

Science & santé

LE MAGAZINE DE L'INSTITUT NATIONAL
DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE

Maladie de Lyme
Le mystère reste entier

Unité CAPS
Un laboratoire en mouvement

Publicité alimentaire
Au service de la santé publique ?

37

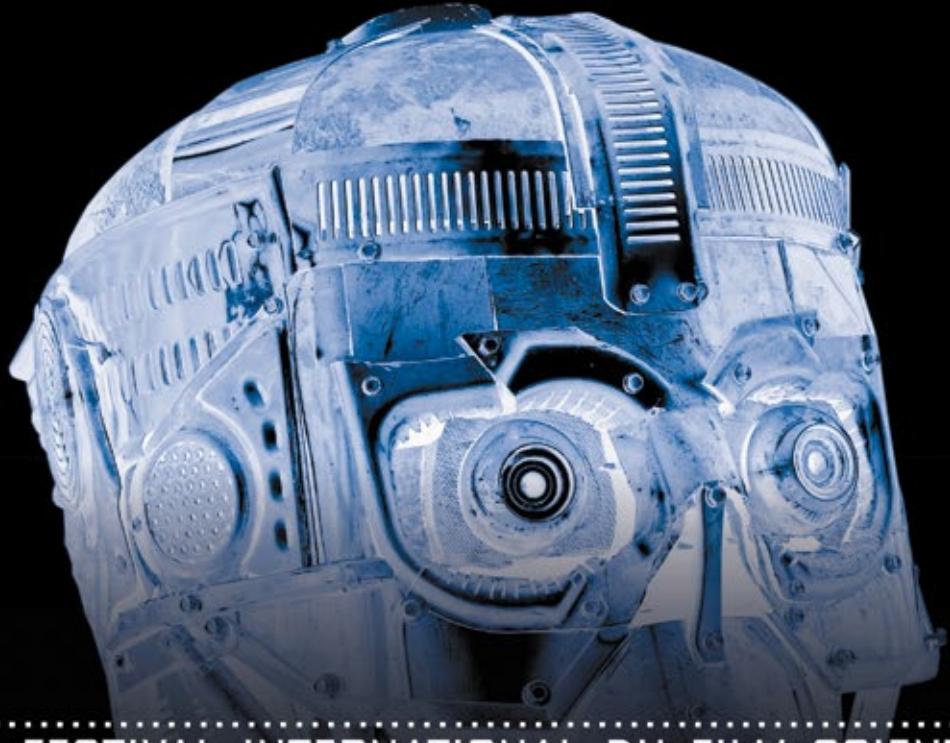
SEPTEMBRE
OCTOBRE 2017

Inserm



Antibio- résistance

La guerre
est déclarée !



13^È ÉDITION | FESTIVAL INTERNATIONAL DU FILM SCIENTIFIQUE

PARISCIENCE

DU 02 AU 09 OCTOBRE 2017 | Entrée gratuite | Réservation conseillée sur pariscience.fr

Muséum national
d'Histoire naturelle
Jardin des Plantes
Paris 5^e

MAIRIE DE PARIS

CNC

fête de la Science

île de France

MUSÉUM
NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

arte
ACTIONS
CULTURELLES

Ushuaïa TV

SCIENCE&VIE TV

RMC
DÉCOUVREZ LA

ÉCRANS
DU SOCIAL

ADAV

Scam*
*Société civile
des œuvres industrielles

la culture avec
la copie privée

PROCIREP

FOUNDATION
LOREAL

Inserm

ANDRA

IRD
Institut de Recherche
pour le Développement
en Environnement et
en Aménagement
des Eaux

rstec

SOLEIL
l'observatoire

universcience

SP
Centre d'Etudes
et de Recherches
en Sciences
Sociales

casden

cnes
Agence spatiale
française

IPGP
Institut de Physique
du Globe de Paris

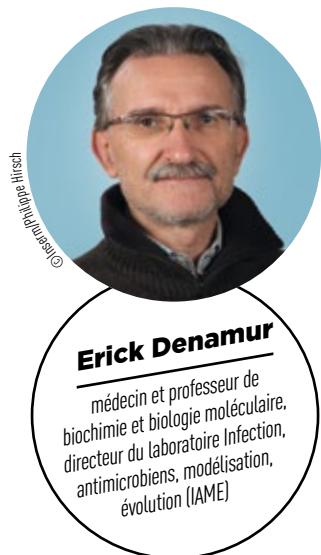
U-PC
Université Paris Cité

Télérama

SNCF

comptoir
culture

ÉDITO



SOMMAIRE

4 À LA UNE

Maladie de Lyme Le mystère reste entier

6 ACTUALITÉS C'EST FONDAMENTAL

Apprentissage Dopamine : quand l'effort n'en vaut pas la chandelle

Mycoses invasives Un inhibiteur dans la poche

Signification cellulaire mTOR, au croisement des voies

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Maladies cardiovasculaires De la prévention très en amont

16 C'EST POUR DEMAIN

Hypertension pulmonaire Un nez électronique qui a du flair !

19 C'EST AILLEURS

États-Unis/Fertilité

Premier ovaire imprimé en 3D

20 TÊTES CHERCHEUSES À L'HONNEUR

Cécile Martinat Un objectif : la lutte contre les maladies rares

La fin du « miracle » antibiotique

Tout a commencé après la seconde guerre mondiale, quand les antibiotiques ont bouleversé nos habitudes : des maladies jusque-là souvent mortelles, telles que la tuberculose, la pneumonie à pneumocoque ou les septicémies, devenaient curables.

Une révolution sanitaire qui s'est poursuivie quand les antibiotiques ont permis de mieux traiter les patients cancéreux, ou encore d'améliorer les greffes d'organes en protégeant des infections induites par les thérapeutiques spécifiques telles que les immunosupresseurs. C'était le « miracle » antibiotique ! Nous savions bien que dès qu'un antibiotique était mis sur le marché, des bactéries résistantes apparaissaient en quelques mois. Mais nous n'y prenions pas garde car rapidement l'industrie pharmaceutique proposait un nouvel antibiotique plus

puissant, actif contre ces bactéries résistantes. Puis, dans les années 1980, les industriels se sont petit à petit réorientés vers le développement de molécules plus rentables, prescrites dans les maladies chroniques. De manière inéluctable, l'antibiorésistance ne va alors cesser de croître, aussi bien à l'hôpital qu'à l'extérieur, chez l'Homme que chez l'animal, dans l'environnement, dans les pays en voie de développement comme dans les pays industrialisés. La capacité constante des bactéries à évoluer et à s'adapter à de nouvelles niches leur permet de coloniser n'importe quel milieu. Aujourd'hui, nous sommes confrontés à des bactéries « toto-résistantes » (*résistantes à tous les antibiotiques disponibles, ndlr*), qui nous ramènent à l'ère préantibiotique. Comment s'en sortir ? En considérant l'antibiorésistance comme une crise mondiale, qui doit être traitée d'urgence par de multiples approches : politique, économique, sociétale, de recherche et médicale, aussi bien humaine que vétérinaire.

GRAND ANGLE



24

**ANTIBIO-
RÉSISTANCE**
La guerre
est déclarée !

MALADIE DE LYME

Le mystère reste entier

© E. Karits/Fotolia



↑ *Ixodes ricinus*, la tique la plus commune en Europe, vit près du sol dans les forêts et zones boisées.

Transmise par piqûre de tique, la maladie de Lyme fait s'échauffer les esprits : au débat sur l'efficacité des tests succède celui de l'existence, ou non, de sa forme chronique. Pour tenter d'apaiser ces controverses, et mieux prendre en charge les malades, un plan national a été lancé en 2016.

Depuis plusieurs années, elle défraie la chronique : la maladie de Lyme, ou borréliose de Lyme, est une maladie infectieuse due à la bactérie *Borrelia burgdorferi*, transmise par l'intermédiaire d'une piqûre de tique du genre *Ixodes*. Elle peut toucher plusieurs organes, la peau, les articulations ou encore le système nerveux. Mais ce qui caractérise aussi cette maladie, ce sont les controverses qui l'accompagnent : les tests diagnostiques sont-ils efficaces ? Une forme chronique de la maladie existe-t-elle ? Les antibiotiques permettent-ils de s'en débarrasser ? « Je ne connais pas d'autre maladie entourée d'une si grande polémique », reconnaît **Jérôme Salomon**, infectologue et chef de projet du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) à la Haute Autorité de santé sur les maladies transmissibles par les piqûres de tique. Décrite en 1975 dans la ville de Lyme, aux États-Unis, la maladie voit ses premiers cas

Jérôme Salomon :
unité 1181 Inserm/Institut Pasteur/
Université de Versailles-Saint-
Quentin-en-Yvelines

Thomas Goronflot :
unité 1136 Inserm – Université
Pierre-et-Marie-Curie, Institut
Pierre Louis d'épidémiologie et de
santé publique (IPLES)

**Muriel Vayssié-
Taussat :** UMR 0956 Inra/
Anses/EnVa

**Benoit Jaulhac,
Nathalie
Boulanger :** unité de
recherche de Virulence bactérienne
Précoce – VBP (EA7290) de
l'Université de Strasbourg

confirmés en France dès la fin des années 1980. D'après le Réseau Sentinelles¹, 42 nouveaux cas pour 100 000 personnes étaient comptabilisés en 2010 et 51 pour 100 000 en 2015. « Il n'y a pas d'augmentation significative du nombre de cas en France », analyse **Thomas Goronflot**, épidémiologiste pour ce réseau. Au total, 33 202 nouveaux cas ont été recensés en 2015 dans l'Hexagone. « Le nombre de cas avérés du Réseau Sentinelles représente la fourchette basse. Pour avoir la fourchette haute, nous pouvons regarder l'incidence² de la maladie chez les gardes forestiers, les plus touchés : appliquée à la population générale, celle-ci serait alors de 240 000 cas. La réalité se situe certainement entre les deux », tempère Jérôme Salomon. Certaines associations avancent quant à elles des chiffres alarmants : plusieurs centaines de milliers de personnes seraient touchées par la maladie en France annuellement.

Un diagnostic...

Pour expliquer ces divergences, la difficulté de diagnostic est pointée. *B. burgdorferi* n'est plus considérée comme la seule responsable de la borréliose de Lyme chez l'Homme : d'après le Centre national de référence (CNR) des *Borrelia*³, sept espèces de *Borrelia* peuvent être mises au banc des accusés à l'échelle mondiale. D'autres bactéries peuvent aussi être impliquées, telle *Anaplasma phagocytophilum*, de même que des co-infections impliquant plusieurs pathogènes, notamment *Bartonella hen-*

selae, déjà connue pour être responsable d'autres maladies à tiques. Et la liste pourrait s'allonger. « Lors d'une étude menée dans les Ardennes, la moitié des tiques portaient au moins un agent pathogène. Parmi ces tiques infectées, la moitié était co-infectée, certaines contenaient jusqu'à six agents pathogènes différents. Je ne parle là que des agents connus : par exemple, nous ne savons rien de 80 % des séquences virales retrouvées, de même pour les parasites, même s'ils ne sont pas forcément responsables de maladies chez l'Homme », explique Muriel Vayssier-Taussat, chef du département Santé animale à l'Inra et qui dirige OH!Ticks, un projet visant à identifier les agents pathogènes transmis par les tiques. Difficile donc de mettre au point des tests capables de tous les dépister, puisque certains sont inconnus. « Plutôt que la maladie de Lyme seule, nous pourrions plutôt avoir à faire à un ensemble de maladies infectieuses », avance Jérôme Salomon.

Actuellement, deux tests diagnostiques sont pratiqués. Si, malgré la présence de signes cliniques, le premier est négatif pour la borréliose de Lyme, il est officiellement interdit de poursuivre par le second. Les associations et certains médecins s'insurgent contre ces recommandations, datant de 2006 : ils pointent la sensibilité¹ trop peu élevée des tests, notamment en début d'infection et du fait de la faible quantité de bactéries circulant dans le sang même par la suite, la variabilité de leurs performances et de leur couverture des différentes espèces pathogènes en Europe... Mais pour le professeur Benoît Jaulhac, responsable du CNR des Borrelia, « 80 % des tests couvrent les différentes espèces de bactéries connues pour causer la borréliose de Lyme. Quand une personne a des symptômes mais que les tests sont négatifs, c'est qu'elle n'est pas atteinte de maladie de Lyme. C'est une autre cause, qu'il faut s'attacher à identifier au plus vite. » Certains patients présentant des symptômes évocateurs (une atteinte des méninges, du



© Gathany/DCG

↑ Un érythème migrant, qui s'étend, est l'un des symptômes les plus caractéristiques, mais non obligatoire, de la maladie de Lyme.

coeur, des nerfs, des articulations) mais non diagnostiqués en France, n'hésitent pas à réaliser des analyses et un traitement à l'étranger. Problème : ces patients sont confrontés à une multiplication de pratiques pseudo-médicales jamais validées scientifiquement et aux honoraires abusifs. En juin, un rapport américain a ainsi pointé les risques, parfois mortels, de traitements antibiotiques prolongés des mois, voire des années.

... et des traitements difficiles

Les recommandations officielles préconisent deux à trois semaines d'antibiotiques. « À l'issue de ce traitement, l'infection est éliminée. Les symptômes persistant encore quelques temps sont des séquelles inflammatoires de l'infection », affirme Nathalie Boulanger, attachée hospitalière au CNR des Borrelia. Certains patients, notamment ceux touchés par la forme disséminée de la maladie, diagnostiquée tardivement, soutiennent au contraire qu'ils continuent de souffrir après traitement. Ils seraient atteints d'une forme chronique de la maladie difficile à éliminer par une cure d'antibiotiques jugée trop courte ou peu adaptée aux pathogènes incriminés. En 2015, des chercheurs américains ont montré que de nombreux patients atteints de Lyme portaient aussi le parasite Babesia, qui requiert un traitement différent de celui contre la seule Borrelia. Des études in vitro, menées aux États-Unis, ont également mis en évidence la capacité des bactéries à rentrer, avec le temps, dans une forme dormante, dont les antibiotiques classiques viennent difficilement à bout. Serait-ce la cause de ces symptômes chroniques ressentis par certains patients ? La question est ouverte..

C'est pour tenter d'y répondre, qu'un plan Lyme a été lancé en septembre 2016. Très attendus par les patients : les axes de travail sur la prise en charge des malades ainsi que l'évaluation et l'amélioration des tests diagnostiques. « Il faut se donner les moyens, qui seront forcément très coûteux et lourds, de mener des essais multicentriques afin d'expérimenter les tests et les possibilités de prise en charge. Les scientifiques ne peuvent pas continuer à parer au plus pressé pour soigner leurs patients dans leur coin, sans rentrer dans le cadre de protocoles rigoureusement établis. Nous en avons pour 30 ans de recherche, il est temps de le faire de manière coordonnée », conclut Jérôme Salomon. Alice Bomboy



© G. Bommay

1 Réseau Sentinelles.

Système de surveillance national composé de médecins généralistes bénévoles, qui constitue de grandes bases de données sur plusieurs maladies à des fins de veille sanitaire et de recherche.

2 Incidence. Nombre de cas nouveaux d'une maladie apparus durant une période de temps donnée

3 Centre national de référence (CNR) des Borrelia. Crée en 2002 au sein des hôpitaux universitaires de Strasbourg, le CNR assure des missions de diagnostic et de surveillance entomologique.

4 Sensibilité. Capacité d'un test à donner un résultat positif lorsque l'hypothèse « la personne est malade » est vérifiée.

APPRENTISSAGE

Dopamine : quand l'effort n'en vaut pas la chandelle



© Inserm/Patrick Michel

Peut-on apprendre sans effort ? Ou plutôt, peut-on distinguer le processus d'apprentissage de l'effort nécessaire pour apprendre ? C'est à cette question cruciale en neuroscience que Driss Boussaoud et ses collaborateurs ont répondu en affinant le rôle de la dopamine, un neurotransmetteur, dans ces processus mentaux.

« On dirait qu'ils savent ! » À l'instar du « eurêka ! » que l'on prête à Archimède, cette exclamation devrait faire date dans l'équipe de Driss Boussaoud, directeur de recherche CNRS à l'Institut de neurosciences des systèmes, à Marseille. Mais qui sait quoi ? Et pourquoi Mayada Aly-Mahmoud, doctorante dans l'équipe, en est-elle surprise ? Reprenons au début. Une des questions qui taraude le monde des neurosciences concerne le rôle de la dopamine, un neurotransmetteur, dans l'apprentissage. « Pour certains, elle est essentielle à l'ensemble du processus d'acquisition d'une tâche, pour d'autres, elle serait seulement impliquée dans la volonté de s'investir, de faire un effort, pour apprendre », résume Driss Boussaoud. En effet, entre l'option de fournir plus d'effort pour une plus grande récompense – travailler plus pour gagner plus – et celle de fournir moins d'effort quitte à gagner une petite récompense – travailler moins pour gagner moins –, un rat normal choisit volontiers la première. Cependant, le

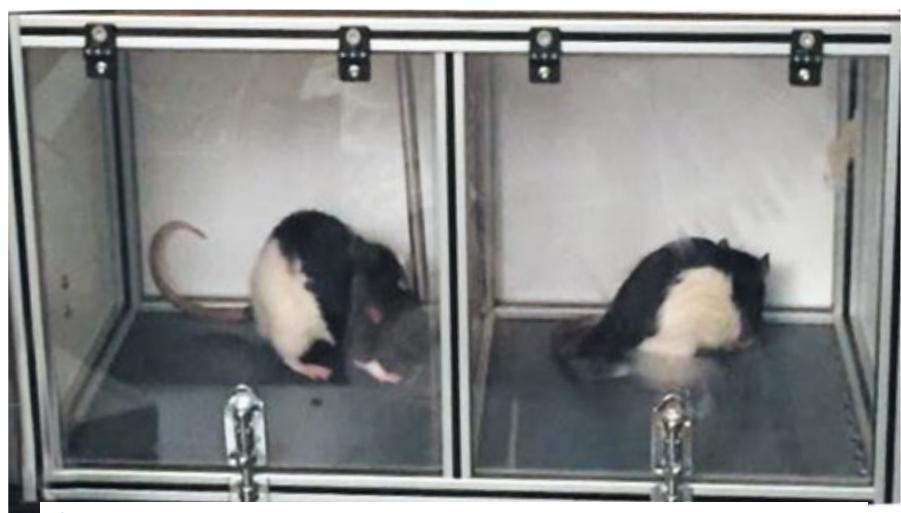
blocage de la transmission de la dopamine dans le cortex cingulaire antérieur (CCA), une région du cortex préfrontal à l'avant de la boîte crânienne, modifie son choix : il préférera désormais l'option du moindre effort pour une moindre récompense.

Pour faire la part des choses entre l'apprentissage et l'effort nécessaire pour ce dernier, Driss Boussaoud a mis au point une ingénueuse expérience avec des rats. La moitié d'entre eux devaient apprendre une tâche – appuyer sur un levier vers la gauche pour obtenir de la nourriture – par la méthode dite d'essai-erreur : l'apprentissage se caractérise ici par la diminution du nombre de poussées du levier dans le mauvais sens. Les autres rongeurs, eux, se contentaient d'abord d'observer des rats déjà experts dans cette manipulation, puis étaient placés en présence du levier. Pour ces deux types d'apprentis-

sage, la moitié des rats recevait en perfusion dans le CCA un agoniste de la dopamine, destiné à bloquer ses récepteurs, avant les sessions d'entraînement. Jusqu'ici, pas de surprise dans les résultats : les rats dont les récepteurs étaient bloqués n'apprenaient pas, quelle que soit la méthode. Mais l'expérience se prolongeait ensuite : ces mêmes rats continuaient leur entraînement, chacun avec leur méthode, sans que leurs récepteurs à dopamine soient bloqués. « *Et dès le premier jour, les rats "observateurs" avaient l'air de savoir comment manipuler le levier, contrairement à ceux qui opéraient par essai-erreur !* », s'enthousiasme le chercheur. Ainsi, alors que l'action de la dopamine était bloquée dans leur cortex préfrontal, les rats observateurs avaient bien appris comment fonctionnait le levier. Mais « *c'est l'investissement de l'effort pour actionner le levier qui semblait avoir été bloqué* », souligne Driss Boussaoud. En revanche, une fois l'action de la dopamine possible, les rats retrouvaient l'énergie nécessaire pour adopter ce comportement associé à une récompense.

Au-delà de l'ingéniosité de l'expérience, ces résultats éclairent d'un jour nouveau les maladies psychiatriques qui se caractérisent par un défaut d'énergie, comme la dépression, mais aussi certaines pathologies neurologiques telle la maladie de Parkinson. « *Certes, les traitements existants rétablissent l'état physique – la capacité de faire –, mais jouent-ils aussi sur l'état mental, l'envie de faire ?* », se demande Driss Boussaoud. Fort de ces résultats, il compte bien se pencher sur leur implication chez l'Homme.

Julie Coquart



© Inserm/Driss Boussaoud

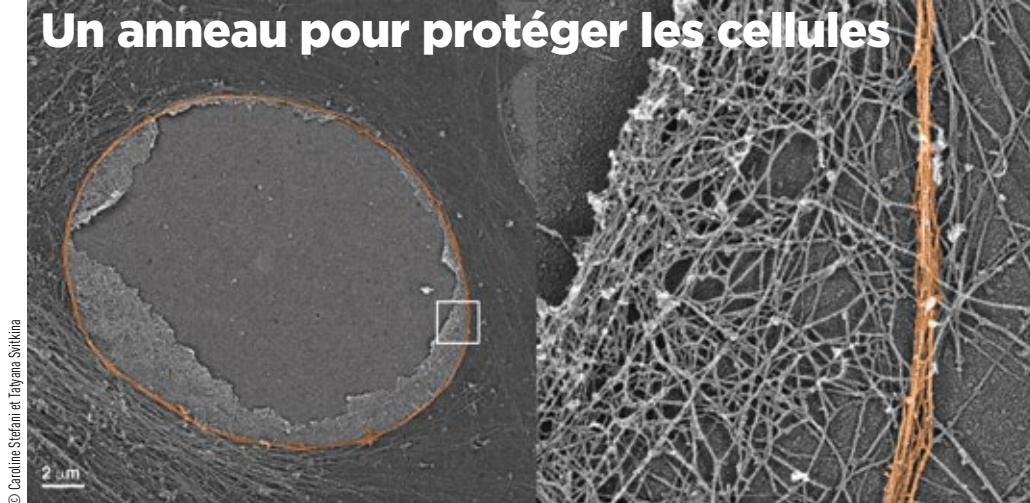
Driss Boussaoud : unité 1106 Inserm – Aix-Marseille Université

✉ M. Aly-Mahmoud et al. *Front Behav Neurosci.*, 15 mai 2017
doi : 10.3389/fnbeh.2017.00082

➊ Dans le compartiment de droite, le rat peut observer et apprendre de son congénère « expert » comment manipuler le levier pour obtenir une récompense.

INFECTION

Un anneau pour protéger les cellules



Au cœur de quoi cet énorme tunnel bordé d'orange, sur la gauche, a-t-il été creusé ? Au milieu d'une cellule endothéliale, comme celles qui tapissent la paroi des vais-

seaux sanguins et forment l'endothélium. Mesurant en réalité quelques micromètres de diamètre, ce tunnel est une réaction à des toxines d'agent infectieux, comme certains

staphylocoques : il est voué à s'élargir, endommageant la cellule et mettant en péril la fonction de barrière sélective de l'endothélium. Heureusement, la cellule dispose d'un

mécanisme de défense que des chercheurs, dirigés par Emmanuel Lemichez, viennent de mettre en évidence. Deux protéines sont en jeu : l'ezrine agit en stabilisant les filaments d'actine à proximité des tunnels puis la myosine-II induit l'organisation de ces filaments en un câble rigide qui encercle les tunnels – en orange sur la photo – et limite leur élargissement. Une découverte qui va permettre de contrer plus efficacement les effets néfastes de certains agents infectieux et de mieux appréhender les mécanismes de contrôle de la barrière endothéliale. **B. S.**

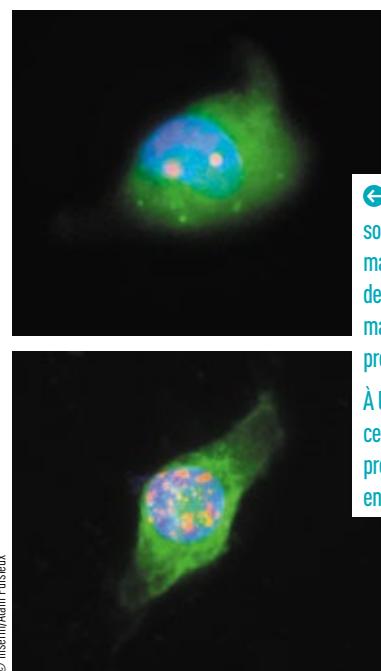
Emmanuel Lemichez : unité 1065 Inserm/Université Nice Sophia Antipolis, Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M)

→ C. Stefani et al. *Nat Commun.*, 23 juin 2017 doi : 10.1038/ncomms15839

Cancer du sein

L'origine cellulaire influence le développement tumoral

Toutes les cellules tumorales ne se développent pas de la même façon. Généralement, une cellule qui prolifère de manière anormale subit un stress oxydant, lequel provoque des cassures sur son ADN. Si elle parvient à contourner les systèmes de protection permettant l'arrêt de la division ou la mort programmée des cellules « déviante », cette cellule continue de proliférer, les cassures de son ADN s'accumulent et conduisent au développement d'une tumeur. Mais la formation de certains cancers du sein dits triple-négatifs déroge à cette règle. L'équipe d'Alain Puisieux, au Centre de recherche en cancérologie de Lyon, a observé que leur ADN présente très peu d'anomalies. L'hypothèse ? Les particularités de la cellule à l'origine de la tumeur pourraient expliquer cette extravagance. Pour le vérifier, les chercheurs ont évalué la réponse de différentes populations de cellules épithéliales mammaires saines après avoir déclenché chez elles un processus cancéreux. Alors que l'ADN des cellules différencierées affichait de nombreuses cassures, les cellules souches proliféraient, sans dommages sur leur ADN. En outre, ces dernières se caractérisaient par la production élevée d'une protéine régulatrice de l'expression des gènes, appelée ZEB1. Celle-ci active un système antioxydant, expliquant du même coup le phénomène : en diminuant le stress oxydant, ZEB1 prévient la formation de cassures sur l'ADN des cellules souches, leur permettant ainsi de contourner les systèmes de protection et de poursuivre leur progression tumorale. **O. D.**



En haut, les cellules souches épithéliales mammaires présentent peu de cassures de l'ADN (rouge) malgré l'activation du processus cancéreux (vert).

À l'inverse, en bas, les cellules différencierées en présentent beaucoup, ce qui entraîne leur mort.

Alain Puisieux : unité 1052 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Université Claude Bernard Lyon 1, équipe Transition épithélium-mésenchyme et plasticité des cellules cancéreuses

→ **Stress oxydant.** Déséquilibre entre la production par l'organisme d'agents oxydants nocifs et celle d'agents antioxydants

→ **Cellule souse.** Cellule indifférenciée qui peut devenir une cellule de n'importe quel type de tissu ou d'organe

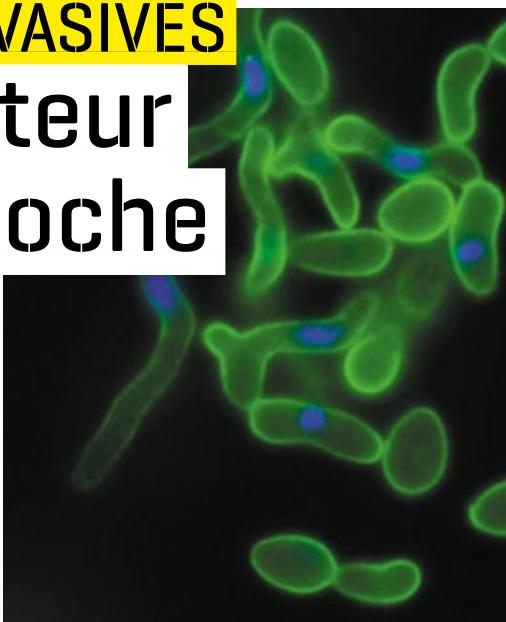
→ A.-P. Morel et al. *Nature Medicine*, 10 avril 2017 ; doi : 10.1038/nm.4323

MYCOSES INVASIVES Un inhibiteur dans la poche

Du fait de la résistance croissante des champignons mortels aux traitements actuels, il est urgent de développer de nouveaux médicaments antifongiques. Les récents travaux de Jérôme Govin, à Grenoble, ouvrent une intéressante — et inespérée — brèche dans ce sens. Détails.

Parmi les infections généralisées, telle la septicémie, celles dues à des champignons tuent près de 2 millions de personnes chaque année dans le monde, dont 4 000 en France. Parmi les responsables : *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, etc. En cause, l'arsenal thérapeutique restreint contre ces champignons : alors qu'on dispose de 20 classes d'antibiotiques pour lutter contre les bactéries, il n'en existe que quatre de molécules antifongiques. Par ailleurs, l'utilisation récurrente de deux d'entre elles, les échinocandines et les azolés, accélère l'émergence de souches de champignons résistantes... D'où l'urgence de développer de nouveaux médicaments antifongiques. C'est ce à quoi s'est attelé un consortium qui regroupe trois établissements de recherche : l'Institut de Biosciences et Biotechnologies de Grenoble, l'Institut Pasteur de Paris et l'université de Californie du Sud (États-Unis).

Concrètement, **Jérôme Govin**, au Laboratoire de biologie à grande échelle de Grenoble, et ses collègues ont mené une série d'expériences génétiques sur *C. albicans*, connu pour être responsable de la plupart des infections fongiques humaines. Ainsi, ils ont découvert une protéine essentielle à la survie de ce champignon : Bdf1. « *Cette molécule est un régulateur clé de l'expression des gènes*, précise le biologiste. Si on



© Institut Pasteur/Biologie et Pathogénicité fongiques

bloque son action, cela provoque la mort du champignon. »

Puis les chercheurs ont montré que Bdf1 permet la survie de *C. albicans* grâce à deux régions particulières appelées bromodomains. « *Leur configuration dans l'espace forme une sorte de poche, capable de fixer des protéines particulières liées à l'ADN, les histones acylées* », explique Jérôme Govin. L'équipe a ensuite cherché des composés capables de bloquer spécifiquement ces deux régions.

Pour cela, ils ont dû tester, sur chacun des deux bromodomains, 80 000 composés chimiques. Et bingo, ils ont mis le doigt sur plusieurs molécules actives. « *Elles ne sont probablement efficaces que sur C. albicans*, souligne Jérôme Govin. Mais *a priori*, nous avons validé la stratégie globale — inhiber Bdf1 — pour tous les champignons. Il faudra seulement trouver d'autres inhibiteurs pour ces autres espèces. »

Désormais, les chercheurs tentent de développer des versions améliorées de leurs inhibiteurs. Cela, en modifiant chimiquement certaines régions de ces molécules, pour renforcer leur liaison aux bromodomains. « *Le but est d'arriver à un produit encore plus actif. Et plus sélectif aussi, afin qu'il épargne certaines protéines humaines similaires à Bdf1 : les protéines BET humaines, impliquées dans la régulation de l'expression génique* », souligne le biologiste.

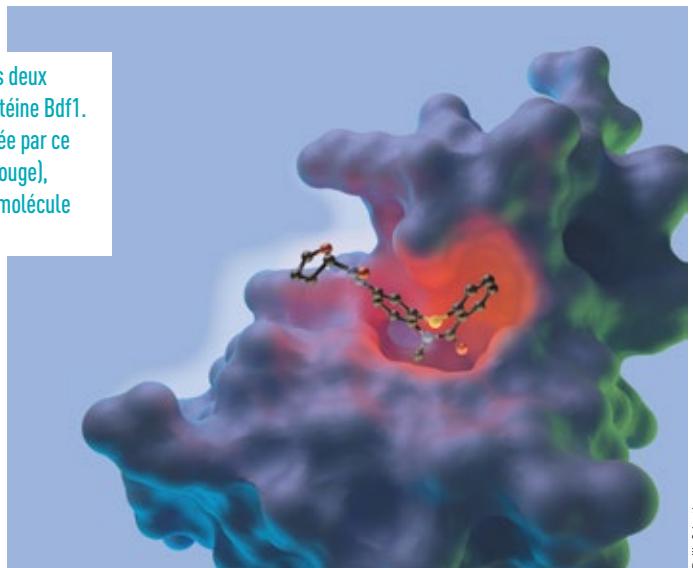
Ce travail d'optimisation devrait encore durer un an et demi. Ensuite, il faudra tester l'efficacité des molécules obtenues, chez la souris ; et leur innocuité chez l'humain. Si tout se passe bien, des essais cliniques pourraient être lancés dans 5 à 10 ans.

Kheira Bettayeb

Jérôme Govin : unité 1038 Inserm/CEA/Université Grenoble Alpes

► F. Mietton et al. *Nature Communications*, 18 mai 2017
doi : 10.1038/ncomms15482

⇒ Modèle en 3D d'un des deux bromodomains de la protéine Bdf1. Avec, dans la poche formée par ce bromodomaine (zone en rouge), un inhibiteur spécifique (molécule majoritairement noire).



© Illustantia

CANCER DU SEIN

Une molécule pour diagnostiquer et traiter

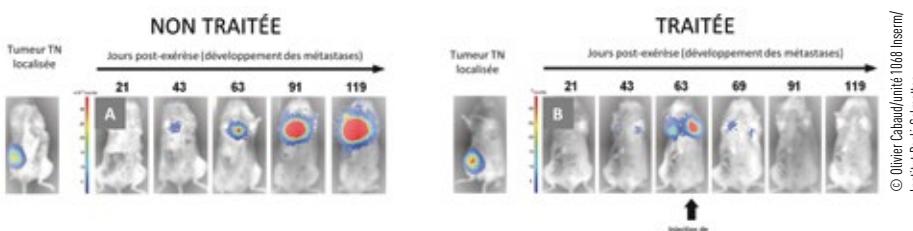
Environ 20 % des cancers du sein appartiennent à un sous-type particulier, le plus agressif et celui de moins bon pronostic, appelé triple-négatif. En l'absence d'une thérapie ciblée, le traitement repose sur la chimiothérapie, moins efficace et non dénuée d'effets secondaires. Or, **Marc Lopez** et ses collaborateurs du Centre de recherche en cancérologie de Marseille ont décrit un biomarqueur¹², la nectine-4, exprimé uniquement à la surface des cellules cancéreuses, qui pourrait être la cible d'un

traitement prometteur. Les chercheurs ont développé un anticorps¹³ spécifique de la nectine-4 conjugué à une molécule capable de tuer les cellules cancéreuses une fois qu'elles ont « avalé » ce complexe. Une seule injection a réduit, et même, dans certains cas, fait disparaître, les tumeurs et les métastases de souris greffées avec des tumeurs de patientes. Prochaine étape : tester chez le primate cet anticorps qui pourrait être utilisé dans le traitement d'autres cancers exprimant la nectine-4. **O. D.**

Biomarqueur. Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution *in vivo* d'une maladie ou d'un processus
Anticorps. Protéine capable de reconnaître une autre molécule afin de faciliter son élimination

Marc Lopez : unité 1068 Inserm/CNRS/Institut Paoli-Calmettes/Aix-Marseille Université, équipe Oncologie moléculaire

▲ M. M-Rabet *et al.* *Ann Oncol.*, 20 décembre 2016 doi : 10.1093/annonc/mdw678



➊ Deux souris (A et B) ont été greffées avec la même tumeur. Chez la souris A, non traitée par l'anticorps conjugué anti-nectine-4, mais avec des analgésiques, les métastases se développent. À l'inverse, chez la souris B, traitée avec l'anticorps, il y a rémission complète.



Guérison fonctionnelle

Dans le traitement du VIH/sida, l'expression est employée – de même que celle de « rémission prolongée » –, pour désigner la situation de patients séropositifs, mais chez qui le virus ne peut être détecté dans le sang. Après avoir débuté très tôt un traitement antirétroviral, ces patients l'ont interrompu pour différentes raisons, et continuent en effet à maintenir leur

charge virale à un niveau indétectable et sans présenter de symptômes. Une des hypothèses pour expliquer ce phénomène concerne les réservoirs vitaux, en faible quantité chez ces patients. Ces « planques à virus » sont constituées de cellules qui abritent l'ARN viral¹⁴. Indécelable par le système immunitaire, et inoffensif dans cet état, le virus y reste en dormance. Jusqu'à ce qu'il se réveille et réactive son cycle de réplication : ce qui se produit en général chez les patients qui arrêtent leur traitement. Chez ceux en guérison fonctionnelle,

Expression des gènes

Réguler de près et de loin

L'expression de nos gènes est contrôlée par des séquences régulatrices au sein de l'ADN. Ces séquences peuvent se trouver soit à proximité du gène – on parle de promoteurs – soit à distance – ce sont les amplificateurs (*enhancers* en anglais). Mais certaines de ces séquences régulatrices ont la double casquette, comme viennent de le découvrir des chercheurs de l'Inserm : elles ont une fonction de promoteur pour certains gènes et d'amplificateur pour d'autres. Selon ces travaux dirigés par **Salvatore Spicuglia**, à Marseille, 2 à 3 % des promoteurs affichent aussi une activité d'amplificateur. Pour vérifier leurs résultats, les chercheurs ont modifiés ces séquences d'ADN grâce à la technique du CRISPR-Cas9¹⁵ et ont observé que ces modifications au sein de promoteurs affectaient également l'expression de gènes distants. Ces travaux montrent que, lors de la dérégulation de l'expression de certains gènes, la solution ne se trouve pas forcément à proximité. **B. S.**

Salvatore Spicuglia : unité 1090 Inserm/Aix-Marseille Université, Technologies avancées pour le génome et la clinique

▲ L. T. M. Dao, A. O. Galindo-Albarrán *et al.* *Nat Genet.*, 6 juin 2017 doi : 10.1038/ng.3884

CRISPR-Cas9. Technique de modification du génome qui permet de supprimer ou de substituer certaines bases au sein d'une séquence ADN

la précocité de leur thérapie permettrait d'éviter la formation d'un trop grand nombre de réservoirs, véritables bombes à retardement. L'ANRS¹⁶ mène actuellement un essai clinique sur une centaine de patients, ANRS 169 OPTIPRIM 2, pour comparer l'effet de deux traitements sur la constitution de ces réservoirs. **J. C.**

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

ANRS. Agence autonome de l'Inserm dédiée aux recherches sur le VIH/sida et les hépatites virales

SIGNALISATION CELLULAIRE mTOR, au croisement des voies

La protéine mTOR est au cœur de processus biochimiques majeurs. Pourtant, ses différentes voies d'action recèlent encore de nombreux secrets. Deux d'entre elles, qui régulent les liens entre nutrition, vieillissement et cancer du foie, viennent d'être percées à jour.

Dans toutes nos cellules, une protéine joue un rôle essentiel : en fonction des apports alimentaires, elle régule le cycle cellulaire, la croissance et le métabolisme. Son nom : mTOR. Son mode d'action : ajouter un groupement phosphate – phosphoryler – à d'autres protéines, pour activer, ou, à l'inverse, bloquer leur activité et les cascades de réactions chimiques qui en découlent. La dérégulation de ces voies de signalisation¹ provoque des maladies rares. « Nous nous sommes particulièrement intéressés aux mutations qui entraînent deux de ces maladies, les cancers du foie stéatosés et la sclérose tubéreuse de Bourneville, pour mettre le doigt sur les voies de signalisation qui sont impliquées », expliquent Mario Pende et Ganna Panasyuk, à l'Institut Necker-Enfants Malades à Paris. Des travaux qui leur ont permis de lever le voile sur deux mystères liés à la voie mTOR et à la nutrition : pourquoi le foie présente un risque accru de développer des tumeurs quand il est gras et pourquoi la restriction



© D. Vincak/Fotolia

calorique peut entraîner une augmentation de la longévité. À chaque fois, les chercheurs ont réalisé des expériences *in vitro*, sur des prélèvements de tissus humains atteints par ces maladies, et *in vivo*, sur des souris auxquelles ils avaient appliqué les mutations responsables de leur développement. Avec comme résultats d'identifier le mécanisme d'action de deux protéines qui interagissent avec mTOR, S6 kinase et Akt2.

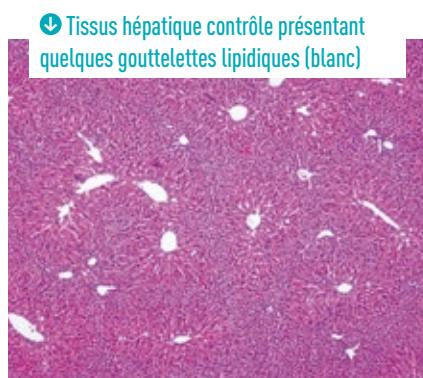
Premier objet de leurs observations, les cancers du foie stéatosés sont dus à des mutations génétiques qui entraînent accumulation de graisse – ou stéatose – et développement de tumeurs. Mario Pende et Ganna Panasyuk ont « fait le lien entre la protéine Akt2 et PPAR γ et HNF1 α », deux molécules qui régulent l'expression des gènes. Si HNF1 α est connu pour réguler la différenciation des cellules du foie (hépatocytes), PPAR γ , lui, favorise le développe-

ment d'adipocytes, les cellules qui stockent la graisse. Sous l'influence d'une suralimentation ou de mutations spontanées, la protéine Akt2 inhibe l'activité de HNF1 α au profit de l'activité de PPAR γ . Un glissement d'activité qui favorise la stéatose, mais aussi la formation de tumeurs hépatiques car HNF1 α est également un suppresseur de tumeur. Surtout, l'équipe a démontré qu'il est possible de bloquer l'action de PPAR γ grâce à un médicament, ce qui empêche le développement de ce type de cancer du foie, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En utilisant sensiblement le même protocole sur la sclérose tubéreuse de Bourneville – alliant symptômes cutanés, rénaux et neuropsychiatriques –, Mario Pende et ses collègues ont mis au jour les mécanismes liant nutrition et vieillissement.

¹ Voie de signalisation. Ensemble de mécanismes de communication qui régissent le fonctionnement et l'activité des cellules

Mario Pende, Ganna Panasyuk : unité 1151 Inserm/CNRS/Université Paris-Descartes, équipe Contrôle de la croissance cellulaire par les nutriments



↓ Tissus hépatique contrôlé présentant quelques gouttelettes lipidiques (blanc)



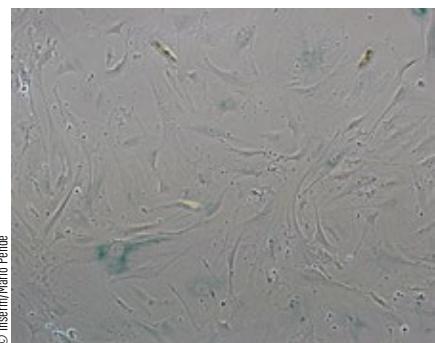
↑ Quand l'activation de mTOR est incontrôlée, les tissus hépatiques accumulent de la graisse.

© Inserm/Mario Pende

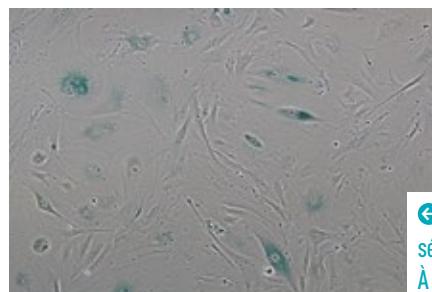
Donnée déjà connue : l'inhibition de la voie mTOR au sein des cellules mime les effets de la restriction calorique – même si l'apport alimentaire est normal – et notamment l'augmentation de la durée de vie. Ce qu'ils ont découvert : quand la protéine S6 kinase est activée par mTOR, le vieillissement des cellules augmente. « *S6 kinase phosphoryle une autre protéine, ZRF1, qui à son tour active un suppresseur de tumeur, nommé p16, connu aussi pour réguler le vieillissement* », détaille Mario Pende. Des résultats qui confirment le lien étroit entre sénescence et nutrition. Si ces deux séries d'expériences permettent d'ouvrir des voies thérapeutiques pour les deux maladies qui ont servi d'outil de tra-

vail, l'objectif initial des chercheurs était davantage fondamental que clinique. Ces résultats fournissent, en outre, plus de détails sur le fonctionnement de la voie mTOR et témoignent de son impressionnante implication dans de nombreuses fonctions de l'organisme.

Bruno Scala



© Inserm/Mario Pende



► **Sénescence.** Vieillissement naturel des cellules et des organismes

► C. Patitucci et al. *Journal of Clinical Investigation*, 10 avril 2017
doi : 10.1172/JCI90327

► M. Barilari, G. Bonfils et al. *EMBO Journal*, 27 février 2017
doi : 10.1525/embj.20169496

► À gauche. Tissus contrôle : faible présence de cellules sénescentes (marquage bleu).

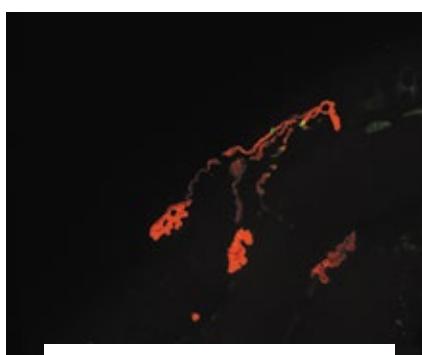
► À droite. Quand l'activation de mTOR est incontrôlée, le nombre de cellules sénescentes augmente.

Sclérose latérale amyotrophique

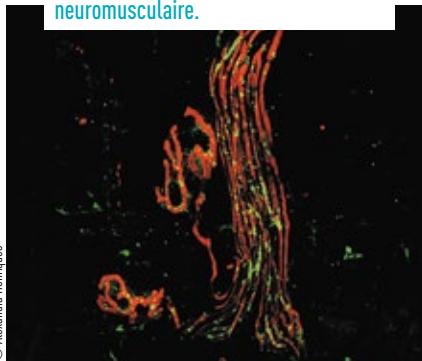
Des lipides au secours des neurones

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, est caractérisée par une paralysie progressive des muscles squelettiques, due à la dégénérescence des neurones. Les personnes atteintes présentent également une perturbation du métabolisme des lipides. Dans un modèle murin de SLA, Jean-Philippe Loeffler et son équipe strasbourgeoise ont observé lors des premiers stades de la maladie que la présence d'une famille de lipides, les glycosphingolipides, diminuait anormalement au niveau des jonctions neuromusculaires, là où l'influx nerveux en provenance des neurones transmet l'information aux muscles. En inhibant une enzyme responsable de leur hydrolyse, la glucocéramidase (GCase), ils ont réussi à préserver les fonctions motrices et à maintenir le nombre de motoneurones, ceux qui font la jonction avec les muscles, de ces souris. Ce résultat prouve l'importance des lipides dans la régénération et le renouvellement de neurones et suggère une nouvelle stratégie thérapeutique visant la GCase. G. M.

► **Hydrolyse.** Décomposition chimique d'une substance par l'action directe ou indirecte de l'eau



► Chez les souris modèles de la SLA (en haut), la quantité de sphingolipides (en vert) est moindre que chez les souris contrôle (en bas) le long de l'axe neuromusculaire.



Jean-Philippe Loeffler : unité 1118 Inserm/Université de Strasbourg, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence

► A. Henriques et al. *Scientific reports*, 12 juillet 2017
doi : 10.1038/s41598-017-05313-0

EN BREF

Cancer

La menthe utile ?

Alors que les différentes espèces de menthe (61) sont utilisées dans plusieurs systèmes de médecine traditionnelle, Gérard Lizard, à Dijon, a testé l'activité biologique d'extraits de trois de ces espèces sur des macrophages – les « éboueurs » du système immunitaire – murins et humains. Ainsi, à des concentrations différentes, elles peuvent déclencher deux processus cellulaires d'intérêt dans la lutte contre le cancer : l'apoptose, ou mort cellulaire programmée, et l'autophagie, impliquée dans les réactions anti-inflammatoires. Des travaux à compléter par des études *in vivo*. J. C.

Gérard Lizard : équipe d'accueil Inserm/Université Bourgogne Franche-Comté, BIO-Peroxil

► F. Brahmi et al. *Pharmaceutical biology*, 7 décembre 2016
doi : 10.1080/13880209.2016.1235208

MALADIES CARDIOVASCULAIRES

De la prévention très en amont


© Kresselk/Fotolia

Les maladies cardiovasculaires ne sont pas toujours une fatalité. En adoptant certains comportements et en surveillant certaines données biologiques, nous pouvons réduire ces risques à tout âge. C'est le credo de la prévention primordiale.

Démonstration...

Comprisant l'ensemble des troubles qui touchent notre cœur et nos vaisseaux, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. Selon l'Organisation mondiale de la santé, 30 % des décès leur sont imputables. En France, elles sont la deuxième cause de mortalité, après les cancers, pour l'ensemble de la population, et la première pour les femmes et les plus de 65 ans. On

dénombreriait ainsi 140 000 décès de causes cardiovasculaires par an en France. Si ces chiffres sont très élevés, la mortalité due à ces maladies est toutefois en baisse depuis 40 ans. Ceci en raison des progrès thérapeutiques, notamment d'urgence. Ensuite, grâce aux efforts de prévention des professionnels de santé, des associations et des pouvoirs publics. « Il y a deux sortes de prévention, avance Luc-Michel Gorre, coordonnateur des Parcours du cœur, événements grand public de la Fédération française de cardiologie. La prévention primaire, réalisée avant d'être malade, et la prévention secondaire, précautions à prendre après la survenue d'un événement cardiovasculaire. » Mais, aujourd'hui, se dessine une troisième voie : la prévention primordiale. Celle-ci inter-

vient en amont de la prévention primaire. « Il s'agit de prévenir l'apparition des facteurs de risques, déjà présents quand on parle de la prévention primaire », explique Jean-Philippe Empana, du Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), un des rares spécialistes français du domaine.

Un message simple

Encore méconnu en France, le concept est né à la fin des années 1970. « En 2010, l'Association américaine de cardiologie (AHA) l'a repris et, pour le promouvoir, a établi un outil pour une santé cardiovasculaire idéale, basé sur sept critères volontairement simplistes », relate le chercheur. Il s'agit d'avoir une activité physique régulière (75 minutes de sport ou 150 d'activité modérée par semaine), de suivre un régime alimentaire équilibré (fruits et légumes chaque jour, poisson deux fois par semaine...), d'obtenir un indice de masse corporel (IMC)¹ inférieur à 25 kg/m², d'être non fumeur depuis au moins 12 mois et, en l'absence de tout traitement, d'avoir un taux de sucre inférieur à 126 mg/dl, un taux de cholestérol total inférieur à 200 mg/ml et une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg. Ces sept critères sont liés aux principaux facteurs de risques des maladies cardiovasculaires : tabagisme, sédentarité, mauvaise alimentation, surpoids, consommation excessive de sel ou d'alcool... Des cibles que visent les messages de prévention primaire diffusés en France depuis des années.

Luc-Michel Gorre en témoigne : « Nos messages de prévention sont axés sur l'équilibre de vie. Par exemple, lors des

« Il s'agit de prévenir l'apparition des facteurs de risques »

Parcours du cœur, nous avons un message simple : « 0-5-30 », pour 0 tabac, 5 fruits et légumes par jour et 30 minutes d'activité physique quotidiennes. » Pour autant, les comportements n'évoluent pas toujours dans le bon sens. Pour preuve, les tendances à la hausse de l'obésité (14,5 % des adultes en 2009 contre 8,5 % en 1997) et de la consommation de tabac (1,8 % entre 2005 et 2010).

Jean-Philippe Empana : unité 970 Inserm/Université Paris Descartes, équipe Épidémiologie cardiovasculaire et mort subite

1 IMC. Poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en m)

B. Gaye et al. J Am Coll Cardiol., 1^{er} mai 2017
doi : 10.1016/j.jacc.2017.05.011



Les messages de prévention sont donc plus que jamais d'actualité.

Un bénéfice établi

« D'autant que les bénéfices de la prévention primordiale ont été quantifiés par de nombreuses études aux États-Unis et en Chine, illustre Jean-Philippe Empana. Plus les facteurs de risques sont à un niveau optimal, moins il y a de risque de décéder ou de contracter une maladie cardiovasculaire. » Néanmoins, toutes ces études ont porté sur des jeunes et des adultes de moins de 55 ans. Or, les plus de 65 ans sont parmi les premiers concernés. L'équipe Épidémiologie cardiovasculaire et mort subite du PARCC s'est donc attachée à étudier la relation entre les sept critères et les événements cardiovasculaires dans cette population. Elle a ainsi analysé les données de l'étude des Trois Cités, rassemblant une cohorte de 9 294 individus âgés de 65 ans et plus dans les villes de Bordeaux, Dijon et Montpellier, et suivis pendant plus de dix ans. Et quelle belle surprise : les résultats se sont révélés similaires à ceux des populations des tranches d'âges inférieures !

En effet, les individus qui remplissaient entre cinq et sept critères de la santé cardiovasculaire idéale lors de leur inclusion dans l'étude ont vu une réduction de 29 % du taux de mortalité toutes causes confondues et une chute de 67 % en ce qui concerne les événements coronariens et les AVC. Et Jean-Philippe Empana d'ajouter : « La santé est

► Affiche de campagne des Parcours du cœur de la Fédération française de cardiologie

“idéale” si six ou sept facteurs sont remplis de manière optimale. Mais on montre que même si un seul facteur est rempli, c'est déjà bénéfique. Alors si on en a deux, trois... c'est encore mieux. »

Des conclusions qui soulignent donc l'intérêt de la promotion de la santé cardiovasculaire idéale à tout âge et en tout lieu. Ces données françaises, qui complètent les études américaines et chinoises, démontrent en effet une certaine universalité géographique.

Autre résultat : les personnes qui s'approchent d'une santé cardiovasculaire idéale (au moins cinq critères à des niveaux optimaux) sont peu nombreuses, soit seulement un peu plus de 5 % de la population étudiée. Ce qui se retrouve dans la population générale des études selon le scientifique : « la prévalence de la bonne santé cardiovasculaire est faible : moins de 10 % dans le monde », regrette-t-il.

Ces travaux démontrent que les efforts de

► Un IMC supérieur à 25 kg/m², un des critères à respecter pour prévenir les maladies cardiovasculaires

prévention sont à maintenir, voire à renforcer. Et notamment, ce pourrait être l'occasion de former les praticiens à la prévention primordiale et à la santé cardiovasculaire idéale. « Il serait plus simple de parler des sept critères que d'utiliser les outils statistiques actuellement à leur disposition, peu compréhensibles pour les patients, avance

Jean-Philippe Empana.

En plus, c'est une communication positive. Nous ne dirions pas au patient “si vous avez ceci, vous allez avoir une maladie ou mourir”, mais plutôt “si vous ne fumez pas ou si vous mangez des fruits et des légumes, votre santé va s'améliorer”. » L'enjeu pour la santé publique est de taille : ces maladies engendrent des soins pour plus de 3,5 millions de personnes en 2012, selon le ministère de la Santé. Cela a un impact sur le fonctionnement de notre système de santé. Luc-Michel Gorre assène : « Nous ne devons pas attendre d'être malade et pris en charge par l'Assurance maladie. Il faut se prendre en main avant, c'est un acte citoyen. » Si elle peut contribuer à améliorer le bien public comme le bien-être tout court, la prévention primordiale est donc la bienvenue dans l'arsenal préventif.

Pascal Nguyen



Ostéoporose

Les patients à risques peu traités

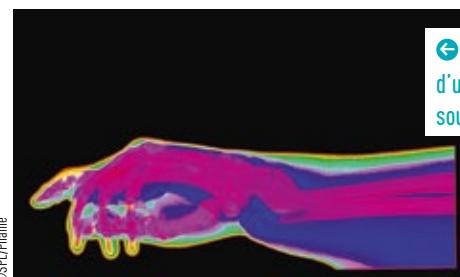
Après 50 ans, les fractures dues à l'ostéoporose sont plus fréquentes et peuvent augmenter le risque de mortalité. Les patients sujets à des fractures ostéoporotiques récurrentes bénéficient-ils de traitements contre cette fragilisation des os ? En s'intéressant aux 204 patients de plus de 50 ans hospitalisés pour une telle fracture, aux CHU de Rennes et de Lorient, **Pascal Guggenbuhl** a révélé que seul un tiers des patients concernés avait reçu un traitement contre l'ostéoporose suite à une première fracture. En cause ? Un

manque de connaissance sur l'indication des traitements par le médecin généraliste ou parfois l'ignorance même de l'existence de la fracture ostéoporotique. Des résultats qui reflètent une méconnaissance de la gravité de cette maladie, trop souvent sous-estimée et considérée comme un phénomène non pathologique, inévitable, lié à l'âge. **A. R.**

Pascal Guggenbuhl : unité 1241 Inserm/Université de Rennes 1, Nutrition, métabolismes et cancer

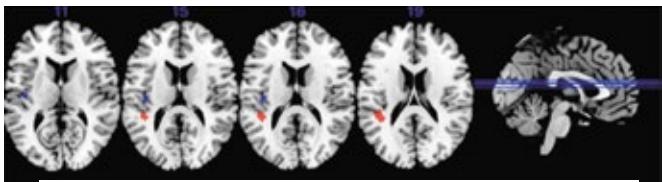
✉ J. Flais et al. *Arch Osteoporos*, 1^{er} mars 2017
doi : 10.1007/s11657-017-0317-4

➡ Fracture du poignet d'une femme âgée souffrant d'ostéoporose



SUICIDE

La vulnérabilité visible sous IRM



©Inserm/Emilie Olié

↑ Sur des coupes de cerveau, à différents niveaux (lignes bleues), on peut observer les zones pour lesquelles l'activation est moindre lors de la phase d'exclusion chez les suicidantes par rapport aux autres femmes : insula (en bleu) et gyrus supramarginal (en rouge).

Les tentatives de suicide résultent à fois de stress sociaux et d'une vulnérabilité individuelle. Afin de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette dernière, **Émilie Olié**, psychiatre à Montpellier, et ses collègues ont demandé à 41 femmes ayant traversé une dépression et à 36 femmes ayant, de plus, fait une tentative de suicide de jouer, tour à tour, à un jeu de balle virtuel. Au cours de cette activité, deux autres joueurs excluaient les participantes pour continuer la partie ensemble, reproduisant ainsi chez elles un stress social. Alors que toutes ont rapporté un sentiment de détresse lorsqu'elles se sont vues exclure du jeu, seules les femmes ayant commis des tentatives de suicide ont montré, sous IRM, une diminution de l'activité cérébrale de deux régions impliquées dans la cognition sociale, l'insula gauche et le gyrus supramarginal. L'identification de marqueurs de vulnérabilité autres que comportementaux est d'importance pour anticiper les passages à l'acte. **O. D.**

Émilie Olié : unité 1061 Inserm/Université de Montpellier, Neuropsychiatrie : recherche épidémiologique et clinique

✉ É. Olié et al. *Sci. Rep.*, 7 mars 2017 ; doi : 10.1038/s41598-017-00211-x



Grossesse

Les dangers de l'alcool mieux intégrés

Quelles sont les connaissances et les opinions des femmes enceintes vis-à-vis de l'alcool aujourd'hui ? C'est pour répondre à cette question que **Stéphanie Toutain**, socio-démographe à Paris, a analysé les discussions de 40 femmes enceintes sur sept forums en ligne entre février 2014 et juillet 2015. Une étude qualitative qui a permis de mettre en évidence une meilleure connaissance des conséquences de la

prise d'alcool pendant la grossesse par rapport à des études menées en 2008 et 2010. Les femmes enceintes semblent également accorder plus de confiance à leur gynécologue qu'à l'opinion populaire, même si l'expérience familiale garde une place importante dans la prise de position. Cependant, bien que la consommation globale d'alcool pendant la grossesse ait été réduite ces dernières années, l'alcoolisa-

tion ponctuelle importante, phénomène plus connu sous son appellation anglaise *binge drinking*, semble prendre de l'ampleur, notamment entre la conception et la découverte de la grossesse. Un phénomène à prendre en compte dans les futures campagnes de prévention. **A. R.**

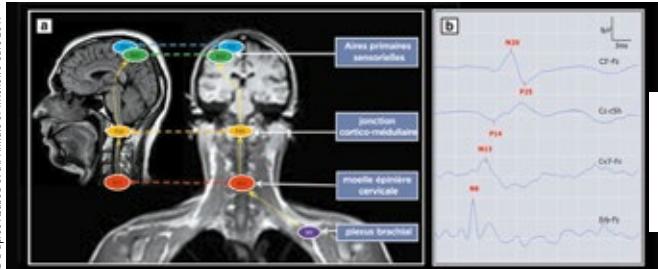
Stéphanie Toutain : unité 988 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes/EHESS, Cermes3

✉ S. Toutain, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 16 mai 2017 ; [11] : 207-12

SOINS INTENSIFS

Nouvel outil de pronostic précoce

© D'après Azabou et al. Annals of Intensive Care 2017



Peut-on prédire le risque de mortalité des personnes sous fortes doses de sédatifs ? C'est ce qu'ont voulu savoir **Tarek Sharshar** et son équipe en menant une étude pilote d'observation dans les unités de soins intensifs de l'Hôpital Raymond-Poincaré de Garches et de l'Hôpital Beaujon de Clichy. L'activité cérébrale a été mesurée chez des patients en réanimation qui nécessitaient de fortes doses de sédatifs. La méthode choisie permet de vérifier la qualité de

la conduction de l'information, sous forme de potentiels électriques, dans le système nerveux après une stimulation : l'observation de délais éventuels constitue le reflet d'un dysfonctionnement de la voie en question. Résultat ? Un retard dans les voies sensitives est corrélé à une mortalité plus élevée, et un allongement du temps de conduction des voies auditives pourrait être une indication de la survenue d'un retard de réveil ou d'un syndrome confusionnel après l'arrêt de la sédation.

Localisation sur une IRM (en a) de l'activité cérébrale en différentes régions en réponse à la stimulation du nerf médian, et enregistrement de ces réponses (en b).

Alors que l'état neurologique est difficilement évaluable lors d'une sédation profonde, ces travaux sont les premiers à pouvoir évaluer précocement un pronostic vital et neurologique chez ces patients dans un état grave. D'autres centres hospitaliers devraient bientôt être impliqués dans l'étude.

A. R.

Tarek Sharshar : unité 1173 Inserm/Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Infection et inflammation

↳ E. Azabou et al. Annals of Intensive Care, 12 juin 2017
doi : 10.1186/s13613-017-0290-5

EN BREF

Ulcère de Buruli Diminution de l'incidence

Caractérisé par une nécrose de la peau et des ulcères de grande taille, l'ulcère de Buruli est dû à la bactérie *Mycobacterium ulcerans*. En 45 ans, le nombre d'infections en Guyane française a diminué, passant de 6,07 pour 100 000 personnes par an entre 1969 et 1983 à 3,49 sur la période 1999-2003. Ces résultats, issus des données de l'hôpital de Cayenne, montrent aussi une diminution de la proportion d'enfants infectés. Pour **Maylis Douine** qui a mené l'étude, celle-ci serait due à l'amélioration des conditions de vie, aux recommandations de prévention et à un meilleur accès aux services de santé. J. C.

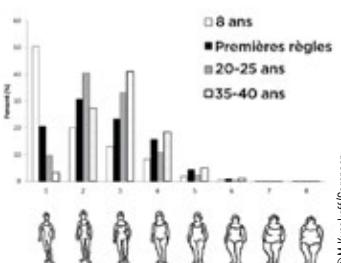
Maylis Douine : CIC 1424 Inserm/Université des Antilles et de la Guyane/CHU, Centre d'investigation clinique Antilles-Guyane

↳ M. Douine et al. Lancet Planet Health, mai 2017 ; 1 : e65-73

Endométriose

Un problème de taille

L'endométriose, caractérisée par la présence de tissu utérin en dehors de la cavité utérine, est une maladie gynécologique fréquente : elle touche entre 6 et 10 % des femmes, chez lesquelles elle provoque de fortes douleurs pelviennes. À partir de l'étude E3N¹², qui inclut près de 100 000 femmes, **Marina Kvaskoff**, épidémiologue au CESP de Villejuif, et ses collègues se sont penchés sur la question du lien entre l'endométriose et les mesures anthropométriques (taille, poids, mensurations...) dans le temps. Selon leurs observations, plus l'indice de masse corporelle est élevé à l'âge de 8 ans et à la puberté, plus le risque d'endométriose est faible, tandis qu'une grande taille est associée à un risque plus important d'endométriose. En outre, ils ont découvert que ce risque est d'autant plus grand que le buste est long. Ce paramètre corporel étant défini par les taux d'hormones sexuelles à la puberté, cette observation suggère un lien entre endométriose et hormones. Ces résultats apportent un éclairage nouveau sur l'origine biologique potentielle de la maladie, qui, bien que bénigne, est un facteur de risque pour le cancer des ovaires, les mélanomes et l'infertilité. D'avantage d'études sont nécessaires pour mieux identifier les facteurs hormonaux et environnementaux sous-jacents à ces associations et préciser leur fenêtre critique d'exposition. G. M.



Evolution des mensurations (représentées par les silhouettes) à travers les âges

E3N. Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale, gérée par une équipe Inserm et soutenue par la MGEN, Gustave-Roussy et la Ligue contre le cancer

Marina Kvaskoff : unité 1018 Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris-Sud 11 – INED, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP)

↳ L. V. Farland et al. Human Reproduction, 7 juin 2017 ; doi : 10.1093/humrep/dex207

Antibiotiques

Surdosage en soins intensifs

Contre les infections au staphylocoque doré, l'oxacilline et la cloxacilline, sont les antibiotiques les plus utilisés en soins intensifs. S'il existe des recommandations internationales de dosage, elles ne précisent pas d'adaptation pour les troubles rénaux. En suivant 62 patients traités par l'une des deux molécules, en soins intensifs à l'hôpital Bichat, à Paris, **Bruno Mourvillier** a montré que 83,9 % d'entre eux étaient en surdosage. Étant donné les effets secondaires, il suggère que les doses soient précisément adaptées et réduites. J. C.

Bruno Mourvillier : unité 1137 Inserm/Université Paris 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7, IAME : infection, antimicrobiens, modélisation, évolution

↳ M. Neuville et al. Annals of Intensive Care, 22 mars 2017 ; doi : 10.1186/s13613-017-0255-8

HYPERTENSION PULMONAIRE Un nez électronique qui a du flair !

Par le biais du laboratoire international associé (LIA) Inserm-Technion, la collaboration entre Hossam Haick, en Israël, et Sylvia Cohen-Kaminsky, directrice de recherche dans une unité Inserm à Paris, a contribué à la mise au point d'un nez électronique. Son rôle ? Diagnostiquer rapidement 17 maladies, dont l'hypertension artérielle pulmonaire.



© iStock

Remplacera-t-on un jour les prises de sang, biopsies, poses de cathéter et autres batteries d'examens plus ou moins invasifs par le simple recueil de l'haleine pour diagnostiquer une maladie ? C'est en tout cas sur cette voie que s'est engagée **Sylvia Cohen-Kaminsky**, directrice de recherche CNRS dans l'unité de recherche Inserm/université Paris-Sud Hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique, dirigée par **Marc Humbert**, à l'Hôpital Marie Lannelongue (Le Plessis-Robinson). « *Tout a commencé sur une plage, raconte la chercheuse. Je lisais un article dans Le Monde, sur des chiens renifleurs capables de détecter des maladies par l'odorat. Il se terminait, sans plus de précisions, sur la mention d'un laboratoire qui travaillait sur un nez électronique.* » La chercheuse, engagée dans la recherche sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une maladie rare due à l'occlusion progressive des petites artères des poumons, enquête et se rapproche de Hossam Haick, à l'Institut israélien de technologie Technion, à Haïfa. C'est en effet ce spécialiste des nanomatériaux qui œuvre à l'élaboration de nano-

capteurs innovants, capables de faire le lien entre les molécules volatiles présentes dans l'haleine et telle ou telle maladie.

Un diagnostic précoce et non invasif

« *Un système de détection aussi peu invasif serait une réelle avancée pour la qualité de vie des patients atteints d'HTAP* », s'enthousiasme Sylvia Cohen-Kaminsky. Car les patients mettent en moyenne presque 3 ans avant d'être diagnostiqués et la maladie est mortelle dans les 3 à 5 ans suivant le diagnostic. « *Plus le diagnostic est précoce, meilleurs sont le pronostic et la survie des malades* », indique Marc Humbert, également directeur du Centre de référence de l'hypertension pulmonaire, à l'hôpital Bicêtre (AP-HP).

La cause de ce retard de diagnostic ? Des symptômes peu caractéristiques, comme l'essoufflement à l'effort, auquel, de plus, les patients s'adaptent. Et, lorsque la maladie est identifiée, elle est déjà à un stade avancé. « *Au fur et à mesure que les artères des poumons se bouchent, le cœur droit doit compenser pour que les organes continuent à être oxygénés : il s'hypertrophie et finit par défaillir* », précise Sylvia Cohen-Kaminsky. Or, actuellement, le diagnostic nécessite l'introduction d'un cathéter, vers les cavités droites du cœur et l'artère pulmonaire où la pression artérielle est mesurée. Un geste invasif réalisé sous anesthésie locale. Si l'on pouvait repérer l'HTAP plus facilement, et très rapidement, les patients auraient davantage de chances d'être traités assez tôt. « *Car si des vasodila-*



➤ Ceci est un nez. Cette petite boîte renferme des composés qui réagissent aux composés volatiles de l'haleine et envoient des signaux électriques différents en fonction de leur nature.

Marc Humbert : unité 999 Inserm/Université Paris-Sud 11 – Centre chirurgical Marie Lannelongue

Sylvia Cohen-Kaminsky : unité 999 Inserm/Université Paris-Sud 11 – Centre chirurgical Marie Lannelongue et unité 31 Inserm/CNRS/Université Paris-Sud 11, Institut Paris-Saclay d'innovation thérapeutique

tateurs permettent en général d'atténuer les symptômes et d'améliorer la survie, la transplantation pulmonaire est souvent nécessaire chez les patients réfractaires aux traitements médicaux », insiste Marc Humbert, qui dirige aussi le département hospitalo-universitaire Thorax innovation.

À chaque maladie sa signature olfactive

Comment le nez électronique intervient-il ? Au cœur du dispositif : les composés olfactifs volatils (COV), ceux-là mêmes qui composent les odeurs. « *Celle du café, par exemple, est due à la présence de plus de 800 composés volatils odorants, dont une vingtaine sont majoritaires* », relate la chercheuse. Quand nous humons un robusta ou un arabica, nous n'identifions pas chacune des molécules odorantes : c'est leur ensemble qui signale à notre cerveau que ça sent le café ! Le nez électronique est bioinspiré du sens de l'odorat et repose sur ce même principe de reconnaissance d'une signature, propre à une maladie. De fait, le dysfonctionnement lié à la maladie signifie que certaines voies métaboliques et de signalisation celulaire sont altérées : elles produisent alors un bouquet de composés volatils – résultant des échanges alvéolaires pulmonaires – différent de celui des conditions physiologiques. Et c'est ce changement que la machine identifie dans l'haleine des patients, grâce à des processus d'apprentissage et à la mise au point d'algorithmes avancés de reconnaissance des odeurs.

L'alliance des nanomatériaux et de l'intelligence artificielle

Techniquement, les composés volatils présents dans l'haleine modifient les propriétés de conducteurs électriques, tels que

→ Après une simple expiration dans le nez électronique, relié à un ordinateur, l'haleine est analysée et un logiciel couplé à des nanomatériaux permet de diagnostiquer 17 maladies.



© Hossam Haick/Technion

des réseaux de nanotubes de carbone, de nanofils de silicium, ou de nanoparticules d'or, revêtus d'une matrice organique. Chaque nanodétecteur reconnaît un sous-ensemble de COV, et non un seul en particulier, et envoie un signal électrique en retour. L'ingéniosité du système développé tient à ces réactions semi-sélectives et à l'intervention d'une analyse intégrée de type intelligence artificielle. « *Il n'est pas nécessaire de détecter des COV pré-identifiés. Le nez électronique reconnaît un ensemble de COV, dont la nature et la quantité sont caractéristiques de la maladie* », souligne Sylvia Cohen-Kaminsky. Après avoir fait la preuve de concept que le nez électronique pouvait effectivement repérer l'HTAP, et même distinguer différentes formes de la maladie ainsi que leur degré de sévérité, dans un essai sur 22 patients et 23 sujets sains, l'équipe envisage un essai clinique de plus grande envergure.

Pour aller plus loin encore, dans le contexte du LIA Inserm-Technion créé fin 2013 – et qui va être reconduit pour 4 ans –, les chercheurs de l'unité, partenaire du Laboratoire d'excellence en recherche sur le médicament et l'innovation thérapeutique (LabEx Lermit) de l'université Paris-Sud, recueillent les composés volatils émis directement par les cellules pulmonaires microvasculaires isolées des poumons explantés des patients et les identifient par des analyses qualitatives et quantitatives. Le but ? Les comparer aux composés volatils présents dans l'haleine et tenter de les relier aux voies métaboliques altérées dans lesquelles ils sont produits dans le contexte de l'HTAP. La connaissance des composés volatils plus particulièrement impliqués dans la maladie permettra de mieux personnaliser les nanodétecteurs, pour la mise au point d'un nez dédié à la détection de l'HTAP.

Julie Coquart

17 maladies diagnostiquées

Fin 2016, Morad K. Nakhleh, qui a fait sa thèse au laboratoire de Hossam Haick et travaille maintenant dans l'équipe de Sylvia Cohen-Kaminsky, dans le cadre du laboratoire international associé Inserm-Technion, a publié la liste des maladies qu'il était possible d'identifier à partir de l'haleine, grâce au nez électronique. Résultat : 17, dont la sclérose en plaques, la maladie de Crohn et de nombreux cancers, avec une précision de 86 %. « *Surtout, note Sylvia Cohen-Kaminsky, le dispositif permet de distinguer aussi les différents stades de la maladie, ainsi que des pathologies très voisines, comme une maladie de Parkinson classique et un syndrome parkinsonien atypique, dont les mécanismes en cause sont différents.* » En parallèle, les échantillons d'haleine étaient analysés de manière qualitative et quantitative. Les chercheurs se sont ainsi rendus compte que, sur 150 COV détectables, 13 suffisaient à identifier une maladie.

⇒ **Voies de signalisation.** Ensemble des mécanismes de communication qui régissent le fonctionnement et l'activité des cellules.

⇒ **Preuve de concept.** Démonstration de l'intérêt d'une invention ou d'une technologie

⇒ S. Cohen-Kaminsky et al. *Am J Respir Crit Care Med.*, 15 septembre 2013 ; doi : 10.1164/rccm.201303-0467LE

⇒ M. K. Nakhleh et al. *ACS Nano*, 21 décembre 2016 doi : 10.1021/acsnano.6b04930

⇒ M. K. Nakhleh et al. *Eur Resp J.*, 23 février 2017 doi : 10.1183/13993003.01897-2016



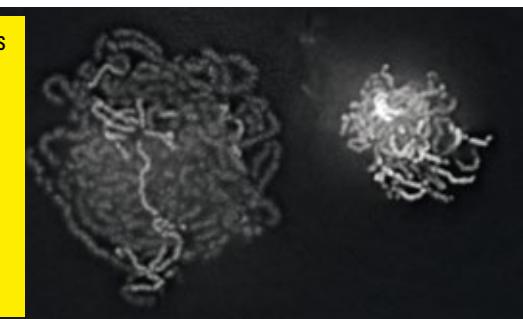
CHROMOSOMES

Un compactage plus complexe que prévu

Avant la division d'une cellule mère en deux cellules filles, processus appelé mitose, chaque chromosome dupliqué s'organise en paire de chromatides, des fibres d'ADN enroulées autour d'un assemblage de huit histones, des protéines de compaction. Cette structure ADN-histone, appelée nucléosome, est indispensable à l'assemblage des chromosomes

mitotiques. Indispensable ? Pas si sûr. En effet, l'équipe de Tatsuya Hirano de l'institut Riken a incubé des chromosomes de souris dans un milieu dépourvu d'Asf1, une histone essentielle à la formation du nucléosome. Résultats ? Contre toutes attentes, l'ADN réussit à se compacter partiellement grâce à l'intervention de condensines. Déjà connu

à gauche, sans nucléosome, la compaction des chromosomes est possible mais moindre qu'à droite, où les nucléosomes interviennent.



© Keishi Shintomi

pour intervenir dans la condensation de l'ADN, ce complexe de protéines semble ainsi avoir un rôle plus important que prévu. De prochaines études devraient

permettre d'affiner le rôle de chaque structure dans cette phase majeure de la vie de la cellule.

→ K. Shintomi et al. *Science*, 18 mai 2017
doi : 10.1126/science.aam9702



PALUDISME

Des gènes qui font de la résistance

Chez certaines personnes, il existe une résistance naturelle au paludisme, associée à une région du chromosome 4. Pour en savoir plus, une quarantaine de chercheurs dirigés par Dominic Kwiatkowski du Wellcome Trust Sanger Institute à Hinxton ont analysé, en détail, cette région génomique chez 1 269 personnes d'Afrique subsaharienne. Bilan ? Les individus les moins sensibles à cette maladie tropicale possèdent un réarrangement complexe de leurs gènes *GYPB* et *GYPB*. Ces derniers sont déterminants dans la transmission du parasite *Plasmodium falciparum* car ils codent ses récepteurs cibles présents sur la membrane des globules rouges humains. Détenir deux gènes hybrides *GYPB-A* réduit de 40 % le risque de contracter la forme sévère du paludisme. Reste désormais à découvrir les mécanismes biochimiques consécutifs à ces modifications génétiques.

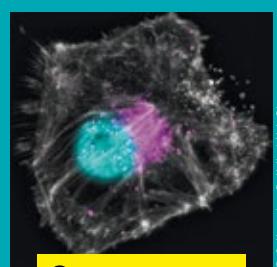
→ E. M. Leffler et al. *Science*, 18 mai 2017
doi : 10.1126/science.aam6393



CANCER DU PANCRÉAS

Des exosomes contre *Kras*

Il y a 20 ans, les exosomes, des petits sacs vésiculaires circulant dans les fluides corporels, étaient considérés comme des structures sans intérêt servant à évacuer les molécules inutiles des cellules. Progressivement, les scientifiques ont découvert leur rôle subtil de messagers intercellulaires. Pour utiliser cette fonction à des fins thérapeutiques, Raghu Kalluri du centre oncologique MD Anderson de l'université du Texas et ses collègues ont développé des exosomes artificiels, les iExosomes. À l'intérieur, des petits ARN capables de désactiver par interférence^{::} le gène *Kras* dont la mutation est responsable, en grande partie, de la progression du cancer du pancréas, un des plus agressifs. Leurs essais sur un modèle de souris montrent qu'ils sont plus efficaces que les liposomes, un autre type de vésicule, pour délivrer les petits ARN aux cellules du pancréas. De plus, la présence de la molécule CD47 — les empêchant d'être reconnus comme des intrus et détruits par le système immunitaire — sur leur membrane augmente leur temps de présence dans le sang, et donc leur temps d'action. L'injection de ces iExosomes a permis aux souris de vivre deux fois plus longtemps que celles n'ayant pas été traitées. Un espoir pour la mise en place de cette thérapie chez l'Homme.



↑ Cellule cancéreuse du pancréas (noyau en bleu) ayant absorbé des exosomes (en violet)

© S. Kamerkar, R. Kalluri, V. LeBlanc

INCONTINENCE URINAIRE

Les promesses de l'électro-acupuncture

Lors d'une activité physique infligeant une pression sur la vessie, certaines femmes libèrent de l'urine de manière incontrôlée. Pour remédier à ce symptôme très embarrassant au quotidien, une équipe de chercheurs encadrée par Baoyan Liu, de l'hôpital Guang'anmen de Pékin, a évalué sur 404 patientes l'impact d'une thérapie d'électroacupuncture consistant à stimuler les points d'acupuncture avec d'infimes décharges électriques. Après 18 séances localisées dans la région lombosacrée et réparties sur 6 semaines, le volume des fuites urinaires était, en moyenne, réduit de 53,8 % pour le groupe traité contre 13,7 % pour le groupe placebo chez qui l'électroacupuncture était simulée. D'autres études sont prévues pour évaluer l'efficacité de cette thérapie sur le long terme.

→ Z. Liu et al. *JAMA*, 27 juin 2017
doi : 10.1001/jama.2017.7220



FERTILITÉ

Premier ovaire imprimé en 3D



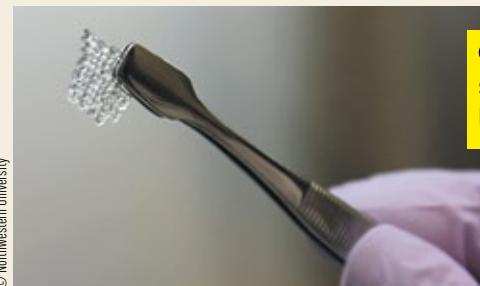
Préserver sa fertilité dans le cadre d'un traitement médical qui altère la fonction reproductive est un enjeu majeur pour les patientes. Pour répondre à ce défi, des équipes de médecins et de scientifiques de l'université Northwestern de l'Illinois, encadrées par Teresa Woodruff et Ramille Shah, viennent de concevoir, grâce à l'impression 3D, un maillage à base de filaments de gélatine qui fait office de substrat de tissu ovarien. Après l'avoir testé *in vitro*, les

chercheurs ont transplanté cet ovaire artificiel avec une quarantaine de follicules ovariens à différents stades de maturation chez sept souris ayant subi une ablation des ovaires. En une semaine seulement, les follicules ont été revascularisés, puis leur croissance et leur maturation ont abouti à l'expulsion d'une cellule reproductrice femelle ou ovocyte. Après accouplement, trois souris ont donné naissance à des souriceaux en bonne santé. D'autres travaux sont

en cours pour construire une matrice adaptée aux follicules ovariens humains.

Follicule ovarien. Ensemble de cellules situées dans l'ovaire où se développent les cellules reproductrices femelles ou ovocytes

M. M. Laronda, A. L. Rutz *et al. Nat Commun.*, 16 mai 2017 ; doi : 10.1038/ncomms15261



Ovaire artificiel de souris obtenu grâce à l'impression 3D

LE POINT AVEC



Christophe Roux

chef du service de biologie et médecine de la reproduction au CHRU de Besançon

Science&Santé : En quoi cette matrice 3D est-elle particulièrement innovante ?

Christophe Roux : En général, on produit des matrices peu contrôlées dans leur conception. Ici, avec l'imprimante 3D, l'architecture est optimisée pour créer un environnement favorable à la folliculogenèse, c'est-à-dire au développement des follicules. Grâce à cette matrice conçue en trois dimensions avec des angles bien définis et une porosité optimale, les follicules adhèrent convenablement

sont vascularisés rapidement. C'est aussi la première de ce type, qui, greffée, restaure les fonctions hormonales et reproductive de l'ovaire chez la souris.

S&S : Peut-on envisager l'utilisation de cet ovaire artificiel chez la femme ?

C. R. : Il est difficile d'anticiper une transposition telle quelle chez la femme. En effet, si ce système peut fonctionner en tant qu'ovaire artificiel chez la souris, c'est parce que la folliculogenèse y est beaucoup plus courte que chez la femme, et ses ovaires plus petits. Le temps pendant lequel la matrice 3D intervient est donc assez court. Mais elle pourrait être utile dans la reconstruction ovarienne.

S&S : De quoi s'agit-il ?

C. R. : Dans le cas des leucémies, par exemple, la thérapie comporte un risque pour l'appareil reproducteur : on prélève puis on cryoconserve le tissu ovarien avant d'administrer le traitement anticancéreux. Mais il y a une forte probabilité qu'il soit contaminé par des cellules cancéreuses : on ne peut donc pas transplanter le tissu ovarien tel quel chez la patiente guérie. La solution consiste à lui greffer uniquement ses follicules isolés, et notamment ses follicules primordiaux non activés, pour recoloniser l'ovaire restant ou à construire un ovaire artificiel de manière pérenne. Dans ce dernier cas, avant la greffe, nous les plaçons

dans une matrice en fibrine – une protéine filamentuse – biodégradable qui disparaît au profit de la reconstruction d'un tissu de soutien. La matrice 3D élaborée par les chercheurs de l'Illinois pourrait faire gagner du temps pour la recolonisation en évitant l'étape de dégradation de la matrice. Mais les effets de sa persistance dans le temps restent encore inconnus et elle pourrait devenir une charpente gênante pour la maturation du follicule. De plus, sera-t-elle apte à se substituer aux matrices actuelles qui favorisent les interactions complexes entre les follicules eux-mêmes et entre les follicules et le tissu de soutien du cortex ovarien ?

S&S : Quelles sont les autres pistes pour préserver la fertilité féminine suite à un traitement ?

C. R. : Déjà, l'objectif aujourd'hui est de proposer des traitements contre le cancer moins toxiques pour les cellules reproductrices, comme les thérapies ciblées. Certains travaux montrent aussi que l'utilisation de cellules souches offre la possibilité d'obtenir de nouveaux follicules primordiaux qui permettraient ainsi de s'affranchir de l'utilisation de ceux présents dans l'ovaire depuis la période fœtale.

Propos recueillis par Julie Paysant

Christophe Roux : CIC 1431 Inserm/CHRU Besançon/Université de Franche-Comté et unité 1098 Inserm/Etablissement français du sang/Université de Franche-Comté

TÊTES CHERCHEUSES A L'HONNEUR

Depuis 15 ans, Cécile Martinat tente de comprendre les maladies génétiques rares et de trouver des molécules pour les soigner. Cela, grâce aux cellules souches pluripotentes, capables de se multiplier indéfiniment et de donner tous les types cellulaires de notre corps. Une aventure scientifique... et humaine.

CÉCILE MARTINAT

UN OBJECTIF : LA LUTTE CONTRE LES MALADIES RARES

En 2015, Cécile Martinat prenait la tête de l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-Stem) à Évry. Un an plus tard, en 2016, elle était élue présidente de la Société française de recherche sur les cellules souches (FSSCR), qui vise à développer et à valoriser au niveau national et international la recherche française dans ce domaine. Une double nomination somme toute logique. Et pour cause : en moins de 15 ans, cette biologiste est devenue l'un des plus grands experts des cellules souches et des maladies rares, en France et dans le monde. À l'origine, rien ne la prédestinait à une telle trajectoire. « Je suis née en 1973 un peu au milieu de nulle part, dans un tout petit village de 700 âmes près de Niort dans les Deux-Sèvres : Saint-Pompain, narre-t-elle. J'ai déménagé à Paris seulement à l'âge de 14 ans, quand ma mère, ma sœur et moi avons rejoint mon père, attaché culturel à l'Académie des beaux-arts ». Passer de son paisible village natal, où ses principales occupations étaient « grimper aux arbres et monter sur les bottes de foin », à la vie tourbillonnante de

la capitale n'a pas été facile pour elle. « Mais d'un autre côté, cela m'a permis de découvrir un monde que j'apprécie beaucoup : celui de l'art », relativise-t-elle. Ainsi, comme sa sœur aînée, devenue directrice d'un musée dans l'Allier, elle aurait pu marcher dans les pas de son père et embrasser elle aussi une carrière culturelle. Mais non : elle a plutôt préféré opter pour un métier scientifique... comme sa mère, médecin.

Son baccalauréat en poche, elle intègre donc l'université Pierre-et-Marie-Curie à Paris. Là, elle rencontre deux professeurs qui la marqueront à jamais : Pierre Netter, microbiologiste, et Bernard Dujon, généticien. « C'était des professeurs passionnés et passionnnants. Ce sont eux qui m'ont donné envie de continuer dans cette voie », souligne-t-elle. Avant de confier : « En fait, je n'ai jamais fait de plan de carrière ; je fonctionne beaucoup aux rencontres... ».

Puis en 1997, elle se lance dans une thèse en virologie à l'Institut Pasteur. À l'issue de laquelle elle s'envole, en 2001, pour les États-Unis, afin de réaliser un post-doctorat à l'université Columbia de New York. C'est

là qu'elle découvre pour la première fois les cellules souches pluripotentes. « Mon travail consistait à utiliser des cellules souches embryonnaires¹ de souris, puis d'humains, pour mieux comprendre l'implication de certains gènes dans des formes génétiques de la maladie de Parkinson, se remémore-t-elle. J'ai tout de suite été happée par l'extraordinaire plasticité de ces cellules. Et j'ai su alors que je voulais continuer dans ce domaine. » Ceci dit, nous aurions pu ne jamais la voir évoluer en France. Car de ce côté de l'Atlantique, la recherche sur les cellules souches embryonnaires est restée interdite jusqu'en... 2013 ! « Pour continuer à travailler sur ces cellules, j'avais décidé de rester aux États-Unis », confie-t-elle.

Heureusement, en mai 2005 lors d'un congrès scientifique à San Diego, son chemin croise celui du biologiste Marc Peschanski. Le chercheur lui parle de son intention d'ouvrir prochainement un grand laboratoire dédié à la recherche sur les cellules souches. Lequel n'est autre que... l'I-Stem. « Ce projet m'a paru extrêmement ambitieux, se souvient-elle. Par ailleurs, Marc m'a semblé très réactif,

DATES CLÉS

1997-2001. Doctorat en virologie à l'Institut Pasteur à Paris

2001-2005. Post-doctorante à l'université Columbia à New York

2007-2016. Chargée de recherche Inserm à l'I-Stem à Évry

Depuis 2015. Directrice de l'I-Stem

Depuis 2016. Directrice de recherche Inserm

Depuis 2016. Présidente de la Société française de recherche sur les cellules souches (FSSCR)

très moteur. Aussi, après deux heures de discussion avec lui, j'étais convaincue qu'il fallait rentrer en France pour être de cette aventure ! »

Six mois plus tard, en novembre 2005, elle foule donc de nouveau le sol français. Et là, elle fait une autre « rencontre » qui a beaucoup joué sur ses choix professionnels : le Téléthon. « Je suis arrivée en pleine période de préparation de cet évènement. Alors, des patients qui souffraient de maladies génétiques rares et leurs familles sont venus visiter nos laboratoires. Et j'ai pu, pour la première fois, voir ces malades et leur état. Ce fut pour moi une énorme claque. J'ai saisi, à ce moment-là, toute la nécessité et l'urgence de développer des thérapies contre ces maladies, dont la plupart ne bénéficient encore d'aucun traitement curatif... »

Son domaine de prédilection : les maladies dites « neuromusculaires », qui affectent donc les muscles, comme la maladie de Steinert¹² ou l'amyotrophie spinale¹³, et qu'elle étudie depuis son recrutement par l'Inserm en 2007. « Concrètement, nous utilisons les cellules souches pluripotentes humaines pour produire des neurones moteurs, qui contrôlent les muscles à partir de la moelle épinière. Ces cellules sont affectées lors de ces maladies, mais il n'est pas possible de les prélever chez les

patients pour des raisons éthiques. Puis nous les analysons pour comprendre les mécanismes moléculaires des maladies neuromusculaires et identifier de nouvelles pistes thérapeutiques », détaille-t-elle. Grâce à cette stratégie, en 2011, son équipe réussit à mieux comprendre les mécanismes de la maladie de Steinert. Par la suite, ces travaux ont permis l'identification d'un composé prometteur pour réduire les anomalies liées à la maladie. « Actuellement, cette molécule est testée chez des patients dans un essai clinique de phase 2¹⁴ », se réjouit-elle.

Puis vint 2013 et le moment où Marc Peschanski, alors à l'aube de sa retraite, pense à elle pour reprendre les rênes de l'I-Stem. « Je venais juste d'apprendre que j'étais enceinte de mon deuxième enfant. J'ai donc eu peur de ne pas réussir à tout mener de front, confie-t-elle. Mais une fois encore Marc m'a poussée dans le bon sens. Je lui en saurai toujours gré. » Depuis, la chercheuse ne compte plus ses heures. « Son plus grand défaut est de ne pas savoir encore dire non aux sollicitations extérieures », relève sa collègue **Christine Baldeschi**, qui travaille avec elle depuis 10 années. Mais pas question pour autant pour Cécile Martinat de sacrifier sa vie de famille. « Je passe la plupart de mon temps libre avec mes deux fils de 4 et 5 ans, Émile et Jules. J'adore aller au jardin d'enfants et au cinéma avec eux ! »

Pour l'avenir, la chercheuse espère « assister à la concrétisation des espoirs thérapeutiques portés par les cellules souches dans le domaine des maladies génétiques rares ». Si tout se passe bien, cela pourrait être le cas dans 10 ans.

Kheira Bettayeb



© Inserm/François Guillet

Cécile Martinat, Christine Baldeschi : unité 861 Inserm/Université d'Évry-Val-d'Essonne/Genopole d'Évry

12 Cellules souches embryonnaires. Cellules souches dites pluripotentes, à l'origine de tous les tissus de l'organisme et prélevées directement sur un embryon

13 Maladie de Steinert. Maladie génétique caractérisée par une dégénérescence musculaire progressive, avec baisse du tonus et atrophie musculaire, troubles respiratoires, voire retard mental, et décès précoce

14 Amyotrophie spinale. Maladie génétique caractérisée par une faiblesse et une atrophie des muscles

15 Essai de phase 2. Essai clinique réalisé sur 50 à 100 patients volontaires pour déterminer la dose optimale du médicament testé et ses éventuels effets indésirables

Emmanuelle Génin, directrice du laboratoire Génétique, génomique fonctionnelle et biotechnologies de Brest, a participé à l'élaboration du plan France médecine génomique 2025, qui vise à inscrire l'étude des gènes des patients français dans le parcours de soins. Elle revient sur l'année 2010, qui l'a amenée à proposer le référencement de la diversité génétique sur tout le territoire.

En 2010, j'ai travaillé un an à l'Institut Sanger de Cambridge, en Angleterre.

Là-bas, j'ai découvert que ce centre de référence en génétique avait constitué un outil aux énormes potentialités : une base de données qui répertorierait la diversité génétique des Anglais. Elle listait toutes les variations du génome trouvées chez des milliers d'individus, ainsi que la fréquence de ces variations dans la population anglaise. Elle pouvait ainsi aider à identifier des gènes impliqués dans une maladie, à la diagnostiquer, à retracer les migrations dans le pays, etc. Or à cette époque, nous n'avions rien de pareil en France... Aussi ai-je imaginé développer un outil similaire, qui référencerait cette fois la diversité génétique des Français. Avec **Jean-François Deleuze** du Centre national de recherche en génomique humaine à Évry et **Christian Dina** et **Richard Redon** de l'Institut du thorax à Nantes, nous nous sommes attelés à cette tâche dès 2013. C'est le projet « Exome français » (ou FREX).

À ce jour, nous avons recueilli les données génétiques de 600 personnes issues de 6 régions françaises. Ces informations sont accessibles sur Internet depuis mai dernier*. À l'avenir, nous y ajouterons d'autres régions, pour essayer de couvrir toute la France. À terme, toutes nos données seront incluses dans une infrastructure prévue par le plan France médecine génomique 2025, appelée collecteur-analyseur de données. Notre ambition : faire de

< Mon année en Angleterre m'a amenée à créer une base des données génétiques des Français >



Emmanuelle Génin
unité 1078 Inserm/
Université de Bretagne Occidentale/
Établissement français
du sang – CHU Brest



ce futur outil une immense base de connaissance pour aider au diagnostic. Au départ, notre travail s'est heurté à la réticence de certains médecins, lesquels estimaient que c'était une perte d'argent de séquencer le génome de personnes saines. Mais par la suite, ces mêmes cliniciens ont compris que notre base pouvait les aider dans leur pratique à diagnostiquer des maladies. J'éprouve donc une certaine fierté.

Propos recueillis par Kheira Bettayeb

Jean-François Deleuze : Institut de génomique de la Direction de la recherche fondamentale du CEA

Christian Dina, Richard Redon : unité 1087 Inserm/CNRS/Université de Nantes – CHU de Nantes

* Lien vers la base de données sur la diversité génétique française :
<http://med-laennec.univ-brest.fr/FrExAC/>

L'OLIGOÉLÉMENT QUI SE MET À GENOUX

Caroline Bissardon, post-doctorante Inserm, aime naviguer entre différentes disciplines. En étudiant le sélénium, elle a montré que cet élément présent dans l'alimentation est crucial pour la croissance du cartilage des articulations. Des travaux récompensés par une bourse L'Oréal-Unesco Pour les Femmes et la Science.

Dans certaines régions chinoises au sol pauvre en sélénium, les habitants développent un trouble inconnu sous nos latitudes : la maladie de Kashin-Beck, qui se caractérise par une destruction des articulations. Dans nos contrées cette fois, des études ont montré que les personnes présentant un déficit en sélénium avaient plus de risque de développer une autre maladie qui touche le cartilage : l'arthrose du genou. Ces différentes observations ont soulevé une question cruciale : en quoi le sélénium est-il important pour la construction de la structure du cartilage ? C'est ce qu'a tenté de découvrir Caroline Bissardon lors de sa thèse à l'Institut des sciences de la Terre et au laboratoire Rayonnement synchrotron et recherche médicale à Grenoble. Et résultat : « *En travaillant sur du cartilage de bovins, nous avons montré qu'un déficit en sélénium induit une altération de la résistance du cartilage, et des modifications de sa teneur en certains de ses composants, dont le collagène et les protéoglycanes* », résume la jeune chercheuse de 26 ans. À terme, ces travaux pourraient aider à développer des compléments à base de sélénium,



pour traiter l'arthrose. Ceci dit, Caroline Bissardon suivra les progrès de cette recherche d'un peu plus loin. En effet, en janvier 2017 elle a débuté, au sein d'une équipe de l'université de Grenoble, un post-doc qui porte sur une toute autre question, quoique traitant toujours de cet oligoélément. « *J'étudie les nanoparticules de sélénium et leur potentiel à inhiber la prolifération de certains cancers* », précise-t-elle. Et, ce n'est pas la première fois que son parcours bifurque : « *Avant de travailler sur le sélénium, j'étudiais la physique fondamentale*, raconte-t-elle. *J'aime explorer de nouveaux horizons*. »

Kheira Bettayeb



GRAND ANGLE



ANTIBIO- RÉSISTANCE

La guerre est déclarée !

Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury**

Depuis la découverte de la pénicilline, le premier antibiotique, en 1928 par Alexander Fleming, les bactéries n'ont eu de cesse de résister. Or, antibiotiques et bactéries résistantes sont partout : à l'hôpital, mais aussi dans le monde animal, et même dans l'eau des nappes phréatiques. Autant de milieux où les bactéries renforcent leur arsenal. D'où la nécessité de lutter contre cette antibiorésistance galopante selon le concept *One world, One health*, littéralement « un monde, une santé ». En France, c'est dans cet esprit qu'en novembre 2016 une feuille de route interministérielle a été publiée afin de diminuer la consommation d'antibiotiques de 25 % d'ici 2018 et de réduire les conséquences sanitaires et économiques de l'antibiorésistance. Une feuille de route à laquelle est associé le deuxième plan Ecoantibio centré sur la santé animale. Des défis ambitieux pour un enjeu colossal : éviter qu'une simple plaie devienne une maladie grave.

En 2012, 158 000 cas d'infections liées à des bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques ont été recensés. L'étude Burden, publiée par l'ex-Institut de veille sanitaire (InVS), devenu l'agence Santé publique France, indique également qu'ils ont conduit à 12 500 décès. Un problème loin d'être franco-français. Ainsi, le réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net) « met en évidence une situation particulièrement préoccupante, notamment pour Escherichia coli [responsable d'infections intestinales et urinaires, ndlr.] et Klebsiella pneumoniae [à l'origine de pneumonies, ndlr.], pour lesquelles les pourcentages de résistance signalés dans de nombreuses régions d'Europe sont élevés et, dans de nombreux cas, en augmentation [entre 2012 et 2015, ndlr]. » Enfin, selon l'étude coordonnée par l'économiste britannique Jim O'Neill et publiée en 2016, l'antibiorésistance tue aujourd'hui 700 000 personnes par an à travers le monde. Et si rien n'est fait pour la limiter, en 2050, elle fera 10 millions de victimes par an – soit plus que le cancer, responsable de 8,2 millions de morts – et coûtera mille milliards de dollars à l'économie mondiale. « Les pays du Sud en payent le plus lourd tribut », souligne **Antoine Andremont** du laboratoire Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution (IAME) à Paris.

Si ce scénario catastrophe est encore évitable, indéniablement « l'antibiorésistance est en forte croissance », souligne Marie-Paule Kiely, ancienne sous-directrice générale à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les systèmes de santé et l'innovation, actuellement directrice de recherche attachée à la direction générale de l'Inserm. Pour preuve, l'OMS vient de publier une première liste de douze bactéries pour lesquelles l'urgence de trouver de nouveaux traitements est « critique, élevée ou moyenne » (cf. encadré p. 28).

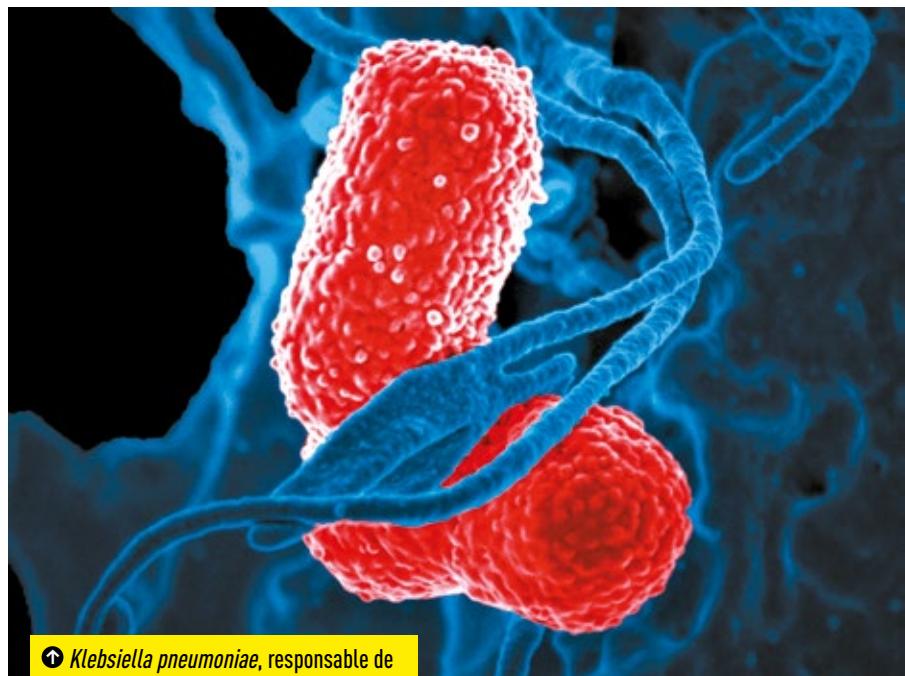
Antoine Andremont, Erick Denamur : unité 1137 Inserm/Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

✉ M. Colomb-Cotinat et al. *Étude Burden BMR, rapport, juin 2015*

✉ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2015, 30 janvier 2017*

✉ Wellcome Trust et gouvernement britannique, *The Review on Antimicrobial Resistance, mai 2016*

✉ OMS, *Communiqué de presse, 27 février 2017*



↑ *Klebsiella pneumoniae*, responsable de pneumonies sévères, une des bactéries les plus antibioresistantes

Cependant, cet état des lieux cache une prévalence variée d'un pays à l'autre. En Europe, l'antibiorésistance est relativement basse au Nord et importante à l'Est et au Sud, la France se situant entre deux, comme le montre le rapport d'EARS-Net. En 2015, dans l'Hexagone, il y avait 15,7 % de SARM, c'est-à-dire des staphylocoques dorés – des bactéries qui sévissent sur les plaies ou lors d'interventions chirurgicales – résistants à la méticilline, un antibiotique de la famille des pénicillines, alors qu'il n'y en avait pas en Islande et qu'en Roumanie, le taux atteignait 57,2 %. Dans le même esprit, en France, le pourcentage de souches de *Pseudomonas aeruginosa*, responsable d'infections pulmonaires, résistantes varie de 11 à 19 % selon les médicaments, le record revenant à nouveau à la Roumanie. Cependant, dans ces deux cas, les taux français tendent à diminuer depuis 2012. Inversement, ceux-ci ne cessent d'augmenter concernant la résistance aux céphalosporines – des antibiotiques de type bêta-lactamine qui bloquent la synthèse de la paroi bactérienne – d'*E. coli* et de *K. pneu-*

moniae. Ils sont respectivement de 11 % et de 30,5 %, alors qu'ils sont quasi nuls en Islande, et de deux à quatre fois plus élevés en Bulgarie.

Une problématique globale

Ces disparités s'expliquent en grande partie par des prescriptions très différentes des antibiotiques d'un pays à l'autre, mais

pas uniquement. En effet, « l'antibiorésistance n'est pas qu'une problématique humaine, tient à souligner **Erick Denamur**, directeur du laboratoire IAME. Elle implique également les animaux et l'environnement. C'est un problème global très complexe à régler. »

« L'antibiorésistance n'est pas qu'une problématique humaine (...), elle implique également les animaux et l'environnement »

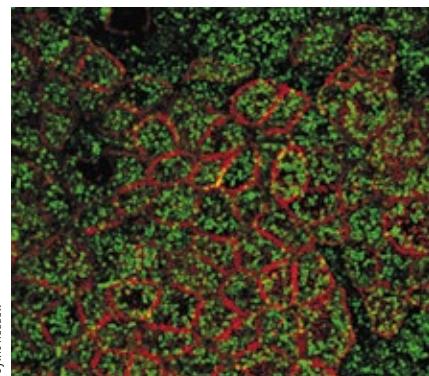
Un avis partagé par la plupart des acteurs de la lutte contre l'antibiorésistance. En effet, les antibiotiques sont présents partout autour de nous.

« Les Hommes, mais aussi les animaux en prennent. Or, une fraction se retrouve dans les déchets et contamine l'environnement, précise le chercheur. En parallèle, les bactéries s'arment pour lutter contre ces traitements, et ce, depuis qu'ils ont commencé à être utilisés. Il y a donc de plus en plus d'agents résistants qui se propagent.

D'autant qu'ils sont également capables de se transmettre ces résistances, de s'échanger leur arsenal. »

Leur propagation est facilitée par le fait que « les Hommes et les animaux partagent le même environnement, les mêmes bactéries, les mêmes antibiotiques, et donc les mêmes bactéries devenues résistantes », explique Jean-Yves Madec, du laboratoire Antibiorésistance et virulence bactériennes de l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses), à Lyon. De fait, l'échange de bactéries entre l'Homme et l'animal passe par les contacts physiques et dans certaines conditions par l'alimentation. Par ailleurs, ces pathogènes peuvent aussi « voyager » comme le montrent de récents travaux sur le SARM menés au Danemark. »

Dans cette étude, à laquelle a participé le vétérinaire, les chercheurs ont montré que les souches de SARM qui infectent des Danois sont issues de volailles contaminées importées d'autres pays européens, dont la France. « Les Danois peuvent avoir contracté



↑ L'infection à *E. coli* (en vert) entraîne la disparition d'une enzyme intestinale (en rouge) et provoque des diarrhées.

la bactérie en manipulant la viande crue avec les mains par exemple, complète Jean-Yves Madec. « Cependant, la sélection et le transfert de l'animal à l'Homme ne concernent que certains types de résistance aux antibiotiques et certaines espèces bactériennes

spécifiques », tient à relativiser Patrice Nordmann de l'université de Fribourg et directeur du laboratoire européen associé Inserm EMergATB-Resist.

Fabienne Petit de l'université de Normandie a, quant à elle, montré que, dans une rivière française, les souches d'*E. coli* pathogènes étaient d'origine bovine en aval de zones de pâturages et d'origine humaine en aval des zones urbaines, leurs concentrations augmentant dans les deux cas. Enfin, les bactéries peuvent aussi se propager grâce aux mouvements de populations. **Étienne Ruppé** et ses collègues du laboratoire IAME ont observé que la moitié des touristes revenus

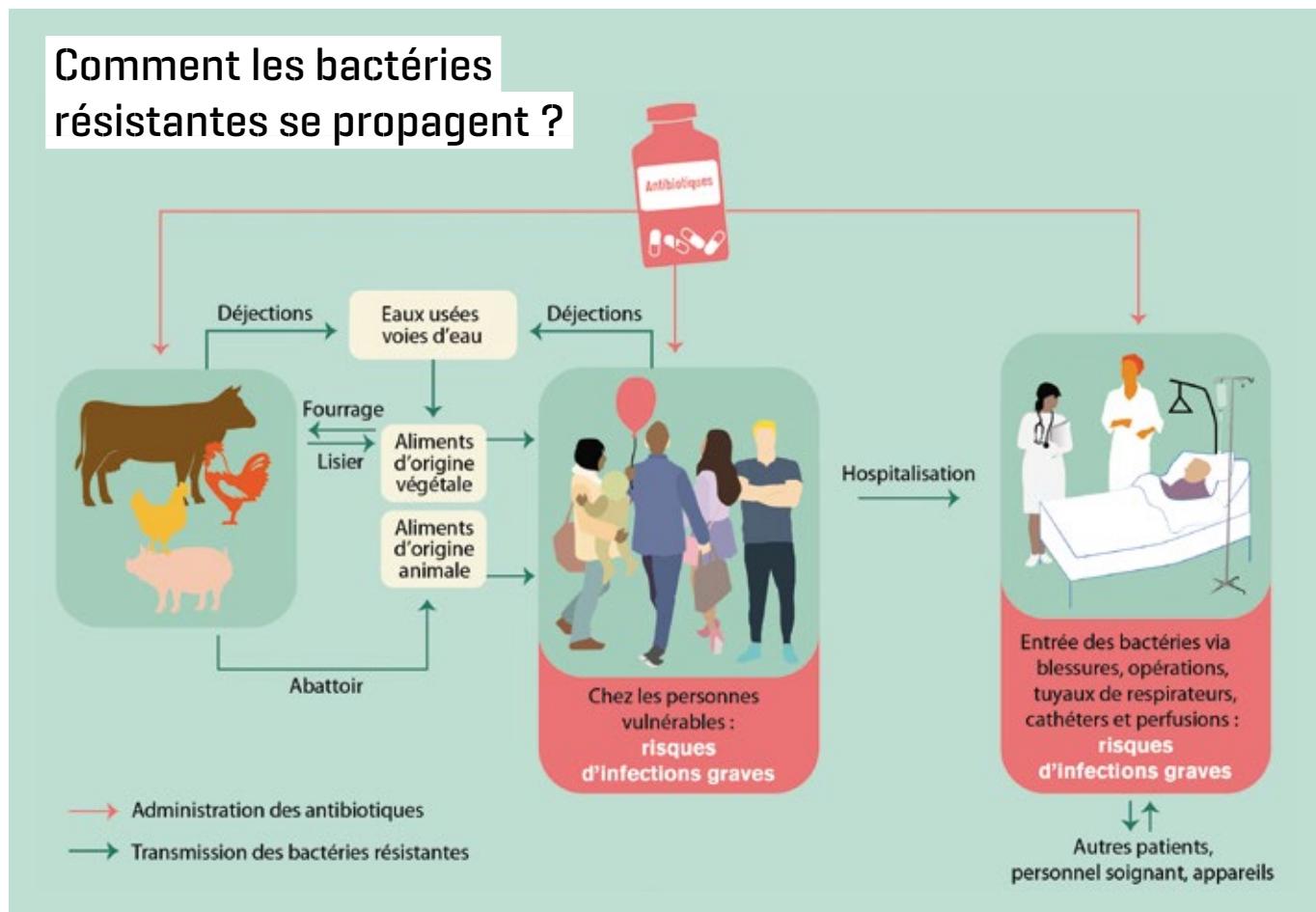
Fabienne Petit : UMR 6143 CNRS/Université de Caen Normandie/Université de Rouen Normandie,

Étienne Ruppé : unité 1137 Inserm/Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

↳ J. Larsen et al. *Clinical Infectious Diseases*, 20 septembre 2016
doi : 10.1093/cid/ciw532

↳ F. Petit et al. *Frontiers in Microbiology*, 18 avril 2017
doi : 10.3389/fmicb.2017.00609

Comment les bactéries résistantes se propagent ?



12 bactéries en urgence thérapeutique

Selon l'OMS, les bactéries pour lesquelles l'urgence est « critique » sont *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et des entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). L'urgence est dite « élevée », entendez par là qu'elles résistent à un moins grand nombre d'antibiotiques, pour six bactéries. Les plus connues sont le staphylocoque doré, *Helicobacter pylori*, responsable d'ulcères de l'estomac, les salmonelles et *Neisseria gonorrhoeae*, à l'origine de la gonorrhée. L'urgence est qualifiée de « modérée » pour le pneumocoque, responsable de pneumonies, *Haemophilus influenzae*, qui déclenche des otites, et les *Shigella spp.*, causes de dysenterie. Enfin, à cette liste, il faut ajouter *M. tuberculosis*, qui est l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde et fait l'objet d'un programme à part entière de l'OMS.

de séjours en zones tropicales, notamment ceux qui y ont pris des antibiotiques, sont porteurs d'entérobactéries multirésistantes, y compris aux traitements les plus récents. Ces bactéries du système digestif sont parfois responsables d'infections graves et sont très répandues à l'hôpital. Force est de constater que les bactéries ne connaissent pas de frontières ni géographiques, ni d'espèces, ni d'environnement.

Une antibiorésistance organisée

Surtout, elles ne manquent pas de répondant pour lutter contre les antibiotiques. Pour se protéger des traitements, les bactéries développent trois grandes stratégies : produire des enzymes qui s'attaquent à l'antibiotique, modifier sa cible afin qu'il ne puisse plus s'y lier, et enfin changer leur paroi afin d'empêcher l'antibiotique d'entrer ou de favoriser son rejet rapide. Ces mécanismes sont naturellement présents chez toutes les espèces bactériennes. Par exemple, *Pseudomonas* est résistante à un grand nombre d'antibiotiques, notamment les céphalosporines, car elle produit une bêta-lactamase, une enzyme qui les détruit. On parle alors de « résistance

naturelle » par opposition à la « résistance acquise ». Cette dernière est due à des mutations survenues dans le chromosome bactérien ou à l'acquisition de gènes de résistance portés par des éléments génétiques mobiles : les plasmides, des bouts d'ADN circulaires qui peuvent être échangés d'une bactérie à l'autre, les transposons, des séquences capables de circuler au sein d'un génome, et les intégrons, un système de capture et d'expression de gènes contenus dans des éléments appelés « cassettes ».

Mutations multiples

Aujourd'hui, grâce notamment aux progrès du séquençage génétique à haut débit¹², l'identification des mutations et des gènes de résistance est grandement facilitée. En revanche, l'origine et le pourquoi de leur apparition restent pour partie mystérieux. Cependant, deux mécanismes susceptibles d'être impliqués sont actuellement étudiés. En cas de stress dû à un antibiotique, se déclenche un mécanisme appelé la réponse SOS, normalement impliquée dans la réparation des dommages causés à l'ADN. « *L'activation de cette réponse SOS entraîne l'expression d'une enzyme propre*

à l'intégron, l'intégrase. Celle-ci permet aux intégrons de déplacer en leur sein leurs cassettes, et les gènes qu'ils contiennent, ou d'en acquérir de nouvelles», explique **Marie-Cécile Ploy**, de l'université de Limoges. Ainsi, sous l'effet d'une pression antibiotique, les gènes de résistance vont être rapprochés de la région de l'intégron où ils pourront alors s'exprimer. »

La deuxième voie mise en œuvre impliquerait également une réponse au stress dans laquelle intervient le régulon RpoS (pour *RNA polymerase sigma*), un facteur de régulation de l'expression des gènes. L'équipe d'**Ivan Matic**, de la faculté de médecine Paris-Descartes, a montré que pour *E. coli*, *Vibrio cholerae*, l'agent infectieux du choléra, et *P. aeruginosa*, la présence d'antibiotique stimule l'induction de RpoS. La réPLICATION de l'ADN devient moins fiable en multipliant de 10 à 100 fois le taux de mutations et augmente donc la probabilité de survenue de résistances.

Acquisition et expression de gènes

De plus, « nous avons observé qu'en présence de faibles doses d'antibiotique, *E. coli* adapte l'expression de ses gènes et son métabolisme à ce nouvel environnement, et gagne en robustesse face à divers stress [dont les antibiotiques, ndlr]. Elle résiste alors mieux à des doses normalement létales pour elle», indique Ivan Matic. Enfin, de faibles doses poussent les bactéries à se rapprocher et à se coller les unes aux autres pour former ce qu'on appelle

12 Séquençage à haut débit. Technique qui permet de déterminer de façon rapide l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné.

Marie-Cécile Ploy : unité 1092 Inserm/Université de Limoges/CHU Limoges, Anti-infectieux : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques

Ivan Matic : unité 1001 Inserm/Université Paris-Descartes, Robustesse et évolutivité de la vie

12 É. Ruppé et al. *Clinical Infectious Diseases*, 22 avril 2015 doi : 10.1093/cid/civ333

13 A. Gutierrez et al. *Nature communications*, 19 mars 2013 doi : 10.1038/ncomms2407

14 A. Mathieu et al. *Cell Reports*, 27 septembre 2016 doi : 10.1016/j.celrep.2016.09.001

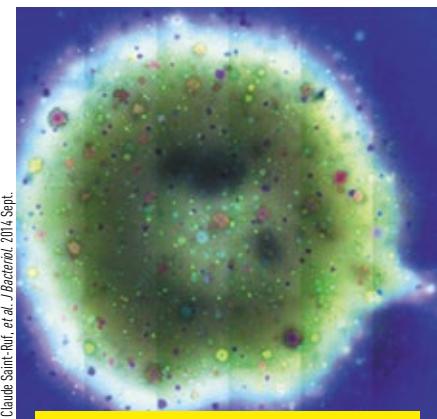


12 Biofilm de bactéries *Pseudomonas aeruginosa* formé dans un cathéter central. En vert, *P. aeruginosa*, en rouge, des cellules sanguines.

un "biofilm". Non seulement, celui-ci rend plus difficile la pénétration des traitements, mais il facilite aussi l'échange de matériel génétique et donc des gènes de résistance. » Un échange facilité qui complique le traitement des malades. Ainsi, l'équipe de Marie-Cécile Ploy vient d'observer chez un patient de l'hôpital de Limoges que l'îlot génomique – une séquence d'ADN mobile – SGI1 (pour *Salmonella genomic island 1*), qui permet aux salmonelles, des bactéries associées à des intoxications alimentaires, d'être multirésistantes, a été transféré à une souche de *Morganella morganii*, responsable d'infections de la prostate. Ce transfert a multiplié par deux le nombre d'antibiotiques inefficaces et rendu le traitement du patient beaucoup plus complexe. Enfin, toujours pour tenter de comprendre l'émergence des résistances, l'équipe d'**Olivier Tenaillon** du laboratoire IAME a passé au crible un millier de mutants qui produisent une bêta-lactamase. « Nous avons ainsi compris comment l'impact des mutations sur la structure et la stabilité de l'enzyme affecte son efficacité à neutraliser les antibiotiques, indique le chercheur. Notre objectif étant d'identifier les mécanismes responsables afin de prédire les conséquences d'autres mutations et d'évaluer quelles sont celles qui surviennent en fonction des doses d'antibiotiques. »

Résistance à moindre coût

Dernier constat inquiétant, « nous avons longtemps pensé que les résistances avaient un coût énergétique important pour les bactéries, mais de récents travaux montrent qu'il pourrait être bien moindre qu'attendu », indique Erick Denamur. Pour preuve, Dan I. Andersson de l'université d'Uppsala, en Suède, a montré chez une salmonelle que si



➊ Biofilms et colonies bactériennes augmentent la résistance aux antibiotiques ainsi que le transfert des gènes de résistance entre les cellules. En rouge, les bactéries mortes ; en vert : les bactéries "stressées".

une mutation de résistance est un fardeau, elle s'accompagne d'une mutation secondaire qui allège ce coût. Une tendance que confirment les travaux de **Damien Roux** du laboratoire IAME. Il a en effet constaté, dans des modèles animaux, que des mutations qui confèrent une résistance pouvaient conduire à une amélioration du *fitness* – « l'aptitude physique » ou la capacité à donner des descendants – de *P. aeruginosa*, d'*Acinetobacter baumannii* à l'origine d'infections nosocomiales et de *V. cholerae*.

Une lutte sur tous les fronts

Mutations diverses et variées, acquisition et expression de gènes, résistance à moindre coût... « Il est aujourd'hui clair que les bactéries ont de multiples armes pour se protéger des antibiotiques. Des résistances qu'elles peuvent déployer parfois en à peine deux ans après l'apparition d'un nouveau traitement, souligne Erick Denamur. Il n'existera donc pas une seule solution pour lutter contre ces pathogènes, mais une grande variété d'approches pour relever ce défi. »

Des prescriptions rationalisées

L'un des angles d'attaque est d'utiliser les antibiotiques à meilleur escient, aussi bien pour les Hommes que les animaux.

Plusieurs mesures vont dans ce sens. « En Europe, depuis 2006, il est interdit d'utiliser les antibiotiques comme facteurs de croissance des animaux d'élevage, rappelle Jean-Yves Madec. Par ailleurs, en France, le plan national Ecoantibio 2012-2017 qui vise à réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires, avait engendré en 2015, une diminution de 20 % de l'exposition des animaux à ces traitements. Enfin, les antibiotiques ne sont pas en « open bar ». Un décret de mars 2016 oblige les vétérinaires à faire des antibiogrammes avant de prescrire des céphalosporines et des fluoroquinolones, des molécules qui empêchent la réplication de l'ADN bactérien. » Ces tests consistent à mettre en contact, dans un milieu de culture, une souche bactérienne avec divers antibiotiques et à déterminer ainsi ceux auxquels elle est sensible. « Pour ces deux antibiotiques très puissants, il s'agit de s'assurer qu'ils sont utilisés en dernier recours, afin de ralentir au mieux la survenue de résistances, ajoute le chercheur.

On peut donc dire que la situation s'améliore, mais il faut que ça dure. »

Côté santé humaine, en France, la tendance est moins réjouissante. En 2015, selon le réseau de surveillance européen de consommation d'antimicrobiens (ESAC-Net), nous nous trouvions au quatrième



Olivier Tenaillon, Damien Roux : unité 1137
Inserm/Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

✉ E. Schultz et al. *mSphere*, 19 avril 2017
doi : 10.1128/mSphere.00118-17

✉ H. Jacquie et al. *PNAS*, 6 août 2013
doi : 10.1073/pnas.1215206110

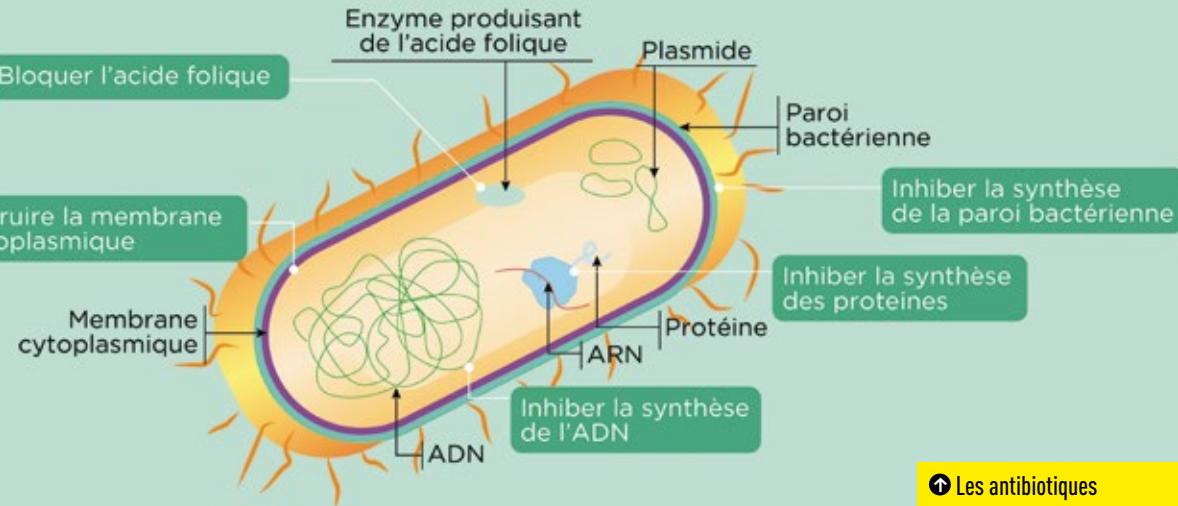
✉ A. Knöppel et al. *Molecular Biology Evolution*, 16 février 2016
doi : 10.1093/molbev/msw028

✉ D. Roux et al. *Science Translational Medicine*, 22 juillet 2015
doi : 10.1126/scitranslmed.aab1621

✉ Décret « antibiotiques critiques » n° 2016-317, 16 mars 2016

✉ Esac-Net, *Summary of the Latest Data on Antibiotic Consumption in the European Union*, novembre 2016

Les modes d'action des antibiotiques



© Inserm/Fédérique Kullikoff

rang des pays européens les plus forts consommateurs d'antibiotiques, derrière la Grèce, la Roumanie et Chypre. Or, entre 2004 et 2014, la consommation avait augmenté de 7 % en cabinet libéral, tandis qu'elle était stable dans les établissements de santé, avec même une baisse en 2014. Le problème est qu'en 2015 cette réduction ne s'est pas confirmée, indique le rapport de surveillance publié par l'agence Santé publique France.

Des antibiotiques ciblés

L'une des voies pour améliorer l'usage des antibiotiques repose sur le diagnostic des

En présence de carbapénémase, signe de résistance d'une bactérie aux carbapénèmes, le RAPIDE® Carba NP test vire au jaune. En son absence, il reste orange.

résistances. Or, les antibiogrammes classiques peuvent s'avérer très longs. Pour gagner en rapidité, Patrice Nordmann a développé trois tests diagnostics reposant sur un simple changement de couleur. Le RAPIDE® Carba NP test, commercialisé par le laboratoire bioMérieux, détecte les bactéries résistantes aux carbapénèmes, le ESBL NDP test, celles aux céphalosporines à spectre large, et le Rapid Polymyxin™ NP test, diffusé par ELITech, celles aux polymyxines. « Les deux premiers tests sont fondés sur le fait qu'en présence de l'antibiotique, ces bactéries produisent une enzyme qui acidifie le milieu. Le test change alors de couleur, explique Patrice Nordmann. Le tout prend moins de deux heures et ne coûte que quelques euros. » Pour le troisième, c'est l'utilisation du glucose, nécessaire à la croissance bactérienne, qui fait virer la couleur. Dans une démarche similaire, l'équipe d'Ivan Matic, en collaboration avec bioMérieux, développe un test fondé cette fois sur la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Ainsi, quand les médicaments sont efficaces, des protéines de ces bactéries s'oxydent. « En ajoutant un marqueur fluorescent qui se lie à ces protéines et en mesurant son niveau, nous pouvons savoir si les bactéries testées sont résistantes ou pas, en quelques heures », indique le chercheur.

Une autre approche diagnostique s'appuie sur le bagage génétique des bactéries résis-

tant. Philip Supply, directeur de recherche CNRS du Centre d'infection et d'immunité de Lille (CIIL), à l'Institut Pasteur, a développé avec la société GenoScreen un test de détection de la résistance pour la tuberculose, appelé Deeplex®-MycTB. « Celui-ci consiste à analyser simultanément 18 régions du génome bactérien connues pour renfermer des mutations associées à des résistances, détaille le chercheur. Ces analyses se font à partir de crachats de malades, et nous obtenons les résultats en deux jours alors que les tests actuels prennent plusieurs semaines. Aujourd'hui, nous travaillons notamment avec 10 pays africains, avec le concours de l'OMS, afin de démontrer sa faisabilité et sa rentabilité pour une meilleure prise en charge de la tuberculose. »

Les intégrons peuvent aussi permettre de choisir le bon antibiotique. « Ils sont consi-



© P. Nordmann/INSERM/Univ. Franche

→ InVS et ANSM, Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable, 17 novembre 2015

→ Réseau ATB-Raisin, Surveillance de la consommation des antibiotiques. Réseau ATB-Raisin. Résultats 2015, Santé publique France, avril 2017

→ P. Nordmann et al. Emerging Infectious Diseases, septembre 2012 ; doi : 10.3201/eid1809.120355

→ P. Nordmann et al. Journal of Clinical Microbiology, septembre 2012 ; doi : 10.1128/JCM.00859-12

→ P. Nordmann et al. Emerging Infectious Diseases, juin 2016 ; doi : 10.3201/eid2206.151840

dérés comme des marqueurs globaux de résistances des bactéries qui infectent les malades. S'ils sont absents, nous pouvons envisager de prescrire des antibiotiques à spectre plus étroit, explique Marie-Cécile Ploy. Nous avons montré leur forte valeur prédictive chez des patients touchés par une septicémie, et un essai clinique multicentrique chez 500 personnes qui ont une septicémie sévère est en cours. »

Dans la même veine, l'équipe de Frédéric Laurent du Centre international de recherche en infectiologie de Lyon a découvert que le staphylocoque doré peut renfermer un prophage, soit le matériel génétique d'un bactériophage, un virus spécifique des bactéries, appelé ROSA-like. Plus précisément, celui-ci n'est présent que chez le staphylocoque non invasif. « Ainsi, sur la base de sa présence ou de son absence dans les bactéries retrouvées chez un patient, il sera peut-être possible de décider de le traiter ou non, et de choisir le meilleur antibiotique », relate le chercheur. En parallèle, le renforcement de l'hygiène en milieu hospitalier contribue indéniablement à limiter aussi la transmission. Cependant, une telle mesure bénéficie encore peu d'études scientifiques solides notamment pour évaluer son impact réel et son coût économique (cf. encadré).

Le microbiote, un précieux allié

Protéger le microbiote, c'est-à-dire les cent mille milliards de bactéries dites commensales qui ont élu domicile dans notre organisme et aident à son bon fonctionnement, est aussi un élément clé de la lutte contre l'antibiorésistance. « Le microbiote est un club très fermé qui est la première barrière aux bactéries extérieures. Pour limiter l'installation de ces dernières, les bactéries commensales les empêchent de se nourrir correctement, produisent naturellement des

Philip Supply : unité 1019 Inserm/CNRS/Institut Pasteur Lille/Université Lille 2 droit et santé/Université Lille 1

Frédéric Laurent : unité 1111 Inserm/CNRS/Université Claude Bernard-Lyon 1/Ecole Normale Supérieure

✉ CL Saint-Ruf et al. *Frontiers in Microbiology*, 26 juillet 2016
doi : 10.3389/fmicb.2016.01121

✉ T. M. Walker et al. *Lancet Infectious Diseases*, 23 juin 2015
doi : 10.1016/S1473-3099(15)00062-6.

✉ J.-Ph. Rasigade et al. *The Journal of Infectious Diseases*, 16 septembre 2016 ; doi : 10.1093/infdis/jiw432

✉ N. Grall et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, novembre 2013
doi : 10.1128/AAC.00039-13

✉ J. de Gunzburg et al. *The Journal of Clinical Pharmacology*, juillet 2014 ; doi : 10.1002/jcph.359

antibiotiques et, enfin, stimulent le système immunitaire, explique Étienne Ruppé. Or, les traitements antibiotiques tendent à détruire aussi les espèces commensales. » Pour limiter ce phénomène, Antoine Andremont a mis au point un traitement, DAV132, développé aujourd'hui par la société Da Volterra. « Quand un antibiotique est pris par voie orale, une fraction n'est pas absorbée par l'organisme et se retrouve dans le côlon, où il impacte le microbiote, décrit le chercheur. DAV132 est une sorte de charbon absorbant qui, pris en même temps que le traitement, se dissout juste avant d'entrer dans le côlon, où il va neutraliser l'antibiotique résiduel. » Après avoir montré que DAV132 n'entraîne pas d'effets indésirables chez 200 volontaires sains, un nouvel essai européen a été initié en 2016 chez 1 000 malades hospitalisés, sous traitement antibiotique. Son objectif : évaluer chez quels patients DAV132 pourrait être le plus efficace pour limiter la survenue d'infections dues à *Clostridium difficile*, une bactérie souvent multirésistante, qui se manifeste suite à la destruction du microbiote par les antibiotiques.

Le salut de ce dernier pourrait aussi venir des probiotiques, une sélection de bactéries reconnues pour leurs bienfaits sur la flore de l'organisme, et de la greffe fécale, des bactéries prélevées dans les excréments de donneurs. Objectif : reconstituer un microbiote sain en apportant des bactéries commensales. En matière de probiotiques, la société Seres Therapeutics a mis au point deux « cocktails » de bactéries, SER-109 et SER-262, qui visent, respectivement, à éliminer et à prévenir les infections liées à *C. difficile*. Ces deux traitements font l'objet d'essais cliniques aux États-Unis et au Canada. Concernant la greffe fécale, un essai

La modélisation à la rescoussse de l'hôpital

Pour limiter la transmission des bactéries résistantes à l'hôpital, encore faut-il identifier les meilleures mesures à prendre. C'est ce que se propose de faire l'équipe de Jean-Christophe Lucet du laboratoire IAME à Paris, grâce à un modèle mathématique. Ainsi, « nous avons montré que pour limiter la transmission des entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) dans un service de réanimation, l'impact des mesures d'hygiène est plus important que les volumes d'antibiotiques prescrits, relate le chercheur. En revanche, en dehors de ce service qui nécessite de nombreux gestes de soins, la tendance devrait s'inverser. » L'objectif de ces travaux est par exemple « de déterminer si pour interrompre une transmission, il faut intervenir sur tous les patients ou juste sur ceux qui sont supposés être porteurs, complète-t-il. Enfin, il faut ajouter à cela les aspects économiques. Ainsi, en cas de bactérie hautement résistante, fermer le service pour éviter son implantation peut être rentable à long terme. »

Jean-Christophe Lucet : unité 1137 Inserm/
Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

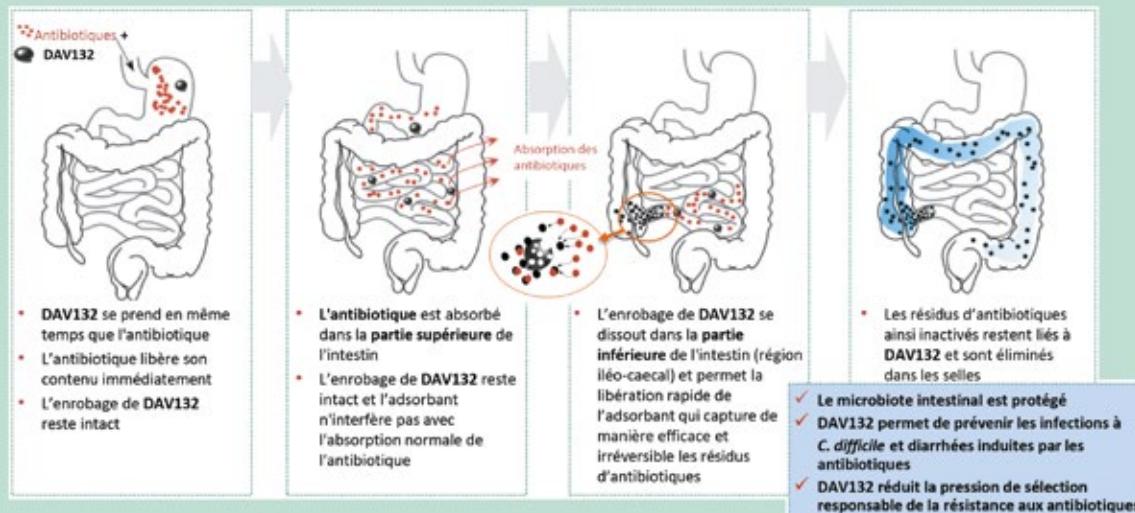
✉ S. Tschudin-Sutter et al. *Clinical Infectious Diseases*, 3 avril 2017 ; doi : 10.1093/cid/cix258

a été initié en 2016 dans le cadre du projet européen R-GNOSIS (pour *Resistance in Gram-Negative Organisms: Studying Intervention Strategies*). « Nous souhaitons établir si une greffe fécale, effectuée après cinq jours d'antibiothérapie, permet



➡ Dans les services de réanimation, les mesures d'hygiène sont plus efficaces que le recours aux antibiotiques pour limiter la transmission des bactéries résistantes.

DAV132 protège le microbiote des altérations induites par les antibiotiques



d'éliminer les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de carbapénémase (CPE), deux enzymes particulièrement redoutables contre les antibiotiques, explique Bruno Fantin de l'hôpital Beaujon à Clichy, qui participe à l'essai. Cependant, même si l'idée est séduisante, il reste notamment à identifier ce qui est protecteur dans ce cocktail microbiotique. »

Des traitements combinés

Il est également possible d'améliorer l'efficacité des traitements disponibles, notamment en les combinant entre eux. Par exemple, « nous avons identifié dans *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose, une famille d'enzymes clés de la synthèse de sa paroi, les L,D-transpeptidases, qui peuvent être inhibées par des antibiotiques particuliers, les carbapénèmes. Le problème est que ces bactéries produisent une bêta-lactamase qui détruit ces antibiotiques, explique Michel Arthur du Centre de recherche des Cordeliers à Paris. Or, il est possible de contourner cet écueil en associant un carbapénème à l'acide clavulique. Ce dernier bloque la bêta-lactamase, et ainsi laisse le premier libre d'agir contre les L,D-transpeptidases et de détruire la bactérie. Cette combinaison, évaluée dans un essai clinique mené par le laboratoire GSK, a permis une diminution des bacté-

ries dans les crachats des patients tuberculeux. » Prochaine étape : identifier d'autres antibiotiques qui inhibent également les L,D-transpeptidases de *M. tuberculosis* sans impacter les bactéries commensales, contrairement aux carbapénèmes. Autre exemple, la combinaison aztreonam-avibactam (ATM-AVI) : le second, un nouvel inhibiteur de la bêta-lactamase, permet au premier, un antibiotique de type bêta-lactamine, d'agir. Une association qui s'est révélée efficace sur des entérobactéries et *P. aeruginosa*, et vient ainsi d'être approuvée par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Toujours pour gagner en efficacité, les équipes de Camille Locht, du CIIL, et de Benoît Déprez, de l'unité Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants (M2SV), à l'Institut Pasteur de Lille, ont mis au point un traitement, SMART-420, (pour Small Molecule Aborting Resistance), complémentaire de l'éthionamide. Ce dernier, utilisé contre la tuberculose, est appelé « pro-antibiotique » car il doit être internalisé par la bactérie pour devenir actif. « Tout d'abord, nous avons découvert que l'éthionamide est activé grâce à une enzyme, la EthA, dont la production est bloquée par le répresseur EthR, décrit Alain Baulard, du CIIL. Nous avons alors identifié des molécules capables d'empêcher EthR d'agir. Cela stimule la production d'EthA et augmente l'activa-

tion de l'éthionamide », poursuit Benoît Déprez. Or, « en optimisant ces molécules, nous avons fortuitement découvert que l'une d'entre elles stimulait une voie alternative, inconnue jusque-là, qui activait aussi

Bruno Fantin : unité 1137 Inserm/Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

Michel Arthur : unité 1138 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie/Université Paris Diderot-Paris 7/Université Paris-Descartes

↳ J.-L. Mainardi *et al.* *Journal of Biological Chemistry*, 23 juillet 2007 doi : 10.1074/jbc.M704286200

↳ A. H. Diacon *et al.* *The New England Journal of Medicine*, 28 juillet 2016 ; doi : 10.1056/NEJMci1513236

↳ J. A. Karwosky *et al.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 19 juin 2017 ; doi : 10.1128/AAC.00472-17

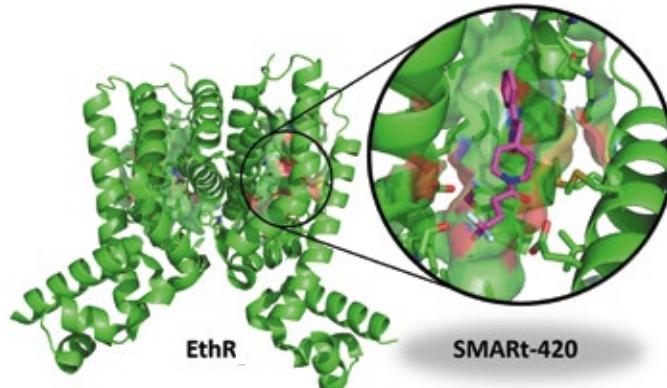


l'éthionamide », complète Alain Baulard. Les chercheurs ont alors développé cette molécule appelée SMART-420. Depuis, « nous avons montré dans des modèles animaux qu'elle a deux effets. Elle décuple l'action de l'éthionamide, et elle permet de traiter les bactéries résistantes, en stimulant donc la seconde voie qui active l'antibiotique », complète Nicolas Willand de l'unité M2SV. Aujourd'hui, nous collaborons avec BioVersys et GSK pour le développement d'un médicament et nous espérons débuter les essais chez l'Homme d'ici 18 mois. »

De nouvelles pistes thérapeutiques

Entre la découverte de la pénicilline en 1928 et la fin des années 1980, une centaine de familles d'antibiotiques ont vu le jour. Puis, pendant 30 ans, la recherche de nouveaux traitements a connu un coup d'arrêt. Aujourd'hui, antibiorésistance oblige, les chercheurs reviennent à la paillasse. Ainsi, dans le cadre d'un consortium public-privé européen, COMBACTE (cf. encadré), la société MedImmune développe deux nouveaux traitements, MEDI-4893 et MEDI-3902. Synthétisés en laboratoire et ne reconnaissant qu'une seule et même partie d'un antigène¹², ces anticorps monoclonaux font l'objet d'essais cliniques coordonnés par Bruno François du CHU de Limoges. « MEDI-4893 rend le staphylocoque doré moins invasif en détruisant sa toxine alpha, dont elle est habituellement un facteur de virulence¹³. MEDI-3902 bloque aussi les facteurs qui contribuent à la virulence de *P. aeruginosa*, qui devient en quelque sorte

SMART-420 (en rose) se fixe au répresseur EthR (en vert), active ainsi l'éthionamide via l'enzyme EthA et décuple son efficacité.



¹²Antigène. Molécule reconnue par un anticorps et capable de déclencher une réponse immunitaire
¹³Facteur de virulence. Molécule produite par un agent infectieux et qui contribue à son caractère pathogène.

Benoit Déprez, Nicolas Willand : unité 1177
Inserm/Institut Pasteur Lille/Université Lille 2 droit et santé

Camille Locht, Alain Baulard : unité 1019 Inserm/CNRS/Institut Pasteur Lille/Université Lille 2 droit et santé/Université Lille 1

Bruno François : CIC 1435 Inserm/Université de Limoges ; unité 1092 Inserm/Université de Limoges/CHU Limoges, Anti-infectifs : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques

David Bikard : UMR 3525 CNRS/Institut Pasteur Paris, Génétique des génomes

→ A. R. Baulard et al. *Journal of Biological Chemistry*, 26 juin 2000
doi : 10.1074/jbc.M003744200

→ N. Blondiaux et al. *Science*, 16 mars 2017
doi : 10.1126/science.aag1006

→ L. Hua et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 18 mai 2015
doi : 10.1128/AAC.00510-15

→ A. DiGiandomenico et al. *Science Translational Medicine*, 12 novembre 2014 ; doi : 10.1126/scitranslmed.3009655

→ D. Skurnik et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 7 janvier 2016 ; doi : 10.1093/jac/dkv448

→ D. Bikard et al. *Nature Biotechnology*, 5 octobre 2014
doi : 10.1038/nbt.3043

COMBACTE, un consortium en plein essor

« Initié en 2013, COMBACTE est aujourd'hui un énorme consortium », explique Bruno François, à l'origine de ce projet avec Marc Bonten, de l'université médicale d'Utrecht aux Pays-Bas, pour la partie académique, et avec GSK et AstraZeneca, pour la partie industrielle. Actuellement, il se décline en trois consortiums. COMBACTE-NET est axé sur les nouveaux traitements et sur la constitution de réseaux européens d'investigation (CLIN-Net), de laboratoires (LAB-Net) et de statistiques (STAT-Net). COMBACTE-MAGNET se concentre sur les résistances aux carbapénèmes. COMBACTE-CARE cible de nouvelles molécules contre les infections à bactéries gram-négatif - comme *E. coli* et *K. pneumoniae*, dont la paroi est plus mince que les bactéries à gram positif - et la mise en place d'un réseau épidémiologique européen (EPI-Net). « Enfin, afin de pérenniser ces actions, nous envisageons de les rassembler au sein d'une infrastructure européenne appelée ECRAID (pour European Clinical Research Network for AMR and Emerging Infectious Diseases) avec d'autres acteurs européens », complète le médecin.

inoffensive. Les deux visant à prévenir la survenue d'infection chez les patients colonisés », explique le médecin. Dans le même esprit, un anticorps monoclonal, AV0328, développé par la société Alopexx Vaccine, LLC, permet d'éliminer les staphylocoques dorés, mais aussi les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Ce traitement, qui bloque un facteur de virulence de ces bactéries, le poly-N-acétylglicosamine (PNAG), fait l'objet d'un essai clinique mené par chez des volontaires sains.

L'approche étudiée par David Bikard de l'Institut Pasteur à Paris s'appuie quant à elle sur la toute nouvelle technologie CRISPR-Cas9, un outil moléculaire qui permet des copier-coller dans l'ADN. Les nouveaux antibiotiques dotés de cet outil, appelés éligobiotiques, choisissent leur cible : par exemple, détruire les bactéries résistantes tout en préservant les bactéries du microbiote. De fait, « nous avons prouvé, chez des souris, que grâce à ces éligobiotiques il est possible d'éliminer des staphylocoques dorés porteurs des gènes

de résistance, mais aussi de les empêcher d'acquérir des résistances nouvelles. Une piste thérapeutique aujourd'hui développée par Eligo Bioscience, explique le chercheur. Enfin, toujours grâce à CRISPR-Cas9, nous travaillons également sur l'élimination spécifique des gènes de virulence. »

Beaucoup plus anciens que CRISPR-Cas9, les bactériophages, des virus spécifiques des bactéries, pourraient aussi faire partie de l'arsenal thérapeutique de demain. Pour preuve, « d'une part, ils sont très faciles à obtenir car il y en a dans toutes les eaux usées, d'autre part, certains lysent les bactéries en 10 minutes. Enfin nous avons montré

→ Antigène. Molécule reconnue par un anticorps et capable de déclencher une réponse immunitaire

→ Facteur de virulence. Molécule produite par un agent infectieux et qui contribue à son caractère pathogène.

→ Benoît Déprez, Nicolas Willand : unité 1177
Inserm/Institut Pasteur Lille/Université Lille 2 droit et santé

→ Camille Locht, Alain Baulard : unité 1019 Inserm/CNRS/Institut Pasteur Lille/Université Lille 2 droit et santé/Université Lille 1

→ Bruno François : CIC 1435 Inserm/Université de Limoges ; unité 1092 Inserm/Université de Limoges/CHU Limoges, Anti-infectifs : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques

→ David Bikard : UMR 3525 CNRS/Institut Pasteur Paris, Génétique des génomes

→ A. R. Baulard et al. *Journal of Biological Chemistry*, 26 juin 2000
doi : 10.1074/jbc.M003744200

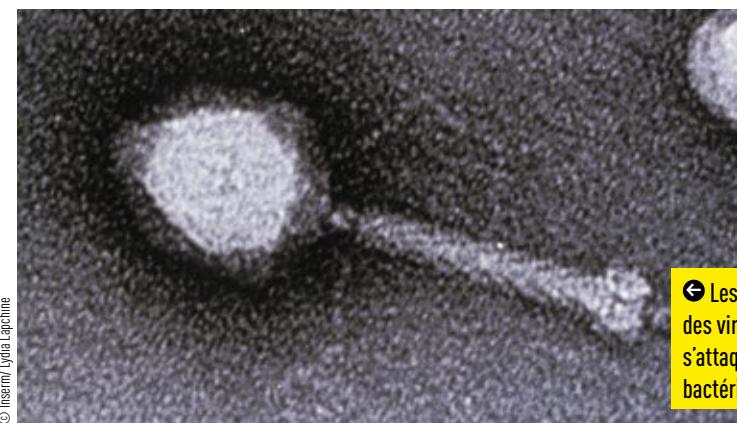
→ N. Blondiaux et al. *Science*, 16 mars 2017
doi : 10.1126/science.aag1006

→ L. Hua et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 18 mai 2015
doi : 10.1128/AAC.00510-15

→ A. DiGiandomenico et al. *Science Translational Medicine*, 12 novembre 2014 ; doi : 10.1126/scitranslmed.3009655

→ D. Skurnik et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 7 janvier 2016 ; doi : 10.1093/jac/dkv448

→ D. Bikard et al. *Nature Biotechnology*, 5 octobre 2014
doi : 10.1038/nbt.3043



© Inserm/Lydia Lapchine

qu'ils libèrent beaucoup moins de lipopolysaccharide (LPS) que les antibiotiques, le LPS étant une substance susceptible de provoquer des chocs septiques», décrit **Jean-Damien Ricard** du laboratoire IAME. En outre, les traitements à base de bactériophages, ou phagothérapies, ont longtemps été utilisés avant d'être abandonnés au profit des antibiotiques, sauf dans quelques pays comme la Russie et la Géorgie. En revanche, ils n'ont pas bénéficié d'évaluations poussées, d'où l'intérêt de l'essai clinique mené actuellement par Pherecydes Pharma en France, en Belgique et en Suisse chez des grands brûlés. L'objectif : prévenir les infections à *E. coli* et *P. aeruginosa*. Enfin, de nombreux autres travaux tentent aujourd'hui d'identifier de nouvelles faiblesses chez les bactéries. En la matière, « nous avons identifié, dans *E. coli*, la phosphopantetheinyl transferase (PPTase) comme cible potentielle », indique **Eric Oswald** de l'université Paul-Sabatier de Toulouse. Cette enzyme intervient dans deux mécanismes qui rendent *E. coli* pathogène. « C'est un intermédiaire à la synthèse de la colibactine, une protéine qui induit des cassures dans l'ADN et donc la survenue de cellules cancéreuses, et des sidérophores, des molécules qui captent le fer au détriment de l'hôte et contribuent ainsi à la virulence d'*E. coli*. Inhiber la PPTase pourrait donc rendre la bactérie doublement inoffensive, complète le chercheur. Par ailleurs, nous étudions des composés qui ciblent spécifiquement des gènes lui permettant de se multiplier chez l'hôte et de

Les bactériophages, des virus qui ne s'attaquent qu'aux bactéries.

lutter contre ses mécanismes de défense. Une spécificité qui permettrait d'épargner les bactéries commensales. » L'équipe de Frédéric Laurent cherche, quant à elle, à comprendre pourquoi le prophage ROSA-like rend le staphylocoque moins virulent. Un rôle encore mystérieux, mais il semble qu'il empêche la bactérie de capter le fer dont elle a besoin pour sa croissance. Et comprendre plus précisément les mécanismes mis en jeu par ROSA-like pourrait aussi permettre d'identifier de nouvelles cibles.

Mobiliser tous les acteurs

Les pistes pour lutter contre l'antibiorésistance ne manquent pas, mais la partie est loin d'être gagnée tant la capacité des bactéries à rendre coup pour coup est immense. « Encore, rappelons que les bactéries

sévissent aussi bien chez l'Homme, que chez les animaux et même dans l'environnement, partout dans le monde, souligne Erick Denamur. D'où l'importance que les politiques de recherche et de santé en matière de lutte contre l'antibiorésistance se déclinent selon le principe édicté par l'OMS : « un monde, une santé »

[One world, One health, ndlr]. » De fait, « le Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens implique l'OMS, mais aussi l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) », précise Marie-Paule Kiely. Adopté en 2015 par l'Assemblée mondiale de la Santé, il défi-

nit cinq objectifs stratégiques : sensibiliser le personnel de santé, mais aussi le public, à ce problème, renforcer la surveillance et la recherche pour mieux connaître les résistances, multiplier les actions d'assainissement, d'hygiène et de prévention pour réduire l'incidence des infections, optimiser l'usage des traitements notamment en réduisant leur utilisation à des fins non thérapeutiques, et enfin garantir des investissements financiers durables et l'accès de tous aux progrès thérapeutiques. L'enjeu est de taille, mais la mise en œuvre du plan est délicate, notamment au niveau des mesures liées aux animaux. « Par exemple, les États-Unis utilisent massivement les antibiotiques comme facteurs de croissance, rappelle Jean-Yves Madec. Or, pas sûr que l'administration de Donald Trump soit convaincue de l'urgence de s'attaquer à l'antibiorésistance. » Une crainte que partage Marie-Paule Kiely. Cependant, « les acteurs de la santé ne doivent pas attendre que les autres bougent pour agir. Notamment, l'industrie pharmaceutique doit prendre ses responsabilités afin de développer de nouveaux traitements et des diagnostics qui soient aussi peu coûteux que les antibiotiques actuellement disponibles, précise-t-elle. Pour le reste, il s'agira de convaincre les réticents. »

Une démarche qui n'est, néanmoins, plus à faire auprès de la Commission européenne. En 2011, elle a adopté un Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Celui-ci a notamment permis d'accroître la surveillance des résistances au sein de l'Union et de mettre en place en 2012 un vaste programme intitulé *New Drugs for Bad Bugs* (ND4BB), littéralement « de nouveaux médicaments pour de mauvais microbes », doté de 700 millions d'euros. Son objectif est de soutenir les projets collaboratifs privés-publics européens pour relever les défis de l'antibiorésistance, notamment la découverte et le développement de

Choc septique. Défaillance du système cardiovasculaire, définie par l'affondrement de la pression artérielle et déclenchée par un agent infectieux

Jean-Damien Ricard : unité 1137 Inserm/Université 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7

Eric Oswald : unité 1220 Inserm/Inra/Ecole nationale vétérinaire/Université Toulouse 3-Paul-Sabatier, Institut de recherche en santé digestive

✉ N. Dufour et al. *Clinical Infectious Diseases*, 1^{er} juin 2017
doi : 10.1093/cid/cix184

✉ P. Martin et al. *PLoS Pathogens*, 11 juillet 2013
doi : 10.1371/journal.ppat.1003437

✉ OMS. *Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens*, 2016

Faire du vieux avec du neuf

Recycler peut aussi signifier innover. Pour preuve, Adnane Remmal de l'université de Fès au Maroc a réussi à doper les antibiotiques grâce à des principes actifs issus des huiles essentielles. Cela force leur pénétration dans les bactéries y compris quand leurs mutations empêchent leur entrée. Ce chercheur a reçu le prix de l'inventeur 2017 de l'Office européen des brevets. Autre exemple d'utilisation de produits connus de longue date, « la Témocilline, abandonnée en France dans les années 1970 au profit d'antibiotiques à spectre plus large, s'avère cibler les entérobactéries tout en protégeant la flore intestinale. De fait, elle vient d'être autorisée à nouveau il y a un an, indique Bruno Fantin de l'hôpital Beaujon à Clichy. Or, d'autres "vieux" antibiotiques pourraient aussi rendre service. Le problème est qu'on ne sait plus très bien à quelles doses les prescrire, ni leurs effets secondaires précis, car dans les années 1970, les études cliniques n'étaient pas aussi poussées. Des études complémentaires sont donc nécessaires. »

nouveaux traitements. C'est dans ce cadre qu'a vu le jour le projet COMBACTE (pour *Combatting Bacterial Resistance in Europe*), qui vise à générer des essais cliniques innovants (cf. encadré p. 33).

Cependant, malgré ce plan, le bilan fait en juin montre qu'il subsiste d'énormes différences dans sa déclinaison au niveau des

États membres et donc dans la consommation des antibiotiques et dans les résistances associées. En outre, selon une étude de l'Eurobaromètre³² d'avril 2016, 57 % des Européens ignorent encore que les antibiotiques sont inefficaces contre les virus, et 44 % ne savent pas qu'ils n'ont aucun effet contre le rhume et la grippe. D'où la mise en place d'un nouveau plan qui compte trois lignes directrices : renforcer et coordonner la surveillance des résistances, promouvoir la recherche, le développement et l'innovation, toujours grâce aux partenariats privés-publiques, et enfin développer les collaborations internationales. En outre, la Commission européenne a lancé en 2016 une *Joint Action* antibiorésistance, coordonnée par l'Inserm, qui rassemble 44 partenaires institutionnels dans 22 pays. « Le but est de favoriser la mise en place d'actions concrètes dans tous les pays européens et d'harmoniser au maximum les politiques et les pratiques de lutte contre l'antibiorésistance », précise Marie-Cécile Ploy, chargée par l'Inserm de cette coordination.

En France, la prise de conscience ne date pas d'aujourd'hui. Et pourtant. Depuis le premier programme « Préservons l'efficacité des antibiotiques » initié en 2001 et la campagne de 2002 « Les antibiotiques, c'est pas automatique », la consommation chez l'Homme n'a pas baissé. C'est pourquoi, en 2014, le Comité interministériel pour la santé (CIS) a été chargé de préparer une feuille de route, qui a été publiée en novembre 2016. Son objectif : diminuer la consommation d'antibiotiques de 25 % d'ici 2018 et réduire les conséquences sanitaires et économiques de l'antibiorésistance. Pour relever ce défi, « cinq grands axes ont

été définis, dans la veine des plans mondiaux et européens : communiquer auprès du personnel de santé et du grand public, former au bon usage des antibiotiques, soutenir la recherche et l'innovation, mesurer et surveiller les résistances, et renforcer la coordination entre les ministères et avec les programmes européens et mondiaux », explique Antoine Andremont, qui est chargé, dans ce cadre, de coordonner une revue systématique de la littérature sur les solutions efficaces pour lutter contre l'antibiorésistance dans l'environnement. En outre, la santé animale étant aussi concernée, un deuxième plan Ecoantibio vient d'être lancé. « En effet, pour que la diminution de l'usage des antibiotiques perdure, il faut notamment proposer des alternatives fiables – anciens antibiotiques réutilisés et huiles essentielles (cf. encadré), probiotiques, transplantation fécale, etc. – et faire évoluer les pratiques, comme par exemple surveiller les élevages pour isoler et ne traiter que l'animal malade, explique Jean-Yves Madec. Cela passe par des études scientifiques mais aussi économiques solides afin de s'assurer pour convaincre les éleveurs que, par exemple, les nouvelles technologies pour surveiller un cheptel sont plus rentables que les antibiotiques. »

Chacun, à son échelle, tente donc d'apporter sa contribution à la lutte contre l'antibiorésistance, ce qui est une bonne chose, car même si son évaluation reste imparfaite dans certaines parties du globe, pour l'OMS, aucun doute possible : « la résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. » ■



➲ L'utilisation des antibiotiques comme facteur de croissance dans l'élevage est un enjeu politique de lutte contre l'antibiorésistance.

³²Eurobaromètre. Ensemble d'enquêtes d'opinion publique menées par la Commission européenne. En savoir plus : ec.europa.eu

▲ TNS Opinion & Social, Eurobaromètre spécial 445, Résistance aux antibiotiques, avril 2016

Pour en savoir plus

Santé en question

Résistance aux antibiotiques : quelle menace ?

Une conférence citoyenne organisée par l'Inserm avec, à Paris, Florence Brossier, bactériologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, et Pierre-Régis Burgel, pneumologue à l'hôpital Cochin, et, à Montpellier, Emmanuel Remond, médecin généraliste à Pont-de-Roide, et un médecin vétérinaire.

12 octobre 2017, 19 h - 20 h 30 - Cité des sciences et de l'industrie, Paris 19^e - En duplex avec le Pavillon des sciences de Montpellier

www.inserm.fr



Alice Bomboy

Photos : Inserm/François Guénet

UNITÉ COGNITION, ACTION ET PLASTICITÉ SENSORIMOTRICE

UN LABORATOIRE EN MOUVEMENT

À Dijon, ça bouge ! L'unité **Cognition, Action et Plasticité Sensorimotrice (CAPS)**, labellisée Inserm en 2003, a un objectif : étudier le mouvement de l'Homme et du petit animal sous toutes ses formes. Par « mouvement », n'entendez pas le déplacement seul des membres : le mouvement commence bien avant. Il est d'abord planifié au niveau du cerveau, se transforme ensuite en ordres moteurs, qui se propagent le long des neurones pour parvenir enfin aux muscles qui l'exécutent. Dans ce laboratoire, les scientifiques savent analyser et modéliser le mouvement normal et pathologique dans son intégralité. « *Si une personne souffre d'arthrose par exemple, nous ne pouvons pas nous focaliser uniquement sur l'articulation : il faut regarder comment toute la chaîne, du cerveau aux muscles, est touchée* », explique Charalambos Papaxanthis, directeur de l'unité. À la clé, des solutions complémentaires aux soins cliniques et qui permettent de maintenir la chaîne de commande du mouvement fonctionnel, même pendant la convalescence. Le cœur de cible du laboratoire : les personnes fragiles dont la mobilité est menacée et les sportifs de haut niveau. Au CAPS, les frontières explosent : aux côtés de chercheurs spécialistes des activités physiques et sportives, on trouve des physiologistes de la plasticité cérébrale du modèle murin et des cliniciens issus des services hospitaliers universitaires comme la gérontologie, la rhumatologie, l'orthopédie, la neurologie, la psychiatrie, la médecine physique et de réadaptation... Visite d'un laboratoire qui met le mouvement au cœur de la santé.

CAPS : Inserm/Université de Bourgogne – CHU Dijon





Dijon est depuis longtemps la ville du mouvement : au 19^e siècle, Étienne-Jules Marey, originaire de la région, est le premier à faire de la chronophotographie, une technique qui permet d'étudier le mouvement à l'aide d'une succession d'images, comme celles en arrière plan. L'institut dans lequel est installé le CAPS porte d'ailleurs son nom. Charalambos Papaxanthis, au premier plan, en a pris la relève. Son slogan ? « *Le mouvement, c'est la manifestation du vivant !* »



Les dispositifs sans fil ont révolutionné l'étude du mouvement, permettant de bouger librement dans toutes les directions de l'espace. En bleu, les électrodes enregistrent l'activité électrique des muscles. Les marqueurs (boules grises) envoient un signal infrarouge et permettent de transmettre des informations sur le mouvement.

REPORTAGE

MODÉLISER LE MOUVEMENT



À l'écran, la modélisation 3D du corps en mouvement est possible grâce à l'acquisition des données sur le déplacement, la vitesse et l'accélération des différentes parties du corps.

Les caméras infrarouges, disposées en cercle autour de **Nicolas Gueugneau**, post-doctorant, captent le signal envoyé par les marqueurs qu'il porte sur ses articulations. Des électrodes sans fil enregistrent l'activité électrique de ses muscles (électromyogramme). Au centre, une plateforme de force (en bleu) capte la pression exercée au sol.

Grâce à une stimulation magnétique appliquée au niveau du cortex moteur,

Romuald Lepers, enseignant-chercheur, déclenche des mouvements chez Nicolas, enregistrés via des électrodes sur la cuisse. La force développée par les muscles est mesurée par un ergomètre isokinétique (machine blanche).

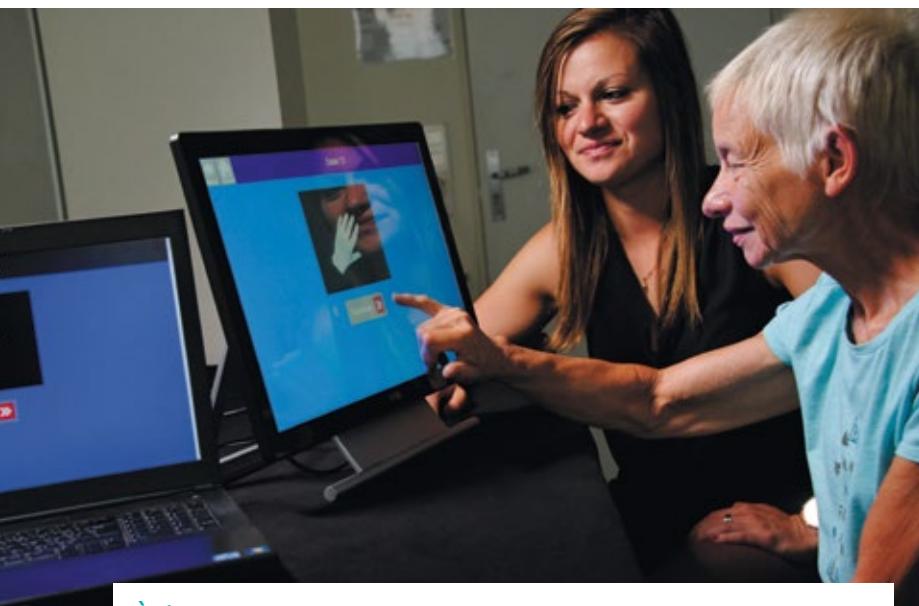


ÉVALUER LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE



Un angle précis est appliqué à l'articulation, une condition nécessaire pour que le patient réalise une contraction isométrique, telle celle sollicitée quand on tente de soulever un objet lourd sans parvenir à le bouger : quand le muscle se contracte, l'articulation ne bouge pas et conserve l'angle.

AMÉLIORER LA FONCTION MOTRICE



À l'écran, une main apparaît sous différents angles de vue : à Elisabeth Sciora, une patiente de 71 ans, de dire s'il s'agit d'une main gauche ou droite. Pour cela, elle doit faire mentalement tourner cette main dans sa tête. Pour Célia Ruffino, en thèse dans l'unité, c'est une façon détournée de solliciter les zones du cortex dédiées à la motricité lorsque celle-ci se fragilise.

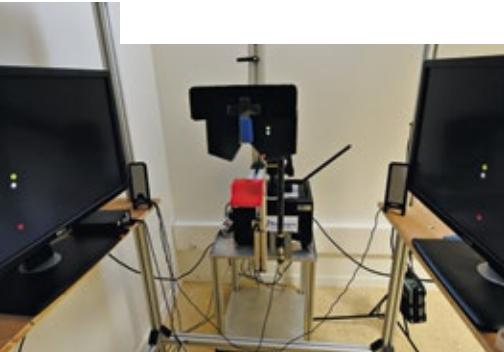
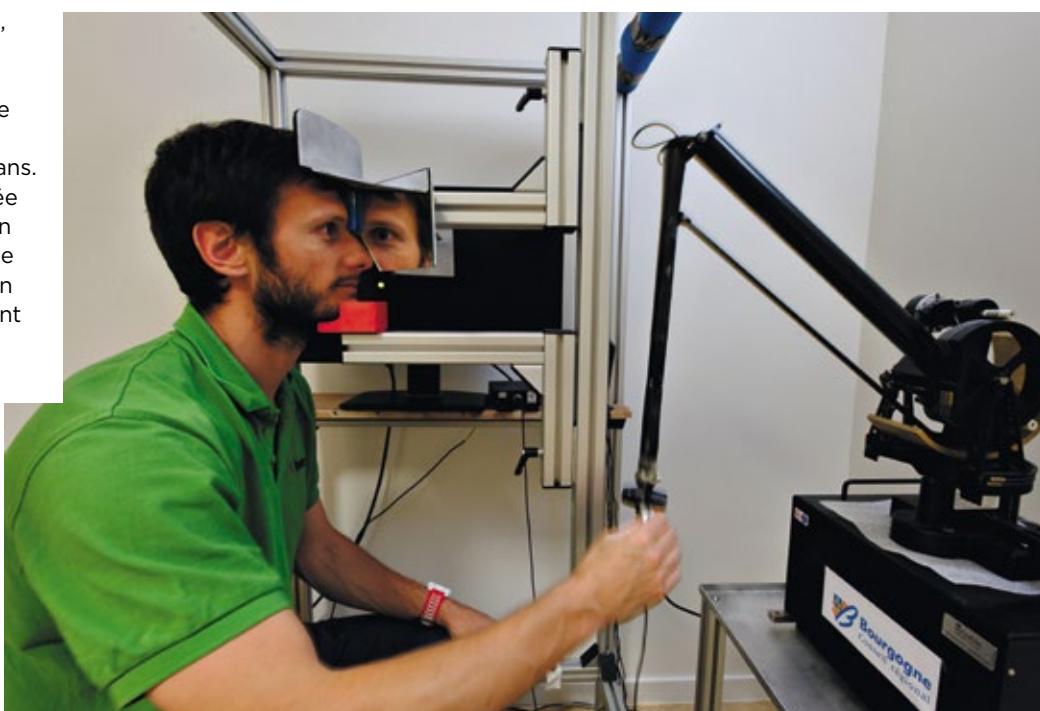


Remettre dans l'ordre les images représentant les étapes successives pour se relever d'une chute permet à une personne âgée d'intégrer ce qu'elle devra effectuer si elle tombe au sol. À la base de cet exercice : l'existence probable de « neurones miroirs », qui activent les mêmes circuits neuronaux lorsqu'on observe une scène que lorsqu'on la réalise. Le *serious game* permet d'activer le circuit en jeu et d'améliorer la mobilité.

Comment voir le monde en 3D ?

Il suffit de placer sa tête face à deux miroirs divergents : chacun reflète ainsi l'image d'un des deux écrans placés de part et d'autre de Jérémie Gaveau, enseignant-chercheur. Sa mission ? Essayer de cibler avec un curseur, grâce à la poignée reliée à un système informatique qu'il a en main, l'image d'une petite balle diffusée sur les écrans. Facile ? Pas tant que ça, car la poignée peut opposer une résistance, de façon imprévisible ! En fonction du temps de réaction de Jérémie pour modifier son mouvement, les scientifiques analysent ses capacités d'adaptation motrice.

ÉTUDIER L'ADAPTATION SENSORIMOTRICE



MEDELOPT

Un IRM sur la tête



©Insem/François Guillet

L'analyse de l'activité cérébrale nécessite des appareils dont l'utilisation n'est pas toujours possible car incompatibles avec l'état du patient ou trop peu disponibles. Medelopt, un dispositif portable et multimodal, compte remédier à ces lacunes.

Pour étudier l'activité cérébrale, les scientifiques disposent de nombreux outils : l'électroencéphalogramme (EEG), qui mesure l'activité électrique du cerveau, la tomographie par émission de positons (TEP), qui consiste à suivre la désintégration d'atomes faiblement radioactifs injectés dans l'organisme, l'imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf), qui enregistre les variations de l'écoulement du sang dans les vaisseaux cérébraux, et la spectroscopie proche infrarouge (NIRS), qui exploite les propriétés d'absorption de la lumière par l'hémoglobine selon qu'elle transporte ou non de l'oxygène. Un arsenal performant, qui ne peut malheureusement pas toujours être utilisé dans certains cas ou avec certains patients. C'est pour combler ces lacunes que **Fabrice Wallois**, neurophysiologiste et directeur du Groupe de recherche sur l'analyse multimodale de la fonction cérébrale à Amiens, a conçu

Medelopt. Cette gamme de produits combine EEG et NIRS dans des dispositifs portables – sous forme de casques souples –, qui permettent de visualiser, efficacement et avec une rapidité de mise en œuvre, l'activité cérébrale, tant neuronale que vasculaire, chez l'adulte et l'enfant. Des produits à l'état de prototype opérationnel pour le moment. Avec un choix stratégique pour la commercialisation en suspens : créer une entreprise ou permettre à un industriel d'en exploiter la licence.

Également chef du service Explorations fonctionnelles du système nerveux de l'enfant au CHU Amiens-Picardie,

Fabrice Wallois revient sur les origines de Medelopt : « *l'IRMf sur des nouveau-nés prématurés, c'est mission impossible. Il faut les sortir du service de réanimation. Ils sont souvent intubés, ventilés... Il n'est pas non plus envisageable d'irradier ces enfants en utilisant la TEP. Il nous fallait donc des outils non invasifs pour analyser le développement cérébral initial, normal ou pathologique.* » Le chercheur amiénois souhaitait également des outils pour étudier l'activité cérébrale chez l'adulte dans la vie courante ou dans un environnement moins contraint que l'IRMf. « *Dans le cadre de*

❶ **Le casque multimodal Medelopt pourrait révolutionner l'analyse du développement cérébral.**

l'épilepsie, vous ne pouvez pas monopoliser cet appareil dans l'attente d'une crise chez le patient. »

Un défi technologique

Au début des années 2000, il décide de se lancer dans ce défi. Dès les premières réflexions, il envisage d'associer l'EEG et la NIRS. En 2004, il crée son unité de recherche dont il prend la direction, et où il mène notamment ces travaux. Durant

ces premières années, le laboratoire met au point un EEG en haute résolution pour les prématurés. « *Nous avons déposé deux brevets à ce sujet avec l'université de Picardie Jules-Verne (UPJV)*, indique le neurophysiologue. L'EEG en haute résolution offre une précision

« Il nous fallait des outils non invasifs pour analyser le développement cérébral »

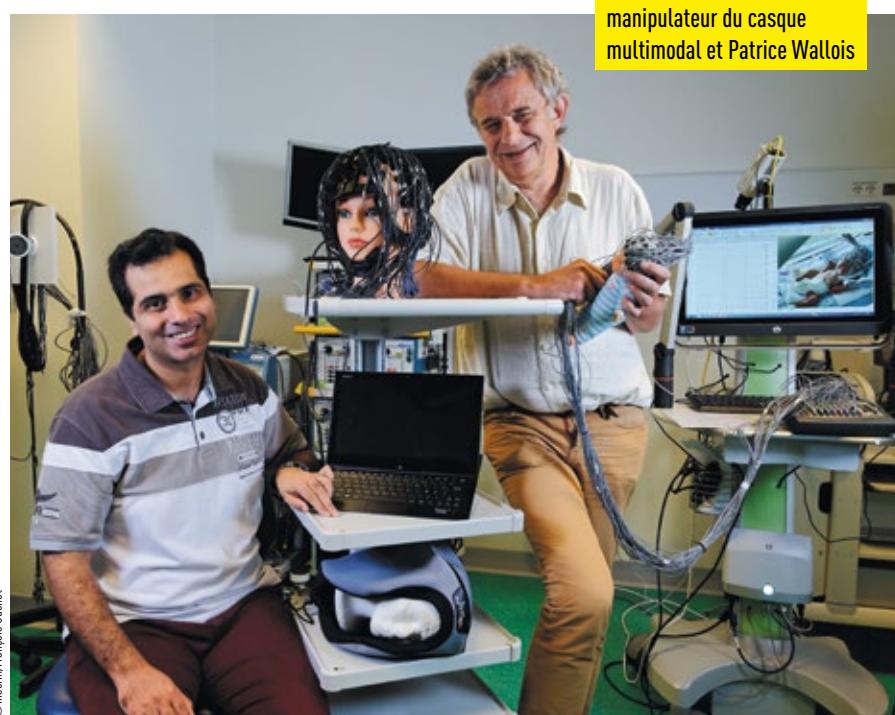
temporelle de l'ordre de la milliseconde et une précision spatiale de moins d'un centimètre, contre quelques millisecondes et quelques centimètres auparavant. » Progressivement, l'EEG et la NIRS sont intégrés dans un même appareil. En 2010, l'équipe commence à travailler à l'association de ces équipements dans un dispositif

portable. Puis, Caroline Trécherel, docteur en neurosciences, alors à la direction de la recherche de l'Université, aide Fabrice Wallois à décrocher des financements, notamment de la région Picardie, et à répondre à des questions réglementaires. En 2011, un dépôt de brevet, toujours avec l'UPJV, marque la conception du premier casque souple qui soutient les électrodes ainsi que les détecteurs et émetteurs optiques (un second brevet sera déposé avec la SATT¹² Nord en 2014). Le directeur affirme : « *l'inventivité du dispositif tient essentiellement à ce casque souple, à l'interaction entre le support et les capteurs* ». En 2014, le dispositif est opérationnel. Aujourd'hui, le laboratoire dispose de quatre prototypes totalement fonctionnels. « *Le casque est prêt pour l'utilisation en recherche. D'ailleurs, en collaboration avec le CHU et l'université de Grenoble, nous envisageons de l'utiliser dans un projet sur les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et la maladie de Parkinson* », précise **Mahdi Mahmoudzadeh**, ingénieur de recherche de l'unité amiénoise. Le dispositif n'a pas encore décroché le marquage CE (*conformité européenne, ndlr*) nécessaire, qui ne peut être obtenu qu'à certaines conditions techniques mais aussi juridiques. Le sésame ne peut notamment être octroyé qu'à une entreprise. Or,

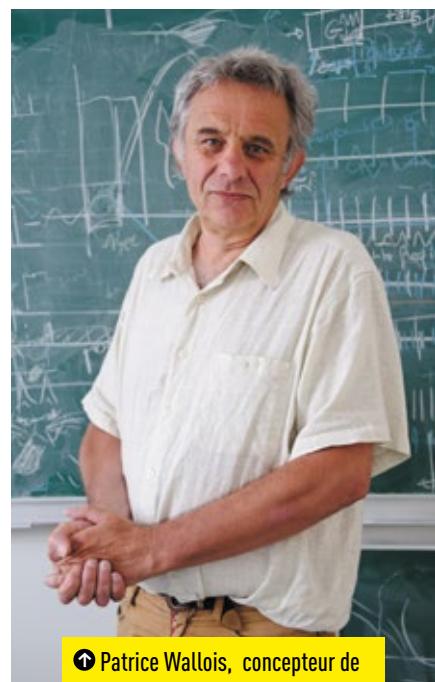
Medelopt n'est pas encore produit au sein d'une telle structure économique.

Un choix stratégique

En effet, si l'aspect scientifique du projet a effectivement abouti au résultat escompté, il n'en est pas encore de même pour l'aventure entrepreneuriale. Tout du moins au jour de notre rencontre, en juin dernier. Fabrice Wallois s'en explique : « *Nous sommes à l'aube d'un choix stratégique : créer une entreprise pour commercialiser Medelopt ou licencier les produits auprès d'un industriel. La première solution a notre préférence, mais il nous faut un porteur de projet spécialisé dans le secteur.* » Pour arriver à ce niveau de maturation, Fabrice Wallois n'a jamais hésité à se tourner vers l'extérieur : « *un tel projet sort du champ de la recherche et nécessite des compétences. C'est là qu'on a besoin de partenaires* ». En effet, avec l'aide de Caroline Trécherel, d'abord à l'UPJV puis à la SATT Nord à partir de 2012, il a initié différentes études. « *Nous nous sommes occupés des études de marché, de la stratégie de propriété intellectuelle, de l'évaluation de la valeur des brevets...* », détaille Caroline Trécherel. Pour l'ensemble du projet Medelopt, Fabrice Wallois a dépensé près de 500 000 euros, oc-



● **Mahdi Mahmoudzadeh, manipulateur du casque multimodal et Patrice Wallois**



● **Patrice Wallois, concepteur de Medelopt**

©Inserm/François Guinet

troyés sous forme de subventions et d'études par la région Picardie (environ 300 000 €) et par la SATT Nord (200 000 euros). « *L'objectif de la région est bien entendu la création d'emplois sur le territoire* », explicite Caroline Trécherel. Et le chercheur d'acquiescer : « *c'est pour cela que nous privilierons la création d'entreprise. Mais il faut que nous trouvions un dirigeant, pour affiner la stratégie commerciale et lever les fonds nécessaires.* » Depuis juillet 2015, le projet est incubé au sein d'Eurasanté, qui accompagne Fabrice Wallois et son équipe, sur les aspects juridiques, réglementaires, financiers, commerciaux... Un porteur de projet potentiel a manifesté son intérêt pour prendre en charge cette création d'entreprise, réponse de l'intéressé en septembre. Avec un devis déjà validé par l'Inserm pour un casque en haute résolution à 100 000 euros pour le projet grenoblois sur les TOC et la maladie de Parkinson, et un autre en bon chemin à destination du CEA, l'aventure entrepreneuriale commencerait sous les meilleurs auspices.

Pascal Nguyen

Fabrice Wallois, Mahdi Mahmoudzadeh : unité 1105 Inserm/Université de Picardie Jules-Verne

12SATT. Crées à l'initiative du programme des Investissements d'avenir, les sociétés d'accélération du transfert de technologies ont pour objectif la valorisation de la recherche académique et l'amélioration du processus de transfert de technologies vers les marchés socioéconomiques.

Publicité alimentaire Au service de la santé publique ?

Mangez au moins cinq fruits et légumes par jour, pratiquez une activité physique régulière, évitez de grignoter entre les repas et de manger trop gras, trop sucré, trop salé : depuis dix ans, ces conseils accompagnent les publicités pour les produits alimentaires manufacturés et les boissons à sucre, sel ou édulcorant de synthèse ajoutés. La publicité alimentaire servirait-elle la santé publique ? Son rôle est ambigu : tout en véhiculant ces messages de prévention, elle vante surtout des produits trop sucrés, salés ou gras ! Un excès bientôt signalé par le « nutriscore », vignettes de couleur que les industriels apposent spontanément sur leurs emballages, et qui sera donc visible dans les publicités – lesquelles proposent souvent un modèle flatteur d'individu sobre et dynamique ! Dans ce paysage de contradictions que la récente expertise collective de l'Inserm met en lumière, quels sont les effets de ce marketing nutritionnel ? Faut-il en protéger le consommateur quand 17 % des adultes et 33 % des enfants en Europe sont obèses ? Décryptage par trois acteurs du débat.

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

Agir sur les comportements nutritionnels, Expertise collective de l'Inserm, avril 2017

Didier Courbet

professeur de sciences de l'information et de la communication à Aix-Marseille Université



©Inserm/François Guillet

NON...

La plupart des publicités alimentaires concernent des produits de mauvaise qualité nutritionnelle.

Trop gras ou trop sucrés, ceux-ci peuvent entraîner une consommation compulsive, encouragée par la publicité : elle suscite une émotion positive indépendante des caractéristiques réelles du produit, par association avec des personnages appréciés ou grâce à l'humour. Nous savons par exemple que voir des publicités alimentaires incite le téléspectateur à grignoter « ce qu'il a sous la main ». L'effet est particulièrement délétère pour les catégories sociales les plus défavorisées, qui sont les plus touchées par l'obésité et qui, avec les retraités, regardent le plus la télévision. L'expertise collective de l'Inserm, à laquelle j'ai participé, révèle que les téléspectateurs ne font plus attention aux bandeaux de santé publique des publicités alimentaires. Et nous ignorons par ailleurs si les recommandations qui y figurent sont suivies d'effet. En outre, la réglementation qui les impose ne s'applique pas aux nouveaux outils de communication digitale comme la publicité sur les réseaux sociaux numériques. Sept des dix marques les plus « likées » sur Facebook sont de mauvaise qualité nutritionnelle. Elles absorbent les internautes grâce à leurs vidéos et à des jeux sociaux que les enfants et adolescents ne voient pas comme des publicités. Notre expertise collective recommande de réglementer la publicité directe ou indirecte pour ces produits en interdisant sa diffusion aux heures où les enfants la regardent le plus, y compris sur Internet. Elle formule aussi de multiples recommandations pour améliorer les campagnes de communication de santé publique et accroître leur efficacité, afin de changer sur le long terme les comportements nutritionnels.

Stéphane Martin

directeur général de
l'Autorité de régulation
professionnelle de la
publicité (ARPP)



©Inserm/François Guillet

Emma Calvert

responsable des politiques
alimentaires au Bureau
européen des unions de
consommateurs (BEUC)



©E. Calvert

**OUI,
MAIS...**

Dans beaucoup de pays, y compris en Europe, une sorte de pensée unique cherche à s'imposer : par une vision simpliste, les pouvoirs publics prennent la publicité pour seul bouc émissaire, la rendant responsable de maladies comme l'obésité et l'anorexie, pourtant multifactorielles. Le surpoids est lié à la génétique, à l'environnement et aux modes de vie de chacun. Les catégories sociales les moins favorisées achètent des aliments moins chers – souvent moins équilibrés – et ont moins de possibilités de pratiquer une activité physique et de cuisiner varié. Mais au lieu d'agir de façon ciblée, on s'en tient à des postures globales : on impose aux annonceurs, donc à tous les consommateurs, des bandeaux de « santé publique » dont l'efficacité n'est pas démontrée, et l'on dérive vers un système de feux de signalisation inspiré du Royaume-Uni. Cette logique anglo-saxonne ne convient pas à la culture gastronomique, conviviale, de la France, où l'obésité est loin d'être la plus forte ! Faut-il interdire aux plages horaires des enfants la publicité sur des aliments qui ne répondent pas à certains critères nutritionnels ? Inutile : les industriels se l'interdisent depuis l'*EU Pledge* de 2007, engagement européen à adopter de bonnes pratiques publicitaires ! Et en France, depuis la Charte d'engagements, cosignée en 2009 par les annonceurs, médias, six ministères et le Conseil supérieur de l'audiovisuel, aucun comportement alimentaire inadéquat n'est montré – comme grignoter devant un écran – et notre représentation des petits-déjeuners ou goûters est exemplaire. **Nous ne cessons de proposer au consommateur de bons comportements, y compris sur Internet ! Certes, la publicité est dans l'emphase. Mais les consommateurs ne sont pas dupes.** Ils sont consentants. Ne les déresponsabilisons pas. Bien peu achètent un produit pour sa seule composition : ils sont intelligents mais ne craignent pas de s'accorder un moment de plaisir. Car il n'y a pas de mauvais produit – seulement de mauvais comportements et de mauvaises quantités. Le plaisir n'est pas le mal, et boire un soda ne rend pas obèse !

NON...

L'obésité est multifactorielle mais les recherches scientifiques sont sans équivoque : la publicité joue un rôle important dans la décision d'achat.

Elle est en partie responsable de l'accroissement des problèmes de santé publique liés à l'alimentation, en particulier le surpoids et l'obésité. En Europe, les industriels se sont engagés à ne pas faire de publicité pour les produits de mauvaise qualité nutritionnelle quand au moins 35 % de l'audience a moins de 12 ans. Mais, en valeur absolue, ce sont les émissions familiales du soir qui attirent le plus d'enfants, même s'ils forment moins de 35 % de l'audience ! Et, les critères sont bien trop faibles : l'engagement s'applique ainsi aux céréales qui contiennent plus de 30 % de sucre, là où l'OMS recommande un seuil à 15 % ! Et, contrairement à ce qu'elle préconise, il n'est pas question d'arrêter la publicité pour les glaces. **L'autorégulation ne suffit donc pas à protéger la santé publique. Il faut des restrictions publiques, en particulier lorsqu'enfants et adolescents sont la cible.** Sur Internet, beaucoup sont plongés dans des jeux publicitaires (*advergames*) durant jusqu'à 20 minutes ! Une étude réalisée pour la Commission européenne souligne les dangers de cette immersion. Elle note aussi que les messages de santé publique qui accompagnent parfois ces jeux sont presque sans effet, même sur les 5 % qui s'en souviennent à la fin ! Nous préconisons de restreindre les publicités pour les produits trop gras, trop sucrés et trop salés qui ciblent les enfants. L'Union européenne a échoué en 2006 à interdire les allégations nutritionnelles sur ces produits : en Autriche, une barre chocolatée bien trop sucrée se vend grâce à ses « vitamines ajoutées » ! Ce type d'argument crée un « halo nutritionnel » qui donne au consommateur la fausse impression de manger sain. Le BEUC vient d'appeler les industriels à cesser d'utiliser les mascottes et personnages de fiction pour vendre de tels produits. Trop d'enfants trouvent les céréales meilleures quand ils voient un personnage qu'ils apprécient !

« L'information scientifique doit être libre ! »

Michel Pohl est directeur adjoint du département de l'Information scientifique et de la communication de l'Inserm. Avec ses collègues des autres établissements publics de recherche, il s'est impliqué dans le mouvement de l'accès libre aux données scientifiques et dans les discussions autour de la loi pour une République numérique, votée en 2016. Explication des enjeux.

Science&Santé : L'Inserm travaille de longue date sur l'*open access* et l'*open science*. Que signifie cette « science ouverte » ?

Michel Pohl : Les publications scientifiques ont une particularité par rapport au régime de la propriété intellectuelle, littéraire ou artistique : le chercheur paie pour être publié dans une revue spécialisée, et il ne touche bien sûr aucune rémunération en droit d'auteur. Les éditeurs scientifiques ont la possibilité de ne rendre les publications accessibles qu'à leurs abonnés, même sur une longue durée. Des embargos de 1 à 3 ans peuvent être imposés en sciences médicales ou en sciences humaines, le chercheur n'ayant alors même pas le droit de diffuser la version d'auteur

de son article. Le mouvement de la science ouverte et de l'accès libre souhaite que les publications de recherche soient mises à disposition le plus rapidement possible, de manière gratuite, à la communauté des chercheurs et à l'ensemble de la société. Les chercheurs de l'Inserm, comme la plupart de ceux de l'Université ou des autres établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST), reçoivent l'essentiel de leurs salaires et de leurs moyens du financement public. La société a donc déjà payé pour leur recherche, il paraît normal qu'elle ait accès à ses résultats.

S&S : La loi pour une République numérique, votée en 2016, a modifié plusieurs points dans ce domaine. Qu'en-est-il ?

M. P. : Avec l'article 30 de cette loi, la règle est devenue claire : les versions d'auteur des publications financées au moins pour moitié sur fonds publics pourront être mises en libre accès 6 mois au plus tard après leur publication dans les disciplines des sciences techniques et médicales, et 12 mois dans celles des sciences humaines et sociales. Cela, quels que soient les contrats de cession signés avec les éditeurs scientifiques.



Michel Pohl
directeur adjoint du
département de l'Information
scientifique et de
la communication
de l'Inserm

S&S : Une autre disposition de la loi concerne la fouille de textes et de données, couramment appelée TDM (pour *text and data mining*). Pouvez-vous nous en dire plus ?

M. P. : Le TDM consiste à utiliser des solutions logicielles de *big data* – données massives en français – pour analyser de très grandes quantités de textes ou de données. Par exemple, vous saisissez un mot-clé lié à une maladie, un gène, et vous pouvez visualiser tout ce qui est associé dans les corpus analysés. Il peut ainsi y émerger des associations surprenantes et des pistes de réflexion nouvelles y compris dans des disciplines qui ne sont pas celles du chercheur. Plus le corpus d'analyse est vaste, plus les résultats seront intéressants. Or, certains des grands éditeurs scientifiques internationaux ne souhaitent pas pour le moment rendre leurs bases d'archive interopérables, ce qui en limite donc l'intérêt.

S&S : Et donc l'article 38 de la loi française, qui traite de cette question, a posé quelques problèmes...

M. P. : La communauté scientifique dans son ensemble s'est mobilisée pour que cet article voie le jour. Elle reconnaît le potentiel extraordinaire des technologies TDM et le besoin d'offrir un cadre juridique adapté – comme l'ont fait les États-Unis, le Canada, le Japon, ou encore le Royaume-Uni – pour assurer la compétitivité de la recherche française. Malheureusement, si l'article 38 a bien été voté et ouvre en théorie le TDM, son décret d'application vient





© Inserm/François Guérin

d'être suspendu suite à un avis consultatif du Conseil d'État le considérant comme non conforme à l'interprétation française de la directive européenne de 2001 sur le droit d'auteur. Cette dernière est cependant en cours de révision, notamment sur la question du TDM. Mais le processus prendra encore un à deux ans. La situation reste donc bloquée en France, ce qui peut faire prendre un retard dramatique à notre communauté de recherche. L'association Eprist, qui rassemble les responsables de l'information scientifique et technique des grands organismes de recherche et d'universités, vient d'écrire une lettre à la ministre de la Recherche, Frédérique Vidal, pour la sensibiliser à cette question.

S&S : D'autres pistes d'avenir pour la science ouverte sont-elles explorées en Europe ?

M. P. : L'Union européenne travaille énormément à la science ouverte. L'accès aux publications y est promu de deux manières : ce que l'on nomme la « voie verte », c'est-à-dire des archives nationales ouvertes comme HAL – pour Hyper articles en ligne – en France, ou la « voie dorée », c'est-à-dire des publications accessibles immédiatement et gratuitement en ligne sur le site de la revue, les frais de publication étant alors assumés par l'auteur. En 2020, tous les écrits ayant bénéficié d'un financement public devront être rendus accessibles d'une manière ou d'une autre.

« La science ouverte est devenue un défi fondamental de notre temps »

S&S : Et pour l'Inserm et ses partenaires en France, quels sont les autres enjeux ?

M. P. : L'Inserm continue son travail sur la science ouverte, commencé voici près de 15 ans, en incitant notamment tous ses chercheurs à déposer leurs articles dans les archives HAL. Certains établissements comme l'université d'Angers ou l'Inria, dédié au numérique, ont rendu le dépôt de publications obligatoire. L'Institut Pasteur en a fait une condition de prise en compte des publications dans la promotion de ses chercheurs. Ce sont des pistes possibles pour une plus forte incitation au partage. Un autre enjeu émergent et important concerne l'accès aux données primaires, brutes, de toute recherche. Une grande partie des résultats publiés ne sont pas reproducibles dans certains champs scientifiques. Les éditeurs scientifiques et toute la communauté de recherche prennent ce sujet très au sérieux. Il y a donc nécessité de verser l'intégralité des données qui ont servi à une publication, pour que les chercheurs puissent en prendre connaissance et comprendre, le cas échéant, où se situe le problème de réplicabilité d'un résultat. Mais cela demande une réflexion préalable et concertée sur la structuration des bases de données qui accueilleront ces masses considérables d'informations, et permettront un accès dans de bonnes conditions. La science ouverte est donc devenue un défi fondamental de notre temps : chaque établissement de recherche comme chaque pays doit se saisir de ces enjeux.

Propos recueillis par Charles Muller

EN BREF

SNDS

Un nouveau site Web

Créé par la loi de modernisation de notre système de santé, le Système national des données de santé (SNDS) regroupe les principales bases de données de santé publiques existantes (dont celle du CépiDC Inserm) et est entré en vigueur le 1^{er} avril 2017. Son nouveau site Internet permet à chacun de comprendre les procédures de collecte et d'accès aux données de santé.

M.-C. F.

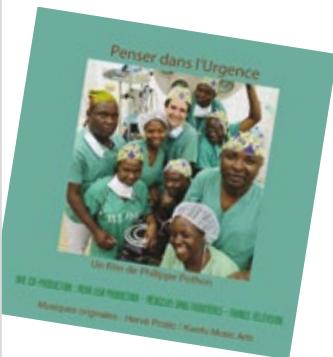
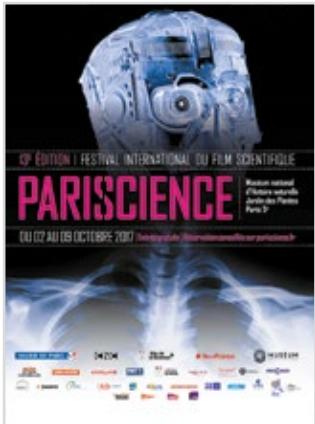
www.snds.gouv.fr

ART Bioimpression

C'est parti !

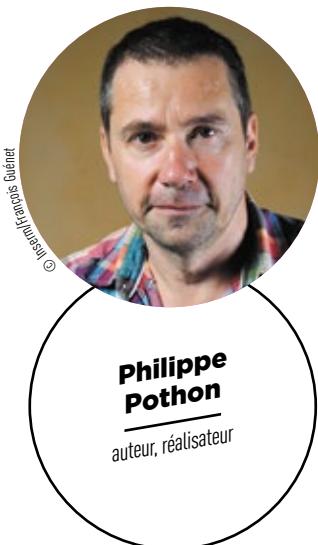
Le deuxième accélérateur de recherche technologique (ART) dédié à la bioimpression et dirigé par Jean-Christophe Fricain, directeur de recherche en bioingénierie tissulaire à l'Inserm, sera inauguré le 12 octobre 2017. Le dispositif des ART, prévu dans le Contrat d'objectifs de l'Inserm, vise à soutenir une recherche intégrée pluridisciplinaire pour assurer la production de connaissances au meilleur niveau. L'ART Bioimpression aura ainsi pour missions de développer une structure de formation et de biofabrication par impression 3D à la disposition des laboratoires Inserm, d'accélérer la création de modèles tissulaires pour la recherche et les applications en médecine régénérative à l'Institut et de déployer les technologies de bioimpression 3D dans les laboratoires.

M.-C. F.



FILM PENSER DANS L'URGENCE

Du 2 au 9 octobre se tiendra au Muséum national d'Histoire naturelle, à Paris, le festival international du film scientifique Pariscience, dont l'Inserm est partenaire. Au programme de cette treizième édition, une thématique porteuse : « Une médecine pour l'Homme ». Parmi les films en compétition, *Penser dans l'Urgence*, le récit de Rémi, un médecin anesthésiste-réanimateur qui partage sa vie entre une maternité française et des missions humanitaires en Afrique de l'Ouest. Rencontre avec Philippe Pothon, le réalisateur.



Philippe Pothon
auteur, réalisateur

Science&Santé : Comment ce film a-t-il vu le jour ?

Philippe Pothon : Rémi est un membre de ma famille par alliance, que je connais depuis ses études à la faculté. Tout a commencé avec sa première expérience avec Médecins Sans Frontières en 2011 dans le Nord-Kivu, une zone de conflit en République démocratique du Congo (RDC). Je lui avais conseillé d'écrire un blog pour conserver une trace de cette expérience. Il a ensuite décidé d'en poursuivre l'écriture pour partager son

quotidien à la maternité où il travaille, à Orléans. L'idée est alors née de faire de ce récit un film, qui mette en parallèle la médecine telle qu'elle se pratique dans ces deux mondes. Le documentaire s'est construit au fil de nos échanges, avec la volonté d'en faire un espace dans lequel Rémi pourrait s'exprimer avec ses propres mots, nous livrer ses pensées.

S&S : Et nous faire partager cette double réalité de terrain qui est la sienne...

Ph. P. : Oui. En France, Rémi travaille au nouvel hôpital d'Orléans, dans une maternité où sont prises en charge des grossesses compliquées. Son métier, l'anesthésie, y est devenu incontournable. Dans cet établissement moderne, où tout est désormais normé, sécurisé au maximum, la place faite à l'expérience acquise par les soignants est de plus en plus réduite. Pour Rémi, les missions en RDC sont un peu un retour aux sources : il faut faire beaucoup avec peu de moyens mais les échanges entre médecins et personnel soignant sont riches. Il y vit une autre médecine.

S&S : Plus humaine que celle qui se pratique dans notre pays ?

Ph. P. : Incontestablement. En France, avec la politique de mutualisation des hôpitaux, le système de santé est de plus en plus mécanisé, déshumanisé et piloté par des instances pour lesquelles le soin n'est plus qu'une priorité parmi d'autres. Lors du tournage, j'ai senti une forte demande de discussions et d'échanges avec la

hiérarchie de la part des équipes soignantes, loin des normes dictées d'en haut sur lesquelles elles n'ont aucune prise. Il faudrait une réelle volonté politique pour les remettre au cœur du dispositif de soin. C'est tout l'enjeu du film.

S&S : Comment ont réagi les spectateurs qui ont déjà vu le film ?

Ph. P. : Avec beaucoup d'émotion ! Ce qui m'a marqué lors des projections, y compris celles en milieu scolaire, c'est l'engouement du public pour les questions liées au monde de la santé, qui nous concernent tous. Le film est un formidable support pour ouvrir la discussion sur ces sujets universels, créer des passions, faire découvrir autrement l'hôpital, la maternité et le métier d'anesthésiste.

S&S : C'est pourquoi vous le présentez aujourd'hui au festival Pariscience ?

Ph. P. : En effet. Pour le faire connaître et continuer à alimenter le débat et la réflexion sur ces sujets. J'aimerais beaucoup obtenir un partenariat avec la mairie de Paris ou des structures analogues pour poursuivre les échanges dans les écoles, les collèges, les lycées, les facultés de médecine et bien sûr les hôpitaux. Qu'on échange, qu'on partage, qu'on en discute, ce serait une vraie belle récompense !

Propos recueillis par Hélène Perrin

Film réalisé en partenariat avec Médecins Sans Frontières, France 3 Centre-Val de Loire et Mona Lisa Production

pariscience.fr

fête de la Science



© Inserm/Jean-Marie Lindinger



Créée en 1991, la fête de la Science est organisée chaque année par le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, pour permettre à tous de découvrir le monde des sciences et de rencontrer les femmes et les hommes qui la construisent chaque jour. Plein feu sur quelques événements phares !

• Tous les sites de la région Grand-Ouest (Angers, Brest, Rennes, Tours et Nantes) seront mobilisés pour cette édition ! Le Village des sciences de Nantes accueillera un stand commun Inserm/CNRS/université de Nantes créant un laboratoire qui évoque les différentes voies de signalisation et de communication du corps humain. Des contes scientifiques pour enfants et une diffusion du film *Virus Attack* (coproduit par le Futuroscope et l'Inserm) seront proposés tout au long de la semaine.

• À Chavagne, un ciné-débat sera proposé le 9 octobre avec l'institut NuMeCan.

> www.grand-ouest.inserm.fr

• À Toulouse, l'Inserm ouvrira les

portes de ses laboratoires aux scolaires, de la 3^e à la terminale.

> www.toulouse-limoges.inserm.fr
• À Lille, le Village des sciences sera installé à la gare Saint-Sauveur du 5 au 8 octobre sur le thème du voyage. L'exposition Inserm « Science / Fiction : voyage au cœur du vivant » y sera animée par Claire Lissalde, sa commissaire. Par ailleurs, toujours à Lille, l'équipe de Régis Logier du CIC-IT de Lille sera à la médiathèque Jean-Lévy le 11 octobre après-midi. Les chercheurs présenteront leur dispositif de mesure des émotions et de gestion du stress.

> www.nord-ouest.inserm
• À Aix-en-Provence, retrouvez le Science Tour Inserm en partenariat avec Les Petits Débrouillards. Au programme, des expérimentations sur des contenus scientifiques dans le camion laboratoire, des animations autour du thème « Être humain – Mieux vivre ensemble » et l'exposition « Éthique et génétique : vers le meilleur des mondes ? »

> www.paca.inserm.fr

7-15 octobre
> www.fetedelascience.fr

SANTÉ EN QUESTIONS

POISONS VERSUS REMÈDES

Morsures de serpent ou contacts cutanés avec une plante peuvent nous intoxiquer mais suscitent aussi l'intérêt des chercheurs pour diverses applications médicales. Qu'en est-il des « poisons » qui guérissent ? L'Inserm propose une conférence citoyenne avec, à Paris, Marc Litaudon, responsable de l'extractothèque à l'ICSN-CNRS et expert en produits naturels bioactifs de plantes, et Xavier Cachet, pharmacien, maître de conférence à la faculté de Pharmacie de Paris et, à Lyon, Éric Lingueglià, directeur de recherche Inserm à l'IPMC de Nice Sophia Antipolis, et Pascal Lucchioni, maître de conférences en littérature grecque et romaine à l'université Jean-Moulin-Lyon-3.

SCIENCE EN DIRECT



Participez, dans le cadre de la fête de la Science, à la deuxième édition de Science en direct, dont l'Inserm est partenaire : un événement festif et pédagogique autour des innovations et des enjeux de la recherche. Pendant deux jours, venez découvrir des recherches innovantes, assister à des expériences, et rencontrer des chercheurs de toutes disciplines. L'événement sera retransmis en direct sur le site de L'Esprit sorcier.

7-8 octobre
Cité des sciences et de l'industrie - Paris 19^e

> www.lespritsorcier.org

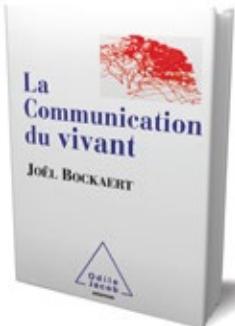


21 septembre, 19 h - 20 h 30
Cité des sciences et de l'industrie
Paris 19^e - En duplex avec le musée des Confluences de Lyon
> www.inserm.fr



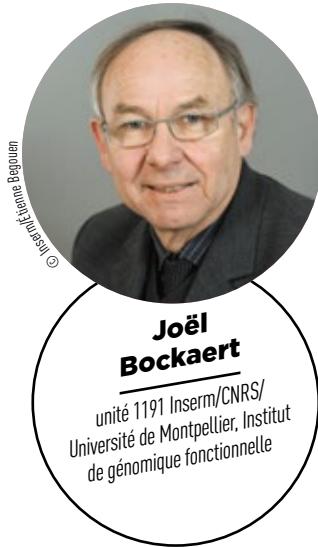
LIVRE

LA COMMUNICATION DU VIVANT, DE LA BACTÉRIE À INTERNET



2017, Odile Jacob,
205 p., 22,90 €

Animal social par excellence, l'Homme a longtemps eu l'illusion d'être le seul être vivant à communiquer. Rien n'est moins vrai ! La communication est essentielle à toute forme de vie et revêt, dans le monde vivant, des formes parfois inattendues. Membre de l'Académie des sciences, professeur émérite à l'université de Montpellier et fondateur de l'Institut de génomique fonctionnelle, Joël Bockaert nous convie à un voyage passionnant à la découverte de ce mécanisme universel qu'est la communication, de l'échelle cellulaire à celle de notre société moderne.



Joël
Bockaert
unité 1191 Inserm/CNRS/
Université de Montpellier, Institut
de génomique fonctionnelle

Science&Santé : Vous êtes spécialiste de la communication cellulaire, pourquoi vous intéresser plus largement à la communication aux différentes échelles du vivant ?

Joël Bockaert : J'ai consacré mes recherches à l'étude d'une famille de récepteurs cellulaires baptisés RCPG¹², qui peuvent être sensibles à la lumière, aux odeurs, aux hormones, aux neurotransmetteurs¹³... La diversité des signaux qui peuvent agir sur les RCPG m'a conduit tout naturellement à m'intéresser à l'origine et à l'évolution de la communication dans le monde vivant.

S&S : Des bactéries aux humains en passant par les champignons, les insectes ou les grands singes, tous les êtres vivants communiquent ?

J. B. : Absolument. La communication

via des messages chimiques (phéromones, odeurs, molécules du goût, hormones, neurotransmetteurs...) ou physiques (magnétisme, sons et vibrations, électricité, toucher...) est essentielle à la vie. Chaque organisme communique avec son environnement et ses congénères pour assurer la reproduction sexuée ou coopérer, garantissant ainsi sa survie et celle du groupe ou de la société à laquelle il appartient. Cette fonction est également essentielle au sein des êtres pluricellulaires, pour orchestrer le fonctionnement harmonieux de leurs cellules.

S&S : Vous insistez sur les spécificités de la communication chez *Homo sapiens*...

J. B. : Oui. L'émergence d'un langage complexe nous a permis de raconter des événements et des histoires, de les situer dans le temps, de créer des mythes et des règles sociales. Le langage facilite également la coopération, un facteur positif d'évolution. Et chose remarquable, les aptitudes hors norme de notre cerveau ne s'expliquent pas par le nombre de gènes qui président à son organisation. Elles sont dues à la présence de certaines versions particulières de ces gènes et l'existence de régulations spécifiques - génétiques et épigénétiques¹⁴. Ainsi, en raison de ces spécificités, les neurones humains sont plus nombreux et surtout davantage connectés que ceux des grands singes. Ceux impliqués dans l'intelligence sociale, appelés neurones de von Economo, sont particulièrement abondants.

S&S : D'où notre appétence actuelle pour le Web, les réseaux sociaux ?

J. B. : Tout à fait. La communication, qui était à l'origine une nécessité chez les êtres vivants est devenue, au cours de l'évolution, une source de plaisir. C'est ce qui explique le succès des nouveaux réseaux de communication : nous ne nous sentons jamais seul, nous sommes « une partie » du réseau... Au-delà, il s'agit d'une formidable révolution de nos modes de travail et d'acquisition de connaissances ainsi que de notre façon de rencontrer l'autre.

S&S : Un bouleversement qui n'est pas sans risques ?

J. B. : Oui. Communiquer - je l'ai dit - est désormais un plaisir. Mais tout plaisir qu'on peut renouveler immédiatement et sans limite, et c'est le cas ici, devient addictif. À la clé, des problèmes de concentration, d'exposition de sa vie et de ses données personnelles, de subordination à la publicité, aux fausses nouvelles et une angoisse de la déconnexion... Nous ne reviendrons pas en arrière. Mais cela ne doit pas nous empêcher de nous méfier de l'hypercommunication !

Propos recueillis par
Hélène Perrin

¹²**RCPG.** Récepteurs couplés aux protéines G, impliqués dans le transfert d'information à l'intérieur de la cellule, qui déclenchent ou inhibent certaines réactions biochimiques

¹³**Neurotransmetteur.** Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone

¹⁴**Régulations épigénétiques.** Facteurs qui affectent l'activité des gènes sans modifier la séquence d'ADN

EXPOSITION

SUR ORDONNANCE GÉNÉTIQUE !



© Université de l'Institut Pasteur



ÉVÉNEMENT NOCTURNE

NUIT EUROPÉENNE DES CHERCHEUR.E.S

Le thème de cette édition, « Impossible ? », permettra d'explorer et d'interroger les défis de la recherche, les limites de la connaissance scientifique, de la créativité, de l'intuition, ou encore de la modélisation. L'occasion de rencontres ludiques avec des chercheurs de toutes disciplines, de performances artistiques et d'une grande expérience participative dans 12 villes de France et ailleurs en Europe.

29 septembre

> nuitdeschercheurs-france.eu

Retrouvez en particulier la Nuit européenne des chercheur.e.s à Toulouse au Quai des Savoirs et au Muséum, où une vingtaine de chercheurs et doctorants de l'Inserm se mobiliseront. L'exposition Inserm « Science Machina » et la nouvelle Boîte à métiers sur les métiers de la recherche publique conçue par Science Animation en collaboration avec le CNRS, l'Inserm, l'Inra et l'université Toulouse-3 et soutenue par l'université fédérale de Toulouse feront l'objet d'animations.

> www.toulouse-limoges.inserm.fr

L'événement est également labellisé Marseille-Provence capitale européenne du sport 2017, l'occasion de mettre en lumière des recherches en lien avec le corps et ses limites, les mouvements...

La dernière exposition en date de l'Inserm sera inaugurée le 19 septembre à l'occasion du Forum « Quelle santé pour demain ? » de Pantin.

Treize ans de recherche ont été nécessaires pour lire l'intégralité du génome d'un être humain. Aujourd'hui, les évolutions technologiques permettent de le faire en quelques jours. Ce changement d'échelle autorise médecins et chercheurs à envisager l'utilisation du séquençage pour mieux comprendre certaines maladies et soigner. Tel est l'objectif du Plan France médecine génomique 2025. Cette exposition présente la médecine génomique, mais aussi les transformations du parcours de soin qu'elle entraîne et les questionnements qu'elle soulève. Pour faciliter sa compréhension, des notions de génétique sont introduites au préalable (contact : evenementiel@inserm.fr).

Forum « Quelle santé pour demain ? »
19 septembre - 7 octobre,
Bibliothèque Jules-Verne,
Pantin (93). Entrée libre

conférence-débat, en partenariat avec l'Association française pour l'avancement des sciences, autour de la résistance aux antibiotiques avec Patrice Courvalin, professeur à l'Institut Pasteur.

12 octobre, 15 h

Institut Pasteur, Paris 15^e

> Inscription obligatoire par e-mail : secretariat.ct@gmail.com

5 À 7 DE L'ACADEMIE DES SCIENCES

RENCONTRE AVEC UN ACADEMIÉCIEN

L'Académie des sciences propose une série de rendez-vous mensuels privilégiés avec un académicien : après un exposé didactique et grand public sur son parcours et ses recherches en cours, le (la) scientifique se prête à un jeu de questions/réponses avec l'auditoire. En septembre, la physicienne Catherine Bréchignac présentera les nanotechnologies, en octobre, la biologiste virologue Françoise Barré-Sinoussi, Prix Nobel de physiologie ou médecine en 2008, évoquera les défis de la mondialisation face à l'épidémie de VIH/sida.

Retrouvez le programme de la délégation régionale Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse
> www.paca.inserm.fr

RENCORE ATELIERS

QUELS PATIENTS SERONS-NOUS DEMAIN ?

Les bibliothèques de Pantin proposent un après-midi de découverte et d'échanges avec un atelier tout public de présentation de nouvelles applications dans le domaine de la santé, suivi d'une rencontre avec des chercheurs de l'Inserm et des associations de patients qui reviendront sur les enjeux de la médecine personnalisée, la relation entre les patients et la recherche et l'utilisation des techniques médicales « alternatives ».

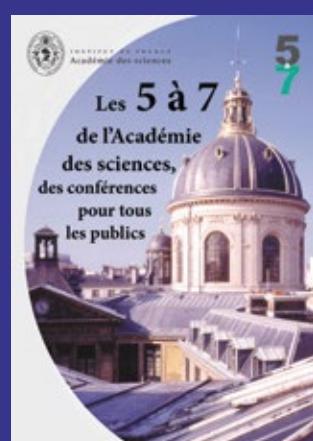
samedi 7 octobre, à partir de 15 h
Bibliothèque Elsa Triolet, Pantin (93). Gratuit, dans la limite des places disponibles

CONFÉRENCE

CHERCHEURS TOUJOURS



L'association Chercheurs toujours, soutenue par l'Inserm, propose une



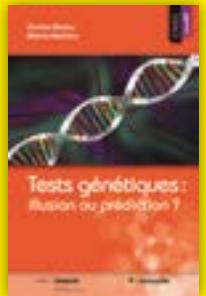
26 septembre et 17 octobre, 17 h - 19 h,
Académie des sciences, Paris 6^e.
Entrée libre sur inscription préalable (attention nombre de places limité) :
> colloques@academie-sciences.fr
> www.academie-sciences.fr

À PARAÎTRE

Tests génétiques, illusion ou prédition ?**Perrine Malzac et Marion Mathieu**

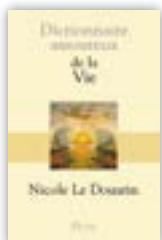
septembre 2017, Le Muscadier/Inserm, coll. « Choc santé », 128 p., 9,90 €

Depuis le 1^{er} décodage du génome humain, les connaissances génomiques ont tout bonnement explosé. Perrine Malzac, praticienne hospitalière au sein du département de génétique médicale de l'Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, et Marion Mathieu, docteure en biologie et ingénierie (ESPCI-ParisTech), font le point sur les travaux les plus actuels dans le domaine et présentent des outils pour évaluer et comprendre les enjeux des tests génétiques en matière de santé et du point de vue social.

**Abécédaire citoyen des sciences****sous la dir. de Marie-Françoise Chevallier-Le Guyader**

mai 2017, Le Pommier/IHEST, coll. « Essais », 384 p., 23 €

De A comme ADN à Z comme Zéro (risque), cet abécédaire nous invite à un tour d'horizon des sciences. Marie-Françoise Chevallier-Le Guyader a dirigé l'information et la communication du département de biologie du CEA, de l'Inra puis de l'Inserm, avant d'initier la création et de diriger l'Institut des hautes études pour la science et la technologie dont ce livre rassemble plus de dix ans de travaux.

**Dictionnaire amoureux de la vie****Nicole Le Douarin**

mai 2017, Plon, coll. « Dictionnaire amoureux », 816 p., 25 €

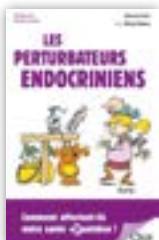
Nicole Le Douarin, directrice de recherche en biologie du

développement, médaille d'or du CNRS en 1986 et Prix d'honneur 2009 de l'Inserm, nous fait comprendre la véritable portée des grandes découvertes touchant l'orchestration des processus biologiques incroyablement divers qui aboutissent à l'unité d'un organisme complexe développé à partir d'une unique cellule, l'œuf. Un itinéraire passionnant et passionné sur le chemin de la vie et de ses mystères.

**La flamme salvatrice****Il était une fois l'inflammation****Jean-Marc Cavaillon**

juin 2017, Éditions Docis, 352 p., 25 €

Jean-Marc Cavaillon, professeur et chercheur à l'Institut Pasteur, nous fait découvrir l'histoire de l'inflammation. Il détaille les nombreux paramètres qui influencent la qualité de la réponse inflammatoire et décrypte les étapes qui permirent de faire le lien entre miasmes, microbes et maladies infectieuses. Il rend hommage aux pionniers qui déchiffrèrent les mécanismes de l'inflammation et à ceux qui proposèrent de nouvelles thérapies.

Les perturbateurs endocriniens**Comment affectent-ils notre santé au quotidien ?****Denise Caro avec Rémy Slama**

août 2017, Quae, 17 €

Les perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans notre environnement. Comment nous faire une idée « juste » et « raisonnable » des répercussions que pourraient avoir ces polluants dans notre vie quotidienne ? Denise Caro, médecin journaliste et Rémy Slama, directeur de recherche Inserm, livrent les clés pour y parvenir et proposent une foule de conseils pratiques à mettre en œuvre afin de se protéger.

**Charles Mérieux
L'homme qui voulait vacciner tous les enfants du monde****Marc Francioli**

juin 2017, Éditions du Rocher, 262 p., 20,90 €

Charles Mérieux, (1907 - 2001) élégant jeune homme dilettante, décide d'affronter les pires ennemis de l'humanité : les virus. Portrait d'un humaniste et tableau de la santé publique au siècle dernier, l'ouvrage fait la part belle à la Fondation Mérieux, créée par Charles Mérieux en hommage à son père, et au laboratoire P4 Jean Mérieux de Lyon, dédié à l'étude des agents pathogènes de classe 4, dont la gestion est assurée par l'Inserm.

Rubrique réalisée par **Marie-Charlotte Ferran**



L'INSERM
PRÉSENTE
SA NOUVELLE
EXPOSITION

SUR ORDONNANCE GÉNÉTIQUE !

EXPOSITION

LES BIBLIOTHÈQUES
DE PANTIN

DU 19
SEP
AU 07
OCT
2017

#EXPOTRONOME

#EXPOTRONOME POUR SUIVRE L'ACTUALITÉ
DE L'EXPOSITION SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX



Inserm

— CONFÉRENCES CITOYENNES 2017 —

Organisées par l'Inserm et Universcience - Entrée gratuite - #ConfsanT



Poisons versus remèdes

Jeudi 21 septembre
de 19h à 20h30

Résistance aux antibiotiques : quelle menace ?

Jeudi 12 octobre
de 19h à 20h30

Musique, danse : une nouvelle gamme thérapeutique

Jeudi 9 novembre
de 19h à 20h30

Un duplex entre la **Cité des Sciences et de l'industrie** à Paris, et un **site partenaire régional**

Pour en savoir plus : www.inserm.fr – www.cite-sciences.fr/citedelasante