà la devise fidèlement suivie par le Pavillon des sciences de Montbéliard pour choisir ses thèmes d'exposition. Or, quoi de plus familier que notre propre corps ? S'étalant sur 350 mètres carrés, *Mission corps humain* se compose de 19 stands dédiés chacun à un organe particulier, mis en valeur au sein d'une énigmatique ambiance « clair-obscur » grâce à un système de projecteurs. « Il aurait été complexe de montrer tous les organes du corps humain [78 au total, ndlr]. Aussi, nous avons choisi ceux qui nous ont semblé les plus importants, les plus fascinants : la peau, le cerveau, le cœur, les intestins... », explique Aurélien Taillard, animateur scientifique au Pavillon des sciences et co-concepteur de l'exposition. Pour découvrir les secrets enfouis de ces organes, le visiteur peut papillonner d'un stand à un autre, ou, plus original, s'engager dans une « mission ». Le but de celle-ci ? Découvrir quels organes sont impliqués dans tel ou tel phénomène physiologique qui pourrait

sembler élémentaire au premier abord : le sommeil, la peur, la digestion... Pour réussir sa quête, il doit se rendre sur les stands des organes qu'il soupçonne être impliqués dans la fonction retenue, afin de glaner de précieuses informations, ainsi que des indices disséminés çà et là dans la salle. Ce faisant, le visiteur parcourt l'exposition à la manière d'un livre où chaque fin de chapitre offre deux suites possibles. D'un stand à l'autre, émergent alors des réalités surprenantes. Lorsque l'on s'intéresse à l'œil, il apparaît rapidement que l'iris (la partie colorée visible de l'œil) est en fait... un muscle ! Lequel permet de faire varier l'ouverture de la pupille pour réguler la quantité de lumière qui pénètre dans l'organe de la vue. Quant à l'intestin – connu surtout pour son rôle dans la digestion –, on découvre qu'il joue un rôle clé dans nos défenses naturelles, puisque les bactéries qui le tapissent forment une barrière contre les agents pathogènes. Pour transmettre sans jamais lasser, l'équipe du Pavillon des sciences a misé sur divers types de jeux : sur écrans tactiles, à manettes, avec buzzers, sous forme de puzzles en bois... Certains permettent d'expérimenter

par soi-même les fonctions les plus insoupçonnées des organes que l'on croyait connaître sur le bout des doigts. Ainsi, la reconstruction du foie à taille réelle, en empilant dans le bon ordre plusieurs tranches en bois savamment découpées, permet de se convaincre qu'il s'agit bien là de la pièce la plus volumineuse du corps. Et l'assemblage d'os épars en un squelette entier conduit à la découverte d'une autre vérité troublante... impossible à révéler sans divulgâcher l'exposition. Pour en savoir plus, il faudra la visiter ! *Mission corps humain* s'appuie sur nombre de constructions faites maison très bien conçues, comme ce système de poulie destiné à faire monter jusqu'au plafond de la salle un ruban couleur chair replié initialement dans un bac, et qui mime l'intestin grêle. En déroulant celui-ci, le visiteur prend conscience des dimensions réelles de cet organe qui peut dépasser les 6 mètres. Ingénieux, efficace et pédagogique, comme l'ensemble de l'exposition.

Kheira Bettayeb

Conseillée à partir de 8 ans.
Pour en savoir plus :
pavillon-sciences.com



© Kheira Bettayeb

➊ L'atelier sur les intestins permet d'expérimenter des fonctions insoupçonnées de cet organe.

SITE WEB**COVIDOUT.FR**

© CovidOut

covidout.fr est le fruit de la coopération entre des chercheurs issus de laboratoires de l'Inserm, du CNRS, de l'université Paris-Est Créteil et de l'université de Genève. Cet outil en ligne gratuit a pour vocation d'aider à préserver notre santé mentale et à développer nos capacités d'adaptation face à la crise engendrée par la Covid-19. La rubrique « C-MesOutils » propose des informations concrètes sur la nutrition, le sommeil et la santé mentale ainsi que des programmes de remise en forme, de méditation ou d'art-thérapie. C'est aussi l'opportunité pour ceux qui le souhaitent de contribuer à la recherche en participant à des études visant à mieux comprendre les mécanismes d'adaptation à la crise.

> covidout.fr

BAR DES SCIENCES**LES NEUROSCIENCES AU SECOURS DE L'ÉDUCATION ?**

Le Bar des sciences de Montpellier propose des débats citoyens qui contribuent au dialogue entre sciences et société. Retrouvez les derniers rendez-vous mensuels de culture scientifique qui se sont déroulés en numérique et en live sur le thème des neurosciences au secours de l'éducation en présence de Gina Devau, enseignante et chercheuse en neurosciences au sein de l'unité Inserm 1198 à Montpellier, Bénédicte Gendron, docteure en psychologie et neuropsychologie,

et Nicolas Saby, docteur en mathématiques.

> cs.umontpellier.fr/project/bar-des-sciences

ANNIVERSAIRE**THE CONVERSATION FÊTE SES 5 ANS****THE CONVERSATION**

The Conversation, média en ligne dont l'Inserm est partenaire, fête ses 5 ans. L'occasion de mettre à l'honneur ce modèle unique de collaboration entre experts et journalistes. Fidèle à son objectif de partager le savoir en faisant entendre la voix des chercheurs dans le débat citoyen et d'éclairer l'actualité par de l'expertise fiable, ce média s'avère plus que jamais nécessaire en cette période de crise sanitaire. Retrouvez sur le site une sélection d'articles « Spécial 5 ans ».

> theconversation.com

INTERVIEW**IA EN IMAGERIE MÉDICALE : VERS L'UNIFORMITÉ DIAGNOSTIQUE ?**

Pour améliorer la prise en charge des patients lors de l'épidémie de Covid-19, une équipe du laboratoire lyonnais Creatis (unité 1206 Inserm) a travaillé sur l'analyse automatique de radios pulmonaires. Fort de cette expérience, Olivier Bernard imagine les futurs usages de l'IA en imagerie médicale. Une vidéo à retrouver sur le Blob, le magazine vidéo augmenté d'Universcience.

© Universcience 2020

> leblob.fr/videos/ia-en-imagerie-medicale-vers-uniformite-diagnostique

PODCAST**BRAINCAST : LA VOIX DES NEURONES**

Ce podcast de *Cerveau & Psycho*, en partenariat avec l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (unité 1127 Inserm), est le rendez-vous de tous ceux qui s'intéressent à l'essor actuel des sciences du cerveau. Il emmène l'auditeur dans une conversation avec un chercheur qui a marqué sa discipline, pour revenir sur sa vie, son parcours et ce qui l'a passionné dans le monde des neurosciences. Ce moment privilégié, axé sur l'homme ou sur la femme dans leur dimension humaine et sur les fondements de la recherche en neurosciences, ouvre des fenêtres sur le fonctionnement de notre propre cerveau.



Réécouter les émissions :
> cerveauetpsycho.fr/sr/braincast

FICTION**SCHIZO**

L'association des Journées de la schizophrénie présente la série *Schizo*. Pendant longtemps le cinéma et la fiction ont largement contribué

à véhiculer une image erronée de la schizophrénie. Inspirée de faits réels et cautionnée par un comité d'experts scientifiques dont des chercheurs Inserm, *Schizo* entend sensibiliser le grand public, et plus particulièrement les jeunes de 15 à 35 ans, grands consommateurs de séries, sur la schizophrénie, encore trop souvent associée à la folie, la violence et la peur.

Alice s'apprête à entrer en seconde au lycée Albert-Camus qui vient de rouvrir ses portes après deux ans de travaux. Des caméras omniprésentes, des salles qui « défendent » quelconque élève d'entrer, d'autres particulièrement sombres... Alice s'interroge : quel sombre secret cet établissement cache-t-il ? Réponse dans les 10 épisodes en accès gratuit disponibles sur :

> schizo-thefiction.com

**DÉCOUVERTE****CARTOGRAPHIE DU CORONAVIRUS**

Depuis le début de l'épidémie, les médias proposent de nombreuses cartes du coronavirus montrant son origine, sa diffusion et ses conséquences à travers le monde. Les sources qu'ils exploitent sont multiples : chiffres de l'OMS, statistiques des ministères de la Santé et des centres de prévention, collecte de données d'opérateurs... Pour nous aider à nous y retrouver dans ce foisonnement, la Bibliothèque publique d'information propose une sélection d'articles sur les enjeux de cette visualisation spatiale ainsi qu'un choix de cartographies de l'évolution du virus en temps réel.

> balises.bpi.fr/cartographies-du-coronavirus-covid-19



COÉDITION

Les nouveaux chemins de la mémoire

Francis Eustache, Béatrice Desgranges, préface Endel Tulving
octobre 2020, Le Pommier/Inserm, coll. « Sciences humaines & sociales »

Nos connaissances sur la structure et le fonctionnement de la mémoire humaine ont beaucoup progressé. Ses maladies (syndromes amnésiques et maladie d'Alzheimer essentiellement) nous renseignent sur cette fonction mentale. Véritable synthèse des connaissances actuelles, cet ouvrage permet de comprendre la mise en place progressive de la mémoire chez l'enfant comme ses modifications au cours du vieillissement. Francis Eustache et Béatrice Desgranges sont responsables de l'unité de recherche Inserm spécialisée dans l'étude de la mémoire humaine et de ses troubles à Caen.

**La science de la résurrection**

Stéphane Charpier
septembre 2020, Flammarion, 320 p., 22,90 €

Aussi étrange que cela paraisse, les frontières de la mort restent mal définies. Et pour cause : depuis la « résurrection » d'une pendue en 1650 et les électrisations de cadavres menées par Galvani, elles n'ont cessé d'être repoussées. Après avoir lui-même frôlé la mort, Stéphane Charpier, directeur de recherche à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (unité Inserm 1127), s'est passionné pour cette épopee. De laboratoires en hôpitaux, il nous conduit à la rencontre de ces morts au cœur battant et questionne notre condition humaine.

**Comment sauver votre foie**

La vérité sur la NASH
Laurent Castera
septembre 2020, Dunod, 280 p., 18,90 €

En constante augmentation dans les pays occidentaux, la NASH, ou stéatohépatite

non alcoolique, est devenue un problème de santé publique majeur. L'objectif de ce livre est d'expliquer ce qu'est la NASH à travers le regard de Laurent Castera, médecin et chercheur Inserm au Centre de recherche sur l'inflammation (unité 1149) à Paris.

**Face aux risques**
Une histoire de la sûreté alimentaire à la santé environnementale

Pascal Griset, Jean-Pierre Williot, Yves Bouvier

septembre 2020, Le Cherche-Midi, 208 p., 35 €

Cosigné par Pascal Griset, président du comité pour l'histoire de l'Inserm, et préfacé par Pierre Corvol, Grand Prix Inserm 2006, *Face aux risques* retrace l'histoire de la sécurité sanitaire en France. Dans une société de plus en plus sensible aux enjeux de santé et à l'environnement, il montre combien les responsabilités de la puissance publique, le rôle des experts et le statut même du savoir sont soumis à des questionnements constamment renouvelés.

**Stress, hypersensibilité, dépression...**

Et si la solution venait de nos bactéries ?

Gabriel Perlemeuter
octobre 2020, Flammarion, 240 p., 19 €

« Est-ce que j'ai mal au ventre parce que je suis anxieux ou, au contraire, suis-je anxieux parce que ça ne va pas dans mon ventre ? » Cette question, qui aurait semblé absurde il y a quelques années, est aujourd'hui l'objet de recherches scientifiques et médicales du plus haut niveau. Un document inédit qui lève le voile sur les liens entre notre intestin et notre cerveau. Gabriel Perlemeuter est chercheur dans l'unité Inserm Inflammation, microbiome et immunosurveillance (unité 996) à Clamart.

50 idées reçues sur les troubles mentaux

Collectif, 2^e édition

octobre 2020, Le cavalier bleu, 304 p., 22 €

Qu'y a-t-il de commun entre les troubles bipolaires, la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie, la schizophrénie, les TOC ou la dépression ? Comment le cerveau dysfonctionne-t-il ? Quels sont les facteurs extérieurs, génétiques, héréditaires ? Quels sont les traitements ? C'est à toutes ces questions que répondent les chercheurs Inserm, les psychiatres, les psychologues... qui ont participé à cet ouvrage. Chaque chapitre s'ouvre sur les idées reçues liées à un trouble donné mais aussi aux soins, aux traitements et à la vie quotidienne des personnes atteintes. Une démarche salutaire.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

#48
décembre 2020

Rédaction :
redaction-mag@inserm.fr
Abonnement gratuit :
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 **Rédacteur en chef** Yann Cornillier **Cheffe de rubrique** Marie Simon **Première secrétaire de rédaction** Marie-Charlotte Ferran **Secrétaire de rédaction, assistante d'édition** Annie Metais **Ont collaboré à ce numéro** Kheira Bettayeb, Alice Bomboy, Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Simon Pierrefixe, Nicolas Rigaud, Mia Rozenbaum, Bruno Scala **Conception graphique** Primo&Primo **Direction artistique** Myriem Belkacem, Primo&Primo **Iconographie** Cécile Depot **Archives disponibles sur** www.ipubli.inserm.fr **Credit de couverture** Illustration : Julia Sugier **Impression** Aubin Imprimeur N° ISSN 2610-3869 (imprimé), 2534-5397 (en ligne) **Dépôt légal** Décembre 2020

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.



Retrouvez toutes nos publications
@inserm sur Instagram

#lasciencepourlasanté

Autisme : réalités et défis



CHOC
santé

L'autisme – ou plus précisément le trouble du spectre de l'autisme – concerne 1 % de la population en France. Ce trouble a longtemps été l'objet de théories culpabilisantes pour les parents, qui ont été contredites par les progrès des connaissances. L'autisme est aujourd'hui mieux compris, ce qui permet de mieux définir ses origines et d'ouvrir la voie à des prises en charge plus efficaces et plus respectueuses des personnes concernées et de leur entourage.

Cet ouvrage propose de faire le point sur les connaissances les plus actuelles en la matière. Sa vocation première est de contribuer à changer le regard porté sur l'autisme.

lemuscadier

Inserm
La science pour la santé
From science to health



→ Livre disponible dans toutes les librairies