



Inserm

La science pour la santé
From science to health

le magazine

#40

JUILLET 2018

Les dents

Miroirs de
notre santé ?

Bioéthique

La recherche en tension

Équipe Agathe

Main dans la main avec les robots

Intelligence artificielle

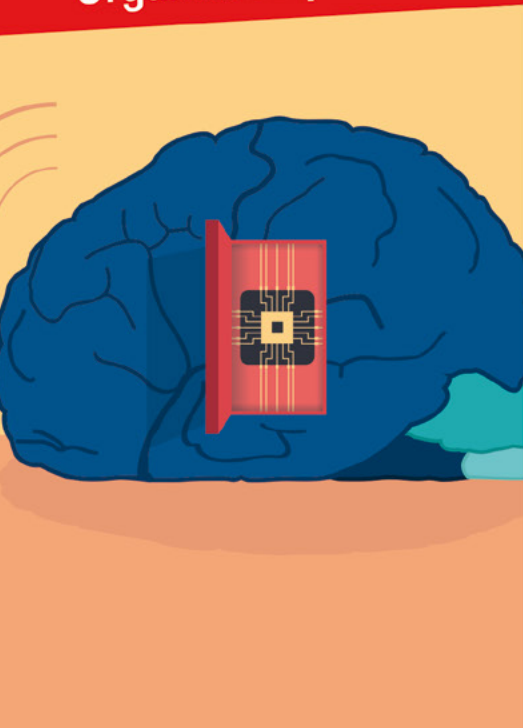
Faut-il en avoir peur ?





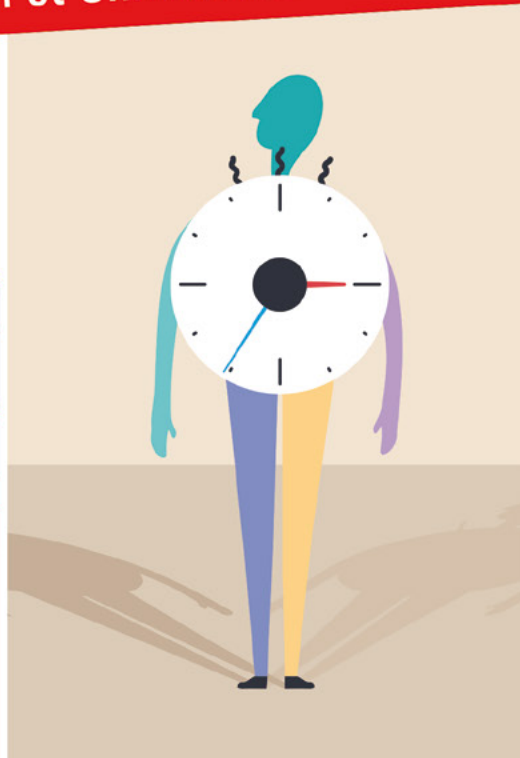
— CONFÉRENCES CITOYENNES 2018 —

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



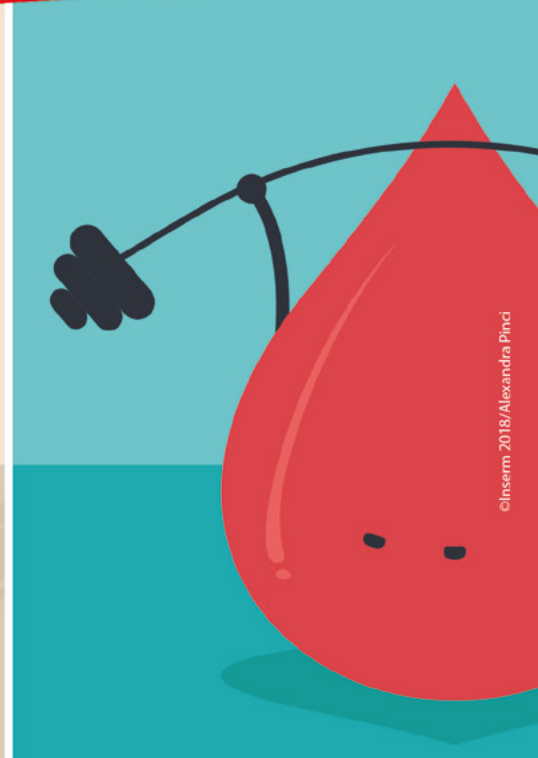
Écrans :
quels bouleversements
du cerveau ?

Jeudi 13 septembre
de 19 h à 20 h 30



Chronobiologie :
les 24 heures chrono
de l'organisme !

Jeudi 11 octobre
de 19 h à 20 h 30



Anémie :
comment retrouver
une santé de fer !

Jeudi 6 décembre
de 19 h à 20 h 30

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

ÉDITO



Ariane Berdal

directrice de recherche
Inserm, centre de recherche
des Cordeliers ; comité
d'interface Odontologie
de l'Inserm

Montrez-moi vos dents, je vous dirai qui vous êtes...

La sphère orale est au cœur de l'estime de soi, du psychisme et des relations.

Dans le « qui suis-je ? », le premier indice peut être un sourire éclatant de santé ou au contraire une moue édentée, signe d'un manque d'accès aux soins. En outre, la bouche abrite des fonctions vitales : manger, respirer, ressentir le goût ou encore la douleur. Que bien-être oral et qualité de vie soient liés semble évident. Mais le vrai danger est caché : une maladie parodontale chronique par exemple, parmi les nombreuses découvertes issues des recherches des instituts et facultés d'odontologie. En effet, diabète, obésité, exposition aux polluants, au fluor ou aux

chimiothérapies, désordres génétiques, infectieux, inflammatoires, auto-immuns, neurologiques ou psychocomportementaux, tous dégradent les dents et le parodonte. Réciproquement, les maladies buccales déclenchent et aggravent les pathologies générales. La recherche dans cette sphère est source d'innovations technologiques, de la modélisation des mécanismes du développement à la biominéralisation. Avec une particularité forte : intégrer à la fois sciences humaines et sociales, cellules souches, biomatériaux, technologies 3D, simulation robotique, endocrino-toxicologie, immunologie, génétique, oncologie, neurosciences, ou encore microbiologie. Il reste beaucoup à découvrir sur les mystères de la vie orale pour construire une odontologie moderne portée par les sciences, les technologies, mais aussi, l'humanisme. À suivre...

SOMMAIRE

4 À LA UNE

Bioéthique La recherche en tension

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Développement embryonnaire

Le maestro de la migration des neurones

Sclérose en plaques Un problème de canalisation ?

Cirrhose De nouveaux lymphocytes en ligne de mire

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Ophtalmologie La vue des seniors s'améliore

16 C'EST POUR DEMAIN

Cancer Nanogel contre glioblastome

19 C'EST AILLEURS

Royaume-Uni/Fertilité Des ovocytes humains matures in vitro

20 TÊTES CHERCHEUSES

À L'HONNEUR

Denis Guilloteau La polyvalence au bénéfice des malades

22 L'INSTANT OÙ

Stéphane Rocchi « En rejoignant Robert Ballotti... »

23 PREMIER SUCCÈS

Lucie Brisson En quête des liens entre lipides et cancers

36 REPORTAGE

Équipe Agathe Main dans la main avec les robots

40 ENTREPRENDRE

LabCom RISCA Des analyses de cohortes en quelques clics

42 OPINIONS

Intelligence artificielle
Faut-il en avoir peur ?

44 VIE DE L'INSERM

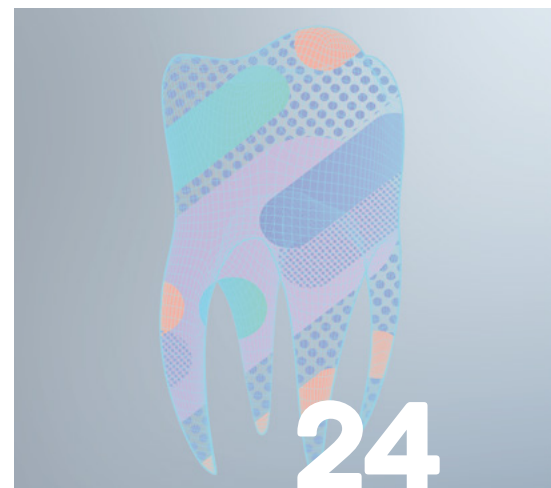
Intelligence artificielle/Partenariat média/Palmarès de l'innovation/Coopération internationale/Protection des données/Programme AgeMed

46 BLOC-NOTES

Audiovisuel Inserm images fait peau neuve

Films Mai 68, la science s'affiche

GRAND ANGLE



LES DENTS Miroirs de notre santé ?

BIOÉTHIQUE

La recherche en tension



© Inserm/Patrick Delapierre

« Quel monde voulons-nous pour demain ? » Poser cette question en exergue des États généraux de la bioéthique, c'était s'interroger en creux sur la recherche elle-même : a-t-elle vraiment un rôle à jouer dans l'infléchissement éthique du monde ? Est-elle demandeuse d'éthique, ou méfiante à l'égard d'une entrave à sa liberté ? Son orientation doit-elle dépendre de valeurs sociales ou politiques, ou seulement scientifiques ?

En préparation de la révision septennale des lois bioéthiques, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a organisé des États généraux de la bioéthique de janvier à avril 2018, et en a publié le rapport de synthèse le 5 juin dernier. 271 débats et 150 auditions ont eu lieu, tandis qu'un site web dédié recevait et publiait plus de 65 000 contributions. Cinq des sept thèmes de bioéthique choisis portaient sur des domaines marqués par des innovations majeures récentes – la génétique et la génomique, les recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires, les neurosciences, la collecte de données de santé, l'intelligence artificielle et la robotisation. La bioéthique doit donc beaucoup aux bouleversements que promet l'innovation scientifique. Mais qu'apporte-t-elle à la recherche médicale ? N'est-elle pas un frein aux connaissances ? Ne vaudrait-il pas mieux se contenter de réguler les applications de la recherche, plutôt que ses avancées ? Non, pas seulement.

Comité de protection des personnes. Comité chargé d'émettre un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine, au regard des critères définis par le Code de la santé publique.

Si nous prenons l'exemple de la recherche clinique, « le respect de la personne humaine est inscrit dans la Déclaration des droits de l'homme, rappelle Hervé Chneiweiss, président du comité d'éthique de l'Inserm. La notion de consentement volontaire du sujet en découle directement – comme l'ont montré les procès de Nuremberg en 1947 contre la médecine nazie. » L'utilité de la réflexion éthique pour la recherche médicale est donc une fausse question : sans elle, les volontaires risqueraient de n'être que des cobayes. Pour que leur consentement soit libre et éclairé, les chercheurs doivent les informer, notamment de l'objectif, de la méthodologie, de la durée, des bénéfices et des risques de la recherche. De plus, les projets sont soumis à des comités de protection des personnes¹, tandis que les données doivent respecter les règles édictées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Ce dispositif contraignant garantit que le corps de la personne qui se soumet à une recherche est traité avec le respect qui lui est dû. Désormais, relève le rapport des États généraux, une « nouvelle objectivation du corps humain » semble en cours : la numérisation massive des données de santé (images, textes, données génomiques...) pourrait inciter à les considérer comme une part de son propre corps, nécessitant sans doute aussi de revoir la notion de consentement puisqu'elles pourraient être réutilisées indéfiniment.

Des valeurs partagées...

Ainsi l'éthique n'est pas étrangère aux chercheurs, loin de là. « Les scientifiques ont toujours été à l'avant-

garde des questions de bioéthique, qui surgissent de leurs propres découvertes, rappelle Hervé Chneiweiss. Et le comité d'éthique de l'Inserm les accompagne dans ces réflexions. » Mais à l'inverse, au moment où les consultations citoyennes deviennent un exercice incontournable – par exemple pour définir la stratégie nationale de santé – ce type de référendum « populaire » ne risque-t-il pas de renforcer une éthique individualiste, libérale, plutôt qu'un attachement aux principes éthiques de la recherche médicale française ? « Les États généraux de la bioéthique ont montré que perdure un socle de valeurs éthiques "à la française" qui incluent : consentement libre et éclairé, gratuité du don, non-marchandisation du corps, mais aussi solidarité envers les plus vulnérables, lesquels doivent bénéficier des progrès de la recherche et de la médecine, se réjouit Jean-François Delfraissy, président du CCNE. Ces valeurs sont largement partagées, ce qui n'empêche pas qu'il y ait, ensuite, des divergences sur les usages légitimes des technologies ! »

... et bouleversées

L'une d'entre elles, cependant, ne semble pas faire consensus : la liberté de la recherche. Si dans quelques domaines, comme l'étude des risques environnementaux sur la santé, les citoyens la soutiennent sans réserve pour les connaissances qu'elle offrira, d'autres soulèvent le débat. « Les chemins de la science sont tortueux, prévient Hervé Chneiweiss. S'il est intéressant d'avoir des projets de santé publique, par exemple, nous ne pouvons pas nous en contenter. L'outil de base de l'analyse génétique, l'amplification en chaîne par polymérase, ou PCR, n'a pas été découverte pour son impact potentiel sur la santé publique ou l'économie, mais parce qu'un chimiste s'interrogeait sur la répllication de bactéries à très haute température ! Il serait très dangereux d'interférer

« Les scientifiques ont toujours été à l'avant-garde des questions de bioéthique, qui surgissent de leurs propres découvertes »

dans la gouvernance de la recherche scientifique sans en comprendre la complexité et les logiques internes ! » Il n'en faut pas moins entendre l'alerte formulée par Jean-François Delfraissy : « Alors que l'innovation médicale et scientifique est au cœur de la bioéthique, des citoyens ont exprimé une certaine méfiance envers les motivations des scientifiques et médecins, et la notion de progrès médical. Cette situation, connue dans les pays anglo-saxons, est nouvelle en France. » Déjà observée par certains chercheurs quand s'est mise en place la réglementation européenne sur le bien-être animal, elle est aussi visible, par exemple, dans les questions de recherche sur l'embryon et sur les lignées cellulaires qui en dérivent. Pour Hervé Chneiweiss, qui était aussi membre du comité de pilotage des États généraux de la bioéthique, « la discussion bioéthique permet au citoyen et au scientifique d'explicitier les valeurs qu'ils portent. Au politique de prendre en compte ces valeurs en tension. »

Associations de malades, citoyens et professionnels de santé ont, enfin, exprimé leurs difficultés à s'approprier des champs de recherche particulièrement complexes. Ils perçoivent l'information scientifique, responsabilité des chercheurs qui la détiennent, comme un enjeu d'autonomie des citoyens et de démocratie sanitaire. « De ce point de vue, ajoute Hervé Chneiweiss, le débat des États généraux est un très bon moyen d'acculturation scientifique. Peut-être, d'ailleurs, faudrait-il un débat plus régulier sur les enjeux éthiques de la science, pour qu'ils deviennent plus familiers. Ce serait aussi un instrument utile dans la lutte contre le charlatanisme ambiant, qui n'engage que ceux qui y croient et promet que la science résoudra tous les maux, de l'éradication de toutes les maladies génétiques à l'immortalité ! »

Nicolas Rigaud

❖ **PCR (polymerase chain reaction).** La réaction en chaîne par polymérase permet de copier en un grand nombre d'exemplaires des séquences d'ADN à partir d'une faible quantité d'acide nucléique.



➡ Formé d'un échantillon d'individus représentatif de la population française, le comité citoyen était chargé de formuler un avis critique tout au long des États généraux de la bioéthique, après avoir reçu un éclairage sur les enjeux des débats.

Pour en savoir plus

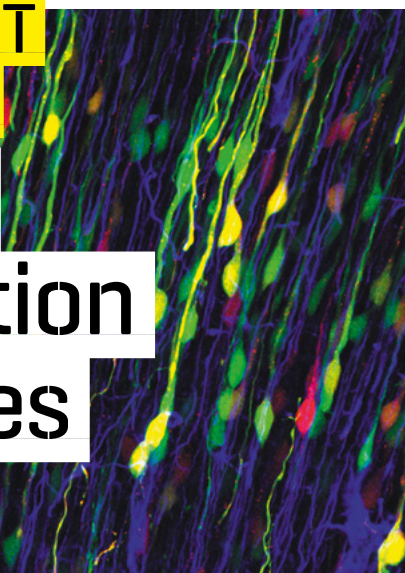


www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/rapport_de_synthese_ccne_bat.pdf

etatsgenerauxdelabioethique.fr

DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Le maestro de la migration des neurones



neurones était accélérée : ils arrivaient plus tôt à leur destination finale, sans conséquence sur leur position dans le cerveau mature. En revanche, dans le second cas, l'abondance de CaMKII β entraînait un ralentissement de la migration des neurones, qui ne parvenaient pas jusqu'à leur destination finale. « Cette conséquence est due à l'aptitude de CaMKII β à se lier à l'actine. En effet, lorsque, par mutation génétique, nous désactivons cette capacité de liaison, la migration des neurones se déroule normalement », détaille Émilie Pacary, avant d'illustrer son propos : « Il faut voir l'actine comme les rênes d'un cheval ; si l'on tire trop dessus, l'animal ralentit. De la même manière, si la CaMKII β se lie trop fortement à l'actine, la migration des neurones est freinée. »

En outre, lorsque les neurones parviennent à leur destination finale, la CaMKII β régle aussi la formation de leurs prolongements – les dendrites. En l'occurrence, quand l'expression de la protéine est diminuée, ces dernières sont beaucoup plus longues.

Reste à savoir maintenant quelles sont les conséquences, cognitives ou comportementales, d'un tel retard dans

la migration des neurones, ou d'une altération de la formation des dendrites. C'est précisément l'objet de travaux en cours pour Émilie Pacary et ses collaborateurs. Mais il y a fort à parier que des pathologies seront découvertes : d'une part parce que l'altération de la migration neuronale peut causer des maladies neuro-

développementales, comme la schizophrénie, et d'autre part parce que, ces six derniers mois, deux études ont montré que des personnes ayant une mutation sur le gène codant pour CaMKII β souffraient de retards mentaux.

Bruno Scala

Lorsque la migration des neurones en développement ne se déroule pas dans de bonnes conditions, ils n'arrivent pas à bon port, ce qui peut avoir de graves conséquences : pathologies neuro-développementales, retards mentaux... Mais une protéine, CaMKII β , vient d'être identifiée comme le chef d'orchestre de ce processus.

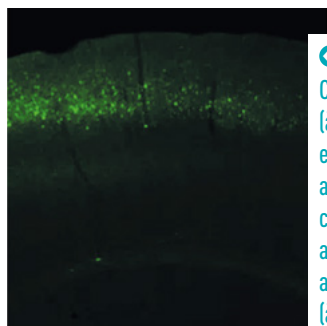
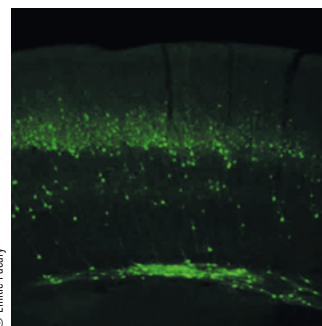
Le développement du cerveau suit une partition qui ne tolère aucune fausse note. La moindre erreur peut être à l'origine de pathologies mentales graves.

Au cours de ce processus, chaque neurone se développe et migre de l'endroit où il est conçu à sa destination finale, où il devient fonctionnel. C'est la migration neuronale. Des chercheurs de l'Inserm, à Bordeaux, ont identifié une protéine clé de ce processus : la CaMKII β , qui module ce déplacement des neurones.

C'est un faisceau d'indices qui a mené **Émilie Pacary** à s'intéresser à cette protéine. La CaMKII existe sous différentes formes, appelées isoformes, dont la plus connue est CaMKII α . Contrairement à cette dernière, CaMKII β est présente au stade du développement embryonnaire. En outre, elle est capable de se fixer à l'actine, une protéine qui constitue l'essentiel du squelette des neurones et qui est l'agent locomoteur du processus de migration neuronale au cours de la maturation du cortex $\ddagger$. De quoi suspecter un rôle important au cours de ce processus.

Pour en avoir le cœur net, les chercheurs ont réalisé deux séries d'expériences sur des embryons de souris : dans l'une, ils ont réduit l'expression de CaMKII β , dans l'autre, ils l'ont surexprimée. Dans le premier cas – en l'absence de CaMKII β –, la migration des

« Il faut voir l'actine comme les rênes d'un cheval ; si l'on tire trop dessus, l'animal ralentit »



Les neurones dans lesquels CaMKII β a été surexprimée (à droite) en période embryonnaire ont une position anormale dans le cortex cérébral plusieurs semaines après la naissance par rapport aux neurones contrôles (à gauche).

$\ddagger$ **Cortex.** Partie périphérique des hémisphères cérébraux, siège des fonctions neurologiques les plus élaborées

Émilie Pacary : unité 1215 Inserm/Université de Bordeaux, Neurocentre Magendie

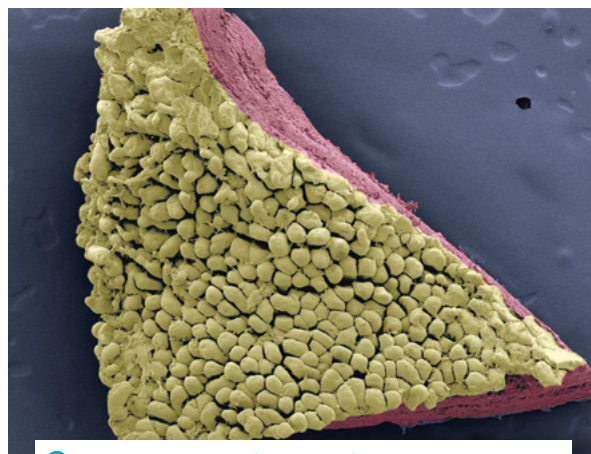
O. Nicole et al. *Molecular Psychiatry*, 30 avril 2018 ; doi : 10.1038/s41380-018-0046-0

S. Küry et al. *Am J Hum Genet.*, 2 novembre 2017 ; doi : 10.1016/j.ajhg.2017.10.003

T. Akita et al. *Ann Clin Transl Neurol.*, 29 janvier 2018 ; doi : 10.1002/acn3.528

Biotechnologie

Un pas de plus vers les intestins artificiels



© Inserm/Maxime Mahé/CCHMC

Image par microscopie électronique à balayage d'un organoïde intestinal transplanté et après élongation avec un ressort de nitinol. La colorisation jaune indique la surface épithéliale intestinale ; le tissu sous-jacent, coloré en rouge, correspond au tissu conjonctif et musculaire intestinal.

Des intestins en éprouvette, c'est possible ! Il y a deux ans déjà, des chercheurs du Centre médical de l'hôpital pour enfants de Cincinnati aux États-Unis avaient réussi à en créer en miniature à partir de cellules souches embryonnaires humaines. Mais ces intestins artificiels étaient plus proches de ceux d'un fœtus que d'un adulte. **Maxime Mahé** et ses collaborateurs de l'unité Inserm 1235 à Nantes et du Centre médical de l'hôpital pour enfants de Cincinnati sont récemment parvenus à aller un peu plus loin en créant des intestins avec une structure et un fonctionnement similaires à ceux d'un nourrisson. Leur secret ? Alors que les expériences précédentes n'utilisaient que des facteurs de

croissance appliqués aux cellules souches, celle des chercheurs nantais fait également appel à un ressort inséré dans l'intestin, imposant par là un étirement favorisant son développement. Des résultats qui clarifient ainsi le rôle de la stimulation mécanique dans le développement du système digestif, et permettront peut-être à terme la production en laboratoire d'intestins humains adultes pleinement fonctionnels en vue de greffes. **S. B.**

Cellules souches embryonnaires humaines. Cellules à l'origine de tous les tissus de l'organisme et prélevées directement sur un embryon

Maxime Mahé : unité 1235 Inserm/ Université de Nantes, Le système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau

H. M. Poling et al. *Nature Biomedical Engineering*, 4 juin 2018 ; doi : 10.1038/s41551-018-0243-9

ENDOCRINOLOGIE

Attention au grignotage...

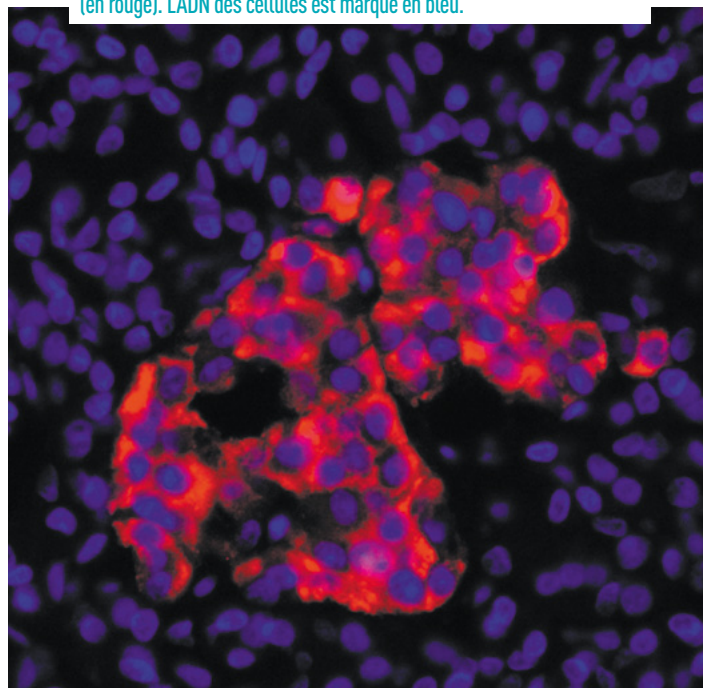
L'insuline est l'hormone clé qui permet de réguler le taux de sucre dans le sang. Quand son action est compromise, comme dans le diabète de type 2, ce taux augmente, c'est l'hyperglycémie. En étudiant des modèles de souris diabétiques, **Franck Peiretti** et son équipe du Centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition à Marseille ont découvert que les récepteurs à l'insuline présents dans le foie sont grignotés, de manière séquentielle, par les enzymes BACE1 et gamma-sécrétase, ce qui contribue à réduire l'action de l'insuline. L'activité de BACE1 étant dépendante du glucose, plus la glycémie est élevée, plus les récepteurs à l'insuline sont détruits. Actuellement au stade d'essai clinique sur la maladie d'Alzheimer – l'enzyme est impliquée dans la formation des plaques amyloïdes, ndlr –, des inhibiteurs de BACE1 pourraient être utilisés dans le traitement du diabète afin de restaurer en partie les récepteurs à l'insuline du foie. Par ailleurs, ces derniers étant surexprimés et séparés les uns des autres dans les tumeurs hépatiques, les chercheurs proposent d'utiliser la mesure du fragment circulant comme biomarqueur pour le dépistage du cancer du foie. **S. D.**

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

Franck Peiretti : unité 1062 Inserm/Inra/Aix-Marseille Université

P. J. Meakin et al. *Nature Communications*, 3 avril 2018 ; doi : 10.1038/s41467-018-03755-2

Cellules β pancréatiques humaines contrôlant la sécrétion d'insuline (en rouge). L'ADN des cellules est marqué en bleu.



© Inserm/Jean-Sébastien Amicette

SCLÉROSE EN PLAQUES

Un problème
de canalisation ?

Un système de plomberie défaillant dans notre organisme serait en cause dans le développement de la sclérose en plaques. En effet, une mauvaise évacuation des déchets générés par l'activité des neurones pourrait bien expliquer la destruction progressive des fibres nerveuses des malades.

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune dans laquelle le mécanisme de défense du patient attaque son propre système nerveux central, composé du cerveau et de la moelle épinière, avec à la clé des troubles moteurs, sensitifs et cognitifs.

C'est alors qu'entrerait en jeu le système glymphatique. Une nouvelle étude réalisée par **Fabian Docagne** et son équipe du centre Cyceron à Caen démontre en effet que la circulation dans ce système est hautement perturbée dans cette pathologie. Pour en comprendre les raisons, une explication du mot « glymphatique » s'impose. Les cellules gliales, ou glie, sont des cellules de soutien des neurones. Parmi elles, les astrocytes qui enveloppent les vaisseaux sanguins du cerveau jusqu'à leurs plus fines ramifications – les capillaires – jouent un rôle important. Le petit espace qui les sépare de la paroi des capillaires laisse en effet librement circuler le liquide céphalo-rachidien. C'est ainsi que le système glymphatique se débarrasse des déchets cellulaires du système nerveux central. Tout comme le système lymphatique évacue ceux du reste de notre corps.

Grâce à une technique d'imagerie par résonance magnétique haute résolution,

les chercheurs caennais ont observé les tissus du cerveau et de la moelle épinière de souris atteintes d'un modèle de sclérose en plaques. Ils ont ainsi mis en évidence une dérégulation de ce système dont l'origine est à chercher du côté de l'aquaporine 4. Derrière ce nom barbare se cachent un ensemble de protéines qui forment des « pores » dans les membranes biologiques et qui sont perméables aux molécules d'eau. « *Tel un barrage sur un fleuve, illustre Fabian Docagne, ces canaux localisés au niveau des prolongements des astrocytes, que l'on nomme pieds, régulent la circulation du système glymphatique en dirigeant le flux de liquide. Si les aquaporines 4 sont délocalisées dans tout l'astrocyte, la circulation ne se fait plus correctement.* »

Par ailleurs, le système glymphatique serait surtout perturbé dans la moelle épinière, « *bien qu'on ne sache pas si cela est une cause ou une conséquence de la maladie* », poursuit le chercheur. Autre découverte : cette perturbation s'accompagne, en temps et en lieu, d'une infiltration massive de cellules immunitaires dans le système nerveux central qui s'attaquent à la myéline, cette gaine qui protège les prolongements des neurones par lesquels transitent les informations. Or,

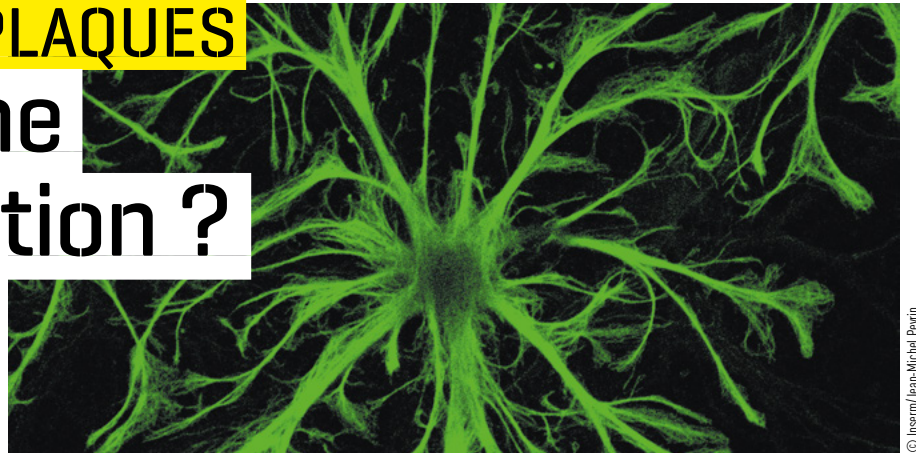
ce phénomène de démyélinisation est en cause dans le développement de la sclérose en plaques. Néanmoins, « *à l'heure actuelle, nous ne savons pas si c'est la dérégulation du système glymphatique qui facilite l'infiltration de cellules immunitaires, ou l'inverse* », nuance Fabian Docagne.

Désormais, son équipe cherche à identifier des cibles thérapeutiques qui permettraient d'intervenir sur le système glymphatique à différents stades de la maladie. « *La recherche de nouvelles techniques d'imagerie non invasives chez l'Homme permettrait à l'avenir d'observer les effets d'un traitement qui cible le système glymphatique d'un patient, envisage le chercheur. Ainsi nous pourrions étudier l'évolution ou la régression de la maladie.* » Des perspectives qui pourraient également bénéficier à d'autres pathologies, notamment neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, pour lesquelles une dérégulation du système glymphatique a aussi été mise en évidence.

Sophie Dupuis

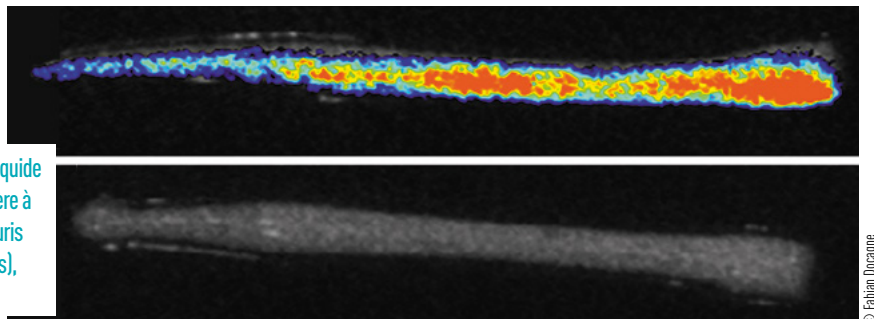
Fabian Docagne : unité 1237 Inserm/Université Caen Normandie – Établissement français du sang, Physiopathologie et imagerie des maladies neurologiques

A. P. Fournier et al. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 29 janvier 2018 ; doi : 10.1177/0271678X18754732



© Inserm/Jean-Michel Peyrin

➔ Chez les animaux contrôles (en haut), le liquide céphalo-rachidien circule dans la moelle épinière à travers le système glymphatique. Chez les souris EAE (un modèle de sclérose en plaques, en bas), cette circulation est totalement stoppée.

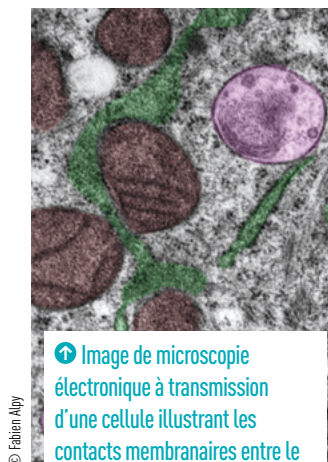


© Fabian Docagne

BIOLOGIE CELLULAIRE

MOSPD2, le nouveau scratch cellulaire

MOSPD2 : cet acronyme énigmatique cache une découverte conséquente. Au sein de nos cellules se trouve le réticulum endoplasmique, un réseau de feuillettes et de tubules qui s'étend à travers la cellule et relie ainsi ses différentes structures spécialisées, appelées organites. Sur sa surface, des protéines nommées VAP servent de points d'ancrage à d'autres protéines comportant le bon motif d'accrochage (FFAT), présentes sur la membrane de ces organites : ces associations régulent les interactions entre les organites de la cellule. On a longtemps pensé que les VAP étaient seules à assumer cette fonction, mais l'on savait aussi que le manque de VAP n'empêchait pas le réticulum endoplasmique de jouer son rôle. **Catherine Tomasetto** et son équipe de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire d'Ilkirch viennent de caractériser une nouvelle molécule de la membrane du réticulum endoplasmique, la *motile sperm domain-containing protein 2*, qui élucide ce mystère. En effet, comme les VAP, MOSPD2 est capable de se lier aux protéines à motif FFAT, et peut donc jouer le même rôle. Cette découverte éclaire ainsi les mécanismes de contact membranaire du réticulum, et laisse supposer l'existence d'une plus grande diversité de modes de communication entre organites. **S. B.**



© Fabien Aupy

Image de microscopie électronique à transmission d'une cellule illustrant les contacts membranaires entre le réticulum endoplasmique (vert), les mitochondries (brun) et les endosomes (rose).

Catherine Tomasetto : unité 1258
Inserm/Université de Strasbourg/CNRS

T. Di Mattia et al. *MBO reports*, 1^{er} juin 2018 ;
doi : 10.15252/embr.201745453

Allergies

Les basophiles démasqués

Savez-vous ce qu'est un basophile ? Si ce n'est pas le cas, on ne peut pas vous en vouloir : ces cellules du système immunitaire ne constituent que 0,5 % des granulocytes, une catégorie de globules blancs dont la fonction immunitaire n'est pas

spécifique à un antigène[❖] donné. Habituellement bénéfiques, les basophiles sont souvent impliqués dans différentes réactions allergiques en raison de leur non-spécificité et de leur réactivité. Mais pourquoi les lymphocytes T régulateurs (Treg), en charge d'inhiber les réponses auto-immunes de ce genre, ne règlent-ils pas ce problème ? **Jagadeesh Bayry** et son équipe du centre de re-

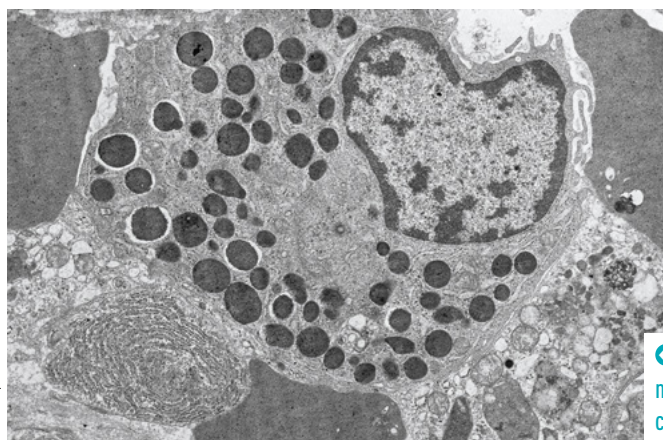
cherche des Cordeliers à Paris ont récemment fait des progrès de taille sur cette question : il s'avère que les basophiles sont insensibles aux effets immunosuppresseurs des Treg, ne possédant pas de récepteurs chimiques appropriés. Pire encore, ces lymphocytes semblent activer les basophiles dormants, aggravant leur réaction. Ces résultats ouvrent de nouvelles pistes de traitements contre les allergies via la stimulation des Treg, qui viseraient également à bloquer l'action des basophiles. **S. B.**

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

Jagadeesh Bayry : unité 1138 Inserm/
Université Pierre-et-Marie-Curie/Université Paris
7-Denis Diderot/Université Paris Descartes

M. Sharma et al. *Science Immunology*,
25 mai 2018 ; doi : 10.1126/sciimmunol.aan0829

Image d'une cellule basophile montrant les granules (ronds sombres) caractéristiques des granulocytes



© Inserm/Janine Breton-Gorius

EN BREF

Trouble bipolaire

Quand le système immunitaire s'en mêle...

Et si les molécules du système HLA (pour *human leukocyte antigens*, antigènes des leucocytes humains) jouaient un rôle dans le développement des troubles bipolaires ? Celles-ci permettent de repérer ce qui n'appartient pas à notre organisme et induisent une réponse immunitaire contre diverses infections (virus, bactéries, parasites...). Elles sont par ailleurs également impliquées dans le développement normal du cerveau. **Ryad Tamouza** et **Marion Leboyer** de

l'Institut Mondor de recherche biomédicale à Créteil ont analysé diverses combinaisons de gènes, appelées haplotypes, du système HLA de patients atteints de troubles bipolaires. Cette analyse a permis d'identifier des haplotypes favorisant le risque de tendance suicidaire, du développement de forme grave de la maladie bipolaire ou encore de symptômes psychotiques. Certains de ces haplotypes ayant déjà été associés à la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaques, de plus amples études sont attendues pour valider leur rôle dans l'émergence d'un trouble bipolaire. **S. D.**

Ryad Tamouza, Marion Leboyer : unité 955 Inserm/Université
Paris-Est Créteil Val-de-Marne

R. Tamouza et al. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 4 juin 2018 ;
doi : 10.1111/acps.12912

CIRRHOSE

De nouveaux lymphocytes en ligne de mire

Un nouveau type de lymphocytes jouerait un rôle majeur dans le développement de la cirrhose.

Une avancée scientifique qui pourrait aider à mettre au point un traitement qui fait aujourd'hui défaut.

Avec une prévalence de 2 cas pour 1 000 habitants, la cirrhose est une maladie chronique grave dont les facteurs de risque les plus courants sont une consommation excessive d'alcool, une hépatite virale chronique (B ou C), l'obésité et le diabète de type 2. Ils agressent le foie de façon prolongée et provoquent l'accumulation de cicatrices fibreuses, phénomène appelé fibrose hépatique qui, au stade de cirrhose, perturbe le fonctionnement des cellules hépatiques et désorganise l'architecture du foie. Or aucun traitement n'existe à ce jour, la seule stratégie consistant à éradiquer la cause. Identifier des moyens de lutter contre cette fibrose constitue donc un enjeu majeur et est au cœur des travaux de l'équipe de **Sophie Lotersztajn** du Centre de recherche

❖❖ **Fibrose hépatique.** Processus de cicatrisation du foie qui forme un tissu fibreux en réponse à une lésion chronique (alcool, virus...)

❖❖ **Cytokine.** Molécule de signalisation cellulaire agissant sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction

Sophie Lotersztajn, Valérie Paradis : unité 1149 Inserm/CNRS/Université Paris Diderot

Agnès Lehuen : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes

✎ P. Hegde et al. *Nat. Commun.* 1^{er} juin 2018 ; doi : 10.1038/10.1038/s41467-018-04450-y

sur l'inflammation à Paris, qui s'intéresse en particulier au rôle des cellules inflammatoires. En effet, une inflammation exacerbée est caractéristique des maladies chroniques du foie et contribue à leur progression vers la cirrhose.

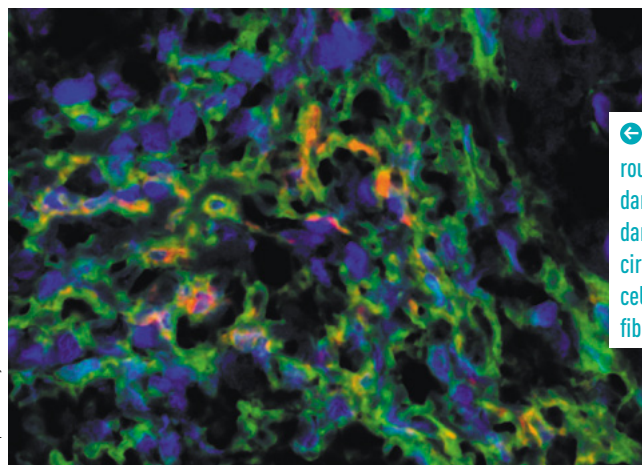
Un nouveau type de lymphocytes avait récemment été identifié : il s'agit des lymphocytes T invariants associés aux muqueuses (MAIT). Présents en abondance dans le foie, ils secrètent des molécules – des cytokines – qui favorisent l'inflammation et la fibrose. Sophie Lotersztajn a donc étudié la fréquence et le comportement de ces MAIT dans le sang et le foie de patients souffrant de cirrhose. « Nous nous attendions à trouver plus de MAIT

« Nous nous attendions à trouver plus de MAIT chez les patients souffrant de cirrhose. Or, au contraire, il y en a moins ! »

chez eux. Or, au contraire, il y en a moins !, raconte la chercheuse. Mais les cellules sont suractivées et localisées dans les bandes de fibrose du foie. En menant des travaux chez l'animal et sur des cultures de cellules, nous avons pu démontrer que ces MAIT stimulent la libération de cytokines pro-inflammatoires avec des propriétés profibrogéniques dans le foie. »

Si ces travaux ont permis l'identification de cette nouvelle population de cellules inflammatoires impliquées dans l'apparition ou l'aggravation du phénomène de fibrose hépatique, ces MAIT constituent également une nouvelle cible pour mettre au point des stratégies antifibrosantes. Les chercheurs parisiens ont d'ailleurs déposé un brevet et leurs travaux se poursuivent pour déterminer comment cibler et agir sur ces cellules MAIT.

« Ces cellules sont peu à peu mieux caractérisées – elles ont ainsi des propriétés antibactériennes et antivirales. Nous avons mené cette étude avec l'équipe d'**Agnès Lehuen** à l'institut Cochin, qui travaille sur les MAIT dans le diabète, et avec celle de **Valérie Paradis**, qui étudie dans notre centre les liens entre inflammation et cancer. Mais personne ne s'intéressait au rôle de ces cellules MAIT dans le foie quand nous avons débuté ce projet, souligne Sophie Lotersztajn. La mise en évidence de leurs propriétés profibrogéniques est une nouvelle avancée dans leur caractérisation et permet de disposer d'une nouvelle piste dans le développement de stratégies antifibrosantes. » **Alexandra Foissac**



➡ Les cellules MAIT (en rouge orangé) sont localisées dans les bandes de fibrose dans le foie des patients cirrhotiques, à proximité des cellules responsables de la fibrose (en vert).

OPHTALMOLOGIE

La vue des seniors
s'améliore

Depuis le début du siècle, le nombre de malvoyants parmi les Européens de plus de 55 ans a diminué de moitié et cela malgré l'allongement de l'espérance de vie. La raison ? L'amélioration des soins ophtalmologiques mais aussi une baisse de l'incidence de certains troubles de la vision liés à l'âge.

Comme le reste de notre corps, nos yeux déclinent avec l'âge. Des troubles de la vue peuvent alors apparaître et tous ne sont pas corrigibles par le port de lunettes. Ces maladies de l'œil liées au vieillissement évoluent même parfois vers une déficience visuelle sévère, voire la cécité. Selon l'Organisation mondiale de la santé, 81 % des aveugles et des malvoyants moyens ou sévères sont ainsi âgés de 50 ans et plus. Avec le vieillissement de la population, nous pourrions donc nous attendre à une augmentation des cas. Pourtant « la perte de la fonction visuelle chez les personnes âgées n'est pas inéluctable », rétorque **Cécile Delcourt**, directrice de recherche Inserm au centre de recherche Bordeaux Population Health. C'est en effet le message des derniers travaux du consortium E3 ou European Eye Epidemiology (pour « épidémiologie européenne de l'œil ») créé en 2011 à l'initiative de la chercheuse, afin d'échanger et de synthétiser des données épidémiologiques sur l'ophtalmologie au niveau européen. Rassemblant aujourd'hui 31 groupes de recherche de 13 pays, il a ainsi récemment estimé que le nombre de malvoyants en Europe est passé de 2,5 millions en 2000 à 1,2 million en 2010. Ces résultats ont été obtenus en regroupant les données de 14 études en population générale conduites entre 1991 et 2012 en Europe occidentale,

Cécile Delcourt, Jean-François Korobelnik : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux/IFSTTAR - Inria

incluant plus de 70 000 personnes. « Cette diminution majeure de la malvoyance en Europe est particulièrement spectaculaire chez les personnes très âgées », précise l'épidémiologiste. Ainsi, 16 % des plus de 85 ans qui ont participé aux études de population conduites avant 2006 présentaient une acuité visuelle inférieure à 3 sur 10, tandis que seulement 4 % étaient dans ce cas après cette date.

Les progrès de la chirurgie

Comment expliquer cette nette diminution ? « La malvoyance a reculé en Europe grâce aux injections intravitréennes », explique **Jean-François Korobelnik**, chef du service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux et coauteur de l'étude. Introduit justement en 2006, ce type de traitement, qui consiste à injecter un médicament directement dans l'œil, a en effet révolutionné la prise en charge de certaines maladies de la rétine comme la forme dite « humide » de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA. Une des premières causes de handicap visuel chez les plus de 50 ans, cette maladie affecte la vision centrale et occasionne des difficultés pour lire et reconnaître les visages notamment. Cette forme de DMLA est due à la prolifération anormale de vaisseaux sanguins derrière la zone centrale de la rétine, la macula. « Le médicament injecté, un anti-VEGF (pour Vascular Endothelial Growth Factor), bloque les facteurs

« La malvoyance a reculé en Europe grâce aux injections intravitréennes »

de croissance à l'origine de la formation de ces vaisseaux et halte ainsi la progression de la maladie », précise le praticien. Les

injections intravitréennes sont aussi utilisées pour stopper l'évolution de rétinopathies diabétiques, une complication du diabète qui affecte là encore les petits vaisseaux de la rétine. D'autre part, les progrès accomplis dans le traitement de la cataracte ont un impact important sur l'incidence de la cécité chez les personnes âgées. « Cette opération, qui permet de remplacer le cristallin opacifié de l'œil par une lentille artificielle, est beaucoup plus fréquente et sûre de nos jours, notamment



➡ Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) par injection intravitréenne de Lucentis®, indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide)



Fond d'œil montrant une DMLA à l'âge atrophique

aux oméga-3 présents dans les poissons gras comme le thon ou les sardines, ils sont des composants essentiels des membranes des cellules rétinienne. » Des travaux antérieurs ont par ailleurs exposé le rôle positif des légumes verts comme les épinards et les petits pois. « Ils contiennent de la lutéine et de la zéaxanthine, des caroténoïdes qui constituent les pigments de la macula », précise la chercheuse. Un autre geste simple pour ménager ses yeux est de les protéger du soleil. Des données recueillies lors de l'étude ALIENOR confirment en effet qu'une forte exposition aux rayons ultraviolets augmente le risque de cataracte, et probablement de DMLA.

Toujours dans un souci de prévention, l'épidémiologiste collabore aujourd'hui au projet Eye-Risk. Financé par l'Union européenne, il vise notamment à développer un algorithme de prédiction du risque de DMLA. Fondé sur les données génétiques, cliniques et de mode de vie de près de 50 000 Européens, ce test sera disponible dès l'année prochaine via un site Internet. En répondant à un questionnaire associé à un test ADN salivaire, tout un chacun pourra alors déterminer

son risque de développer cette maladie handicapante et agir en conséquence. Et ainsi garder bon pied bon œil le plus longtemps possible.

Simon Pierrefix

C. Delcourt et al. *Ophthalmology*, 13 mars 2018 ; doi : 10.1016/j.optha.2018.02.005

J. M. Colijn et al. *Ophthalmology*, 14 juillet 2017 ; doi : 10.1016/j.optha.2017.05.035

A. Cougnard-Grégoire et al. *PLoS One*, 28 juillet 2016 ; doi : 10.1371/journal.pone.0160240

B. Merle et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)*, juillet 2011 ; doi : 10.1167/iovs.11-7254

C. Delcourt et al. *IOVS*, juin 2006 ; doi : 10.1167/iovs.05-1235

C. Delcourt et al. *IOVS*, novembre 2014 ; doi : 10.1167/iovs.14-14471

www.eye-epi.eu
www.alienor-study.com

grâce à l'injection dans l'œil d'antibiotiques qui divise par dix le risque d'infection postopératoire », explique Jean-François Korobelnik.

Des modes de vie plus sains

Au-delà de l'amélioration des soins ophtalmologiques, la prévalence de certaines maladies oculaires liées à l'âge semble aussi diminuer. Ainsi, la meilleure prise en charge du diabète prévient ou retarde l'apparition des rétinopathies diabétiques. De plus, des travaux du consortium E3 publiés l'année dernière à partir des données de 14 études de population rassemblant plus de 42 000 personnes de 10 pays européens ont mis en évidence une baisse de la prévalence de la DMLA au cours des vingt dernières années. « La génération actuelle semble mieux vieillir que la précédente grâce à de meilleures conditions de vie et à une prise en charge des facteurs de risque vasculaires comme l'hypertension et le taux de cholestérol », indique Cécile Delcourt. La baisse du tabagisme a également un impact important sur l'incidence de cette maladie : « à l'instar du cancer du poumon, il existe en effet un lien statistique très fort entre le fait de fumer et le développement à terme d'une DMLA », prévient Jean-François Korobelnik. Le tabac favorise par ailleurs l'opacification du cristal-

lin de l'œil à l'origine de la cataracte. S'abstenir de fumer est donc primordial pour conserver une bonne vue. En outre, il existe d'autres leviers sur lesquels il est possible d'agir pour prévenir l'apparition de déficiences visuelles liées à l'âge. Adhérer à un régime alimentaire de type méditerranéen par exemple. Une des cohortes participant au consortium E3, l'étude ALIENOR (Antioxydants, lipides essentiels, nutrition et maladies oculaires) mise en place en 1999 par Cécile Delcourt et regroupant 963 Bordelais âgés d'au moins 73 ans, a ainsi montré que la consommation d'huile d'olive et un apport important en acides gras oméga-3 sont associés à un risque diminué de DMLA. « L'huile d'olive contient en effet des antioxydants qui pourraient prévenir l'altération des cellules de la rétine », explique Cécile Delcourt. Quant

« L'opération de la cataracte, qui permet de remplacer le cristallin opacifié de l'œil par une lentille artificielle, est beaucoup plus fréquente et sûre de nos jours »



➔ Adopter un régime méditerranéen, riche en huile d'olive et en poissons gras – source importante d'oméga 3 –, diminue le risque de développer une DMLA.

TABAGISME

L'augmentation des taxes doit-elle se poursuivre ?

En 2020, le prix du paquet de 20 cigarettes devrait atteindre les 10 euros suite à la politique fiscale du gouvernement qui vise à réduire la consommation de tabac. Les prix des autres produits du tabac (cigares, cigarillos, tabac à rouler...) seront aussi augmentés. Dans ce contexte, **Catherine Hill** du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations s'est intéressée à cette politique fiscale du tabac et à son impact sur la consommation. Son étude montre qu'en réalité les industriels ne répercutent pas entièrement l'augmentation des taxes sur les prix. En effet, si le gouvernement fixe les taxes, ce sont bien les industriels qui déterminent le prix final de leurs produits. Le gouvernement devra donc renforcer davantage sa politique fiscale pour arriver à son objectif de 2020. **S. D.**

Catherine Hill : unité 1018 Inserm/UVSQ/Université Paris-Sud – Ined



La jeunesse victime des inégalités sociales

De tous les pays occidentaux, la France fait assurément partie de ceux où l'on fume le plus et où les inégalités sociales influencent le plus la consommation de tabac des adolescents. D'après une étude de Santé publique France, 61% des lycéens ont déjà fumé une cigarette une fois dans leur vie et 23% fument de façon quotidienne. Pour en comprendre les raisons, **Fabienne El-Khoury Lesueur** et **Maria Melchior** de l'institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique à Paris ont analysé les données recueillies par l'enquête téléphonique DePICT réalisée auprès de 2050 adolescents âgés de 12 à 17 ans en France métropolitaine en 2016. En examinant les relations entre la filière scolaire suivie par les élèves et leurs comportements et perceptions vis-à-vis du tabac, les résultats sont sans appel : les jeunes scolarisés dans l'enseignement technique ou professionnel sont davantage sous l'emprise



©Adobe Stock

du tabac (tabagisme plus précoce, moindre peur des conséquences du tabac, désapprobation des paquets neutres...) que ceux inscrits dans l'enseignement général. Des mesures de prévention renforcées seraient donc les bienvenues auprès de cette population. **S. D.**

Fabienne El-Khoury Lesueur, Maria Melchior : unité 1136 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie

↳ F. El-Khoury Lesueur et al. *Bull épidémiol hebdom.*, 29 mai 2018 ; 14-15 : 283-90

↳ O. Le Nézet et al. *Bull épidémiol hebdom.*, 6 octobre 2016 ; 30-31 : 515-21

Vieillesse
Les apparences ne sont pas si trompeuses

L'estimation de l'âge serait-elle un marqueur de l'état de santé d'un patient âgé ? Pour y répondre, **Sophie Bucher**, du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) à Villejuif, a suivi pendant trois ans

3 434 patients de la cohorte S.AGES, qui regroupe des personnes de plus de 65 ans, non placées en institution, atteintes de maladie chronique, et suivies par un médecin généraliste. En premier lieu, les patients ont été classés en trois catégories selon que leur apparence physique reflète leur âge réel, ou bien qu'ils paraissent plus jeunes ou encore plus âgés. En analysant ensuite leurs examens cliniques, les chercheurs ont montré que ceux qui semblaient plus vieux présentaient un risque de

décès plus élevé, en lien avec le développement de certaines pathologies (dépression, insuffisance cardiaque, obésité), une diminution des fonctions physiques et cognitives, ou encore la prise de multiples médicaments. Une preuve que l'estimation de l'âge apparent devrait désormais avoir toute sa place dans la prise en charge des personnes âgées. **S. D.**

Sophie Bucher : unité 1018 Inserm/Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris Sud 11 – Ined

↳ S. Bucher et al. *Prev. Med.*, 21 février 2018 ; doi : 10.1016/j.ypmed.2018.02.022



©Adobe Stock

➔ L'âge apparent des seniors peut constituer un outil diagnostique pour les généralistes.

Diabète gestationnel

Le choc des traitements

Alors que le diabète gestationnel touche près de 14 % des grossesses dans le monde, le traitement de cette intolérance au glucose soulève encore des interrogations. Lors d'un essai clinique effectué sur 914 femmes en France, **Marie-Victoire Sénat** associée à l'équipe du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations à Villejuif a comparé l'efficacité de deux traitements : un antidiabétique oral, le glyburide, et l'injection sous-cutanée d'insuline. Les complications chez le nouveau-né ont été étudiées (hypoglycémie, poids excessif, élévation du taux

© Fotolia/Adobe Stock



↑ Un antidiabétique oral pourrait à terme remplacer les injections d'insuline en cas de diabète gestationnel.

de bilirubine dans le sang). Résultats : bien que l'antidiabétique oral soit moins contraignant et moins cher que les injections d'insuline, les tests statistiques n'ont pas démontré sa « non-infériorité » face à ces dernières dans la prévention des complications périnatales. Des recherches complémentaires sont donc nécessaires

pour améliorer le dosage de ce médicament qui, contrairement à l'insuline, traverse le placenta, et connaître son impact sur le fœtus. **S. D.**

• **Bilirubine.** Pigment jaune principalement issu de la dégradation de l'hémoglobine

Marie-Victoire Sénat : unité 1018 Inserm/Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris Sud 11 – Ined

✉ M.-V. Sénat et al. *JAMA*, 1^{er} mai 2018 ; doi : 10.1001/jama.2018.4072

MALADIES CARDIOVASCULAIRES

La prévention est efficace !

Bien que les maladies cardiovasculaires (maladie coronaire, AVC, artérite des membres inférieurs...) soient l'une des premières causes de décès en France, il est toujours temps de réagir. En effet, **Émilie Bérard** du laboratoire Épidémiologie et analyses en santé publique à Toulouse s'est interrogée sur les bienfaits des recommandations européennes en matière de prévention cardiovasculaire. Elle a ainsi évalué 1 311 sujets sains âgés de 35 à 64 ans et qui ne présentent pas de maladies chroniques sévères. Le constat est le suivant : la lutte contre le tabac, la consommation excessive d'alcool, la sédentarité et la mauvaise alimentation, ainsi que la prise en charge de l'hypercholestérolémie, de l'hypertension artérielle et du diabète sont autant de recommandations qui, ensemble, limitent la mortalité cardiovasculaire et in fine la mortalité totale en France. Des résultats très encourageants quant à l'augmentation de l'espérance de vie pour les années à venir. **S. D.**

Émilie Bérard : unité 1027 Inserm/Université Toulouse III-Paul Sabatier

✉ É. Bérard et al. *Bull épidémiol hebdomadaire*, 24 avril 2018 ; 10 : 180-6



© Raths/Adobe Stock

Déficiences visuelles

Mieux vaut prévenir que guérir

Et si notre mode de vie impactait notre vue ? C'est ce que **Bénédict Merle** et l'équipe Expositions vie entière, santé, vieillissement (LEHA) du Centre de recherche sur la santé des populations à Bordeaux a voulu démontrer en menant une recherche sur 38 903 Français âgés de 18 à 73 ans de la cohorte Constances. Verdict : une mauvaise alimentation, le tabagisme intensif ou encore la sédentarité sont autant de facteurs de risques qui favoriseraient les déficiences visuelles. Et combinés, ces derniers contribueraient encore davantage au développement de maladies oculaires parmi lesquelles la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou la cataracte. En revanche, aucun lien n'a été encore clairement identifié avec la consommation d'alcool, mais de prochaines études sont attendues sur ce point. Vous savez désormais comment préserver votre santé visuelle : il n'est jamais trop tard pour changer ses mauvaises habitudes ! **S. D.**

Bénédict Merle : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux/Ifsttar/Inria

✉ B. M. J. Merle et al. *Scientific Reports*, 26 avril 2018 ; doi : 10.1038/s41598-018-24822-0



↑ La prévention des déficiences visuelles commence par des mesures simples de mode de vie.

© Adobe Stock

CANCER

Nanogel contre glioblastome

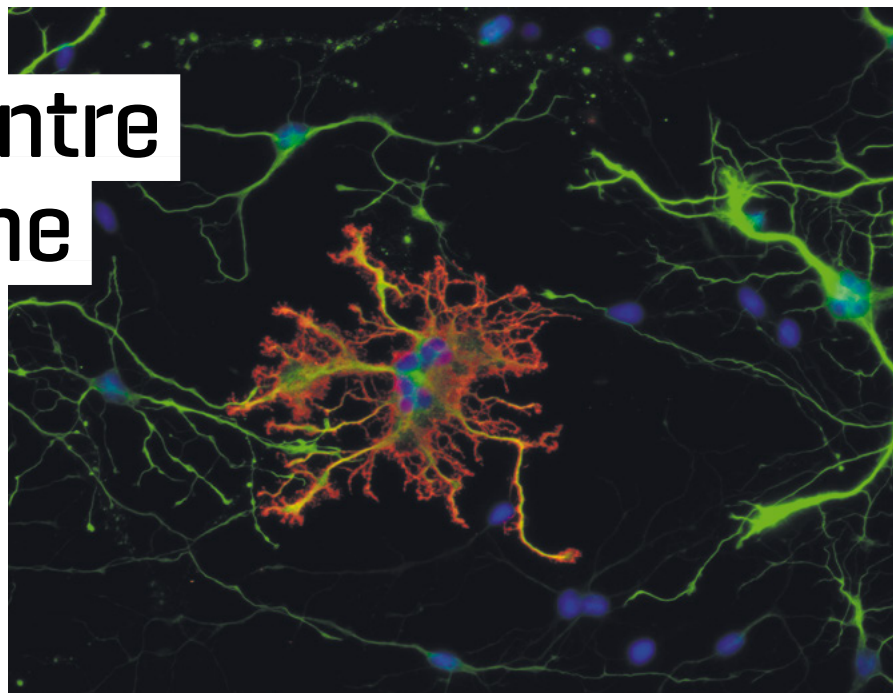
Pour traiter le glioblastome, une forme de cancer cérébral très agressive, des chercheurs développent le Gliogel, un gel composé de nanocapsules transportant des molécules thérapeutiques et applicable directement sur la zone de la tumeur.

Le glioblastome est le cancer du cerveau le plus fréquent : en Europe et aux États-Unis, son incidence est estimée à 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an. Et près de 200 000 en meurent dans le monde chaque année. Il reste cependant assez difficile à diagnostiquer et à traiter.

« Les personnes qui en sont atteintes ne présentent pas de signes cliniques spécifiques, si ce n'est des maux de tête, des nausées et vomissements, et des dérèglements neurologiques tels que des troubles affectant la parole, la vision, le comportement, l'humeur, la mémoire, décrit **Guillaume Bastiat**, biophysicien de l'université d'Angers et porteur du projet Gliogel. Une fois la maladie diagnostiquée, l'espérance de vie est de 3 mois sans traitement. Avec le traitement standard, la médiane de survie, soit le délai dans lequel seule la moitié des malades est encore en vie, est d'environ 14 mois. La survie à 5 ans est quant à elle inférieure à 10 %. » Un pronostic sombre pour de nombreux patients.

Un traitement complémentaire et sans délais

Pour améliorer la prise en charge de cette maladie, le chercheur et son équipe tentent de mettre au point un nouveau traitement,



© Inserm/Pierre-Olivier Guichet

le Gliogel, un gel de nanocapsules thérapeutiques qui viendrait s'intégrer de façon complémentaire au protocole de soins déjà appliqué, sans le remplacer. Aujourd'hui, lorsque la localisation de la tumeur le permet et que celle-ci n'est pas trop grosse, les médecins proposent une opération chirurgicale pour l'éliminer. Puis, après une pause de 4 à 6 semaines nécessaire au malade pour récupérer, une radiothérapie et une chimiothérapie sont dispensées. « Avec le Gliogel, nous voulons intervenir tout de suite après la chirurgie, afin de ne pas laisser le patient sans traitement pendant la pause thérapeutique », explique le scientifique. En général, lorsque qu'une tumeur est opérée, les cellules affectées sont retirées, tout comme une partie des tissus entourant celles-ci. Dans le cas des tumeurs cérébrales, c'est tout simplement impossible : les médecins ne prennent pas le risque de retirer du « cerveau sain » et se contentent d'éliminer la seule

tumeur, sans marge de sécurité autour.

« Le problème, c'est que des tumeurs finissent toujours par repousser à partir des cellules qui n'ont pas pu être retirées. Les glioblastomes sont en effet des tumeurs infiltrantes, elles se développent à partir du site principal de la tumeur comme le ferait une pieuvre avec ses tentacules », illustre le chercheur. Ces nouvelles tumeurs peuvent elles aussi être retirées, mais leur nombre trop important et leur profonde localisation rendent bien souvent

l'opération trop complexe et risquée pour le patient.

Avec le Gliogel, les chercheurs espèrent ainsi limiter cette repousse. « Notre gel est composé de nanocapsules lipidiques : ce sont des petites gouttes de lipides disposant à leur surface d'un système qui leur permet de s'assembler les unes aux autres à la manière d'un scratch. Grâce à cet assemblage, qui les fait s'organiser comme un collier de perles en 3D, les nanocapsules se comportent comme un

« Les nanocapsules se comportent comme un gel, facile à localiser et à injecter avec une seringue au niveau de la cavité de résection, la zone laissée vacante une fois la tumeur retirée »

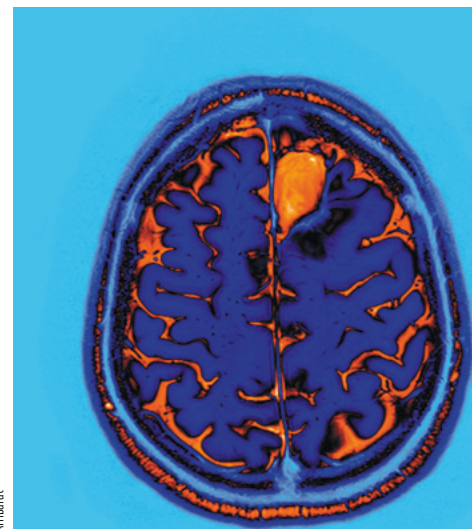
gel, qu'il est facile de localiser et d'injecter avec une seringue au niveau de la cavité de résection, la zone laissée vacante une fois la tumeur retirée », explique le scientifique.

Moins d'effets secondaires

Les nanocapsules ne contiennent pas que des lipides : elles embarqueront également des principes actifs à même d'agir contre les tumeurs cérébrales. Un implant, baptisé Gliadel®, est déjà utilisé de façon assez semblable. « Au lieu de gel, il s'agit de petites pastilles rigides de 1,5 cm de diamètre, qui sont appliquées à même la cavité de résection après l'opération chirurgicale. Celles-ci libèrent ensuite de façon continue un principe actif anticancer, la carmustine, jusqu'à ce que la radiothérapie et la chimiothérapie prennent le relais. En plus de la spécificité limitée de la molécule thérapeutique pour les cellules de glioblastome, ces implants causent de nombreux effets secondaires : comme ils sont solides, ils peuvent se déplacer dans le cerveau et sont souvent à l'origine d'œdèmes douloureux et d'infections », détaille Guillaume Bastiat. Parce qu'il se présentera sous forme de gel, le Gliogel pourrait pallier ces points négatifs. Les chercheurs ont d'ores et déjà démontré que le concept fonctionnait in vivo, sur

des modèles animaux. Chez la souris, la médiane de survie a été multipliée par deux entre un traitement chirurgical du glioblastome seul et un traitement comprenant en plus l'application du Gliogel qui diffusait, comme principe actif, de la gemcitabine. « Nous étudions différentes substances pharmaceutiques afin de voir celles qui pourraient être complémentaires des molécules déjà utilisées, telles que le témozolomide. Mais aussi quelles combinaisons de molécules donneront des résultats encore meilleurs que ceux acquis à ce jour. » Aujourd'hui, les scientifiques se focalisent surtout sur la mise au point de molécules qui seront accrochées aux nanocapsules afin de cibler les cellules cancéreuses – et de ne pas détruire les cellules saines.

Financé dans le cadre du programme européen Euronanomed III pour trois ans, ce projet réunit d'autres partenaires, dont Véronique Prétat, spécialiste de la conception de nanomédecines et de leur évaluation in vivo à l'université catholique de Louvain, Nicolas Bertrand, dont les travaux portent sur les interactions entre les nanomatériaux et biomatériaux et leur environnement biologique à la faculté de pharmacie de l'université Laval et au centre de recherche du CHU de Québec, ainsi que Claire Lépinoux-Chambaud,



↑ Coupe transversale de cerveau atteint de glioblastome (zone enflée orangée) par IRM

scientifique au sein de GlioCure, une start-up spécialisée dans les molécules de ciblage à Angers.

Des partenaires indispensables

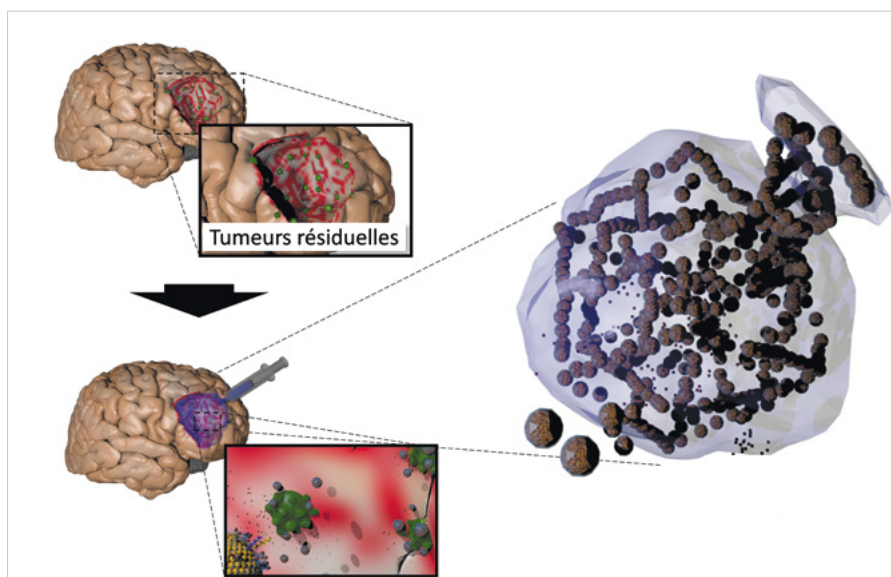
« Ces partenariats sont essentiels, ils apportent des compétences complémentaires indispensables à celles de notre équipe », souligne Guillaume Bastiat. À l'issue de ces trois années de développement, les chercheurs espèrent qu'ils parviendront à mettre au point un gel capable de cibler les cellules cancéreuses. Une étude de toxicité du Gliogel sur les cellules saines du cerveau sera également menée. « Si tout se passe bien, c'est-à-dire si nos résultats sont très prometteurs et que nous réunissons suffisamment de fonds, nous pourrions envisager la mise en place d'un premier essai clinique dans un délai de 7 à 10 ans », espère le scientifique. La mise au point du Gliogel serait en tout cas une première : jamais un tel gel de nanocapsules n'a encore été utilisé pour traiter les tumeurs après leur résection.

Alice Bomboy

❖❖ **Euronanomed III.** Plateforme de financement de projets de recherche centrés sur les nanotechnologies et leurs applications médicales

www.euronanomed.net

<http://mint.univ-angers.fr/en/presentation/eu-projects-1/euronanomed-iii-gliogel-2018-21.html>



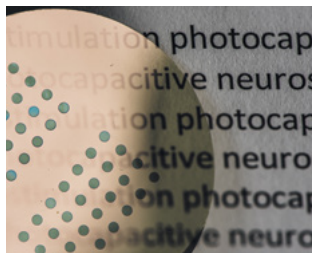
↑ Prévention de la récurrence d'une tumeur cérébrale par injection dans la cavité de résection d'un hydrogel (en bleu) formé par des nanocapsules auto-associées, ciblant de manière spécifique et prolongée les cellules tumorales résiduelles



SUÈDE

CYBERNÉTIQUE

Nouvelle rétine artificielle



© Thor Balkhed/Linköping University

↑ La prothèse photosensible, d'une épaisseur de 80 nm, se compose d'une feuille de chrome et d'or couverte d'une bicouche de nanocristaux organiques semi-conducteurs.

La mise au point d'un implant rétinien performant reste complexe : fixé sur ou sous la rétine, il convertit les impulsions lumineuses en signaux électriques capables de stimuler le nerf optique, ce qui permet de restaurer en partie la vision chez des patients souffrant de rétinopathie pigmentaire ou encore de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Pour relever ce défi, Eric Glowacki de l'université de Linköping en Suède et ses collaborateurs ont développé une prothèse photosensible à base de pigments organiques utilisés dans les encres de tatouage et les produits cosmétiques. En parallèle, l'équipe suédoise a fait appel à l'expertise de Yael Hanein de l'université de Tel Aviv en Israël qui est venu confirmer, sur le modèle animal, que l'implant stimulait les neurones rétinien insensibles à la lumière.

↳ D. Rand et al. *Advanced Materials*, 2 mai 2018 ; doi : 10.1002/adma.201707292R1



ALLEMAGNE

CANCER DU CÔLON

Contrer la plasticité des cellules tumorales

Les médicaments qui limitent la progression du cancer colorectal en inhibant certaines voies de signalisation cellulaire possèdent des effets encore trop limités.

Cependant, en analysant 328 échantillons de tumeurs, des chercheurs du centre hospitalier universitaire de Berlin sous la responsabilité de David Horst, ont trouvé l'une des clés qui expliquent pourquoi une thérapie visant exclusivement une seule voie de signalisation est insuffisante. En effet, ils ont montré qu'il existait finalement deux types de cellules cancéreuses qui se distinguent par leur voie de signalisation prédominante (MAPK ou NOTCH) et qu'elles pouvaient basculer, de manière réversible, vers l'autre voie pour échapper à l'action

d'un médicament. Leurs essais sur un modèle murin montrent qu'une thérapie combinant l'inhibition des deux voies de signalisation limite plus efficacement la croissance tumorale, en comparaison d'une thérapie ayant une cible unique. Néanmoins, d'autres études sont encore nécessaires pour montrer l'efficacité et la non-toxicité de cette approche thérapeutique.

↑ **Voie de signalisation.** Séquence d'étapes cellulaires qui impliquent plusieurs molécules et régissent le fonctionnement et l'activité des cellules

↳ E. M. Schmidt et al. *Journal of Experimental Medicine*, 16 mai 2018 ; doi : 10.1084/jem.20171455

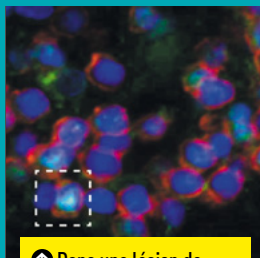


SUISSE

SCLÉROSE EN PLAQUES

Un lien entre virus et auto-immunité

L'origine infectieuse de la sclérose en plaques, une maladie auto-immune qui touche le système nerveux central, reste encore très discutée. Pour mieux comprendre l'impact de certains microbes sur cette pathologie, l'équipe de Doron Merkler des hôpitaux universitaires de Genève a inoculé le virus de la choriomeningite lymphocytaire et la bactérie *Listeria* chez des souris saines. Résultats ? Seuls les rongeurs infectés par le virus ont développé une sclérose en plaques dans laquelle des lymphocytes de type T CD8+ détruisent les oligodendrocytes chargés de synthétiser la gaine de myéline qui entoure les axones, prolongements des neurones. Pour aller plus loin, les chercheurs ont montré que le virus induisait, chez les lymphocytes T CD8+, l'expression de TOX, un facteur de liaison à l'ADN. En modifiant certains récepteurs à la surface des lymphocytes, TOX leur permet de franchir les barrières cellulaires et de détruire les oligodendrocytes. Reste à comprendre comment ce facteur intervient dans d'autres maladies auto-immunes ou certains cancers.



© UNICE

↑ Dans une lésion de sclérose en plaques, une grappe de lymphocytes T CD8+ (rouge) dont certains expriment TOX (vert) dans le noyau (bleu).

↳ N. Page et al. *Immunity*, 15 mai 2018 ; 48 ; 937-950

↳ N. Wilck et al. *Nature*, 15 novembre 2017 ; doi : 10.1038/nature24628



ÉTATS-UNIS

CONTRACEPTION

Bientôt une pilule pour les hommes



© Page lab/UW Medicine

Lors du congrès annuel de la société d'endocrinologie qui s'est tenu du 17 au 20 mars à Chicago, Stéphanie Page de l'université Washington de Seattle a présenté les résultats très attendus de son équipe sur un potentiel contraceptif masculin. Leurs essais cliniques sur une centaine d'hommes, âgés de 18 à 50 ans, ont montré qu'une prise quotidienne de diméthandrolone undécanoate (DMAU) pendant 28 jours inhibe la production de spermatozoïdes sans entraîner d'effets indésirables. Pour confirmer ces résultats, une étude d'une durée de trois mois est actuellement menée.

Conférence :
S. Page Meeting Endocrine Society, 18 mars 2018 ;
numéro de présentation SUN-268

www.endocrine.org/news-room/endo-annual-meeting/endo-press-conference-archives

FERTILITÉ

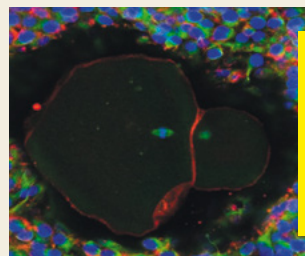
Des ovocytes humains matures in vitro

Après la souris, est-il possible de reproduire, in vitro, le processus de croissance et de maturation d'un follicule ovarien humain [folliculogenèse, ndlr.] afin d'aboutir à l'expulsion d'un ovocyte prêt à être fécondé par un spermatozoïde ? Pour répondre à ce défi, l'équipe d'Evelyn Telfer de l'Institut de biologie cellulaire de l'université d'Edimbourg a tout d'abord prélevé, au

cours de césariennes, du tissu ovarien d'une dizaine de participantes. Après 20 jours et 4 étapes de mise en culture spécifiques, 9 des follicules ovariens isolés, parmi les 85 au total, sont parvenus à produire un ovocyte mature. Un laps de temps très court puisque, physiologiquement, ce processus de croissance folliculaire se déroule en plusieurs mois dans l'ovaire. Les chercheurs, qui qualifient

cette étude de « preuve de concept », doivent encore vérifier l'aptitude de ces ovocytes à être fécondés.

M. McLaughlin et al. *Molecular Human Reproduction*, 1^{er} mars 2018 ; doi : 10.1093/molehr/gay002



➡ Au centre, on distingue l'ovocyte humain en métaphase II (à gauche) avec son globule polaire, très volumineux (à droite). Leurs chromosomes (en bleu) sont alignés sur la plaque métaphasique (en vert).

© David Albertini



LE POINT AVEC



Christophe Roux

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

Depuis plus de 30 ans, le monde de la recherche travaille sur la folliculogenèse in vitro. Quelles innovations apportent ces travaux ?

Ici, les chercheurs ont obtenu une folliculogenèse complète en seulement 21 jours, un temps record. Ce stade de maturation des ovocytes a déjà été atteint de façon séquentielle par d'autres techniques mais avec des durées plus longues. En réussis-

sant cette folliculogenèse par une succession d'étapes dans des milieux de culture optimisés, ils se sont affranchis des étapes de cultures 3D par encapsulation au sein de biomatériaux.

Néanmoins, il ne s'agit que d'une preuve de concept...

Oui. Malheureusement, les chercheurs n'ont pas donné assez d'éléments qui permettent d'envisager une application clinique à court terme. Par exemple, certaines observations laissent supposer que l'ovocyte obtenu a des problèmes de maturation au niveau de son cytoplasme. D'autre part, il faut encore s'assurer que ces ovocytes soient capables, après fécondation, de produire un zygote puis un embryon, avec un potentiel de développement normal. Enfin, avant une mise en application, il faudra optimiser le rendement de la technique, qui n'est que de 10 % pour le moment.

À terme, à qui pourrait-elle bénéficier ?

Ce qu'il faut savoir, c'est que chez certaines femmes atteintes de cancers qui nécessitent une thérapie potentiellement toxique pour leurs ovaires, on peut proposer une cryoconservation d'une partie de leur tissu ovarien. Ensuite, il pourra leur être greffé s'il est exempt de cellules tumorales. Les techniques de reconstruction ovarienne par utilisation de folli-

cules isolés sont, quant à elles, en cours de développement. Si cette technique est aboutie, elle pourrait être utilisée chez les patientes avec une contre-indication à l'autogreffe ou avec un nombre de follicules trop faible compromettant leur chance de réussir à avoir un enfant.

Et comment cette technique de folliculogenèse in vitro serait utile à vos travaux ?

Lors d'une autogreffe de tissus ovariens ou dans les futures reconstructions ovariennes, nous restaurons la fonction exocrine (maturation et expulsion d'ovocyte mature) et la fonction endocrine (libération d'hormones) de l'ovaire. Avec cette technique, cette dernière ne peut être restaurée, ce qui implique le recours à une assistance médicale à la procréation pour une conception. Néanmoins, dans le cas de nos recherches, cette procédure pourrait nous être très utile pour le dépistage de cellules cancéreuses dans le tissu ovarien cryoconservé.

Propos recueillis par Julie Paysant

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

Denis Guilloteau, pharmacien de formation et spécialiste de l'imagerie du cerveau, a mis tout en œuvre pour que ses recherches quittent le laboratoire et intègrent les services hospitaliers. Une démarche reconnue par l'Académie nationale de pharmacie qui lui a décerné le prix d'Honneur 2017.

DENIS GUILLOTEAU

La polyvalence au bénéfice des malades

En débutant mes études de pharmacie dans les années 1970, je voulais travailler dans un laboratoire d'analyses biomédicales, jusqu'à ce que je fasse un stage au centre hospitalo-universitaire de Tours, explique Denis Guilloteau, radiopharmacien spécialiste de l'imagerie du cerveau, qui a reçu le prix d'Honneur 2017 de l'Académie nationale de pharmacie. J'y ai été accueilli dans le service d'imagerie fonctionnelle dirigé par Thérèse Planiol. Cette spécialiste mondiale de médecine nucléaire en neurologie était une professionnelle fantastique qui savait transmettre sa passion. »

Dès lors, le virus de l'imagerie ne quittera plus Denis Guilloteau. Il termine ses études de pharmacie, les complète avec une thèse en pharmacochimie, et se spécialise sur les marqueurs radioactifs utilisés en imagerie à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires (INSTN) à Saclay. Schématiquement, un atome radioactif est associé à une molécule. Celle-ci est choisie en fonction du paramètre biologique à mesurer (respiration, dégradation des sucres...) et son devenir dans l'organisme est suivi grâce aux particules émises par le traceur. Puis le jeune chercheur retourne au CHU de Tours, innovant pour l'époque à plus d'un titre.

« L'équipe était composée de personnes d'origines très diverses : polytechniciens, ingénieurs, pharmaciens, médecins..., souligne-t-il. En outre, certains avaient plusieurs compétences, comme **Léandre Pourcelot**, qui était ingénieur et médecin, et dont les travaux sur les ultrasons étaient déjà mondialement reconnus. » Ce dernier avait apporté à Tours le premier appareil européen à effet Doppler à ultrasons pour l'étude de la circulation sanguine. Cette machine émet des ultrasons qui sont « renvoyés » par les globules rouges : la variation de la fréquence des ondes réfléchies détermine ainsi la vitesse du sang. En 1972, le docteur Pourcelot mettra au point les premières échographies en temps réel, qui révolutionneront notamment le suivi des grossesses. Un pionnier donc, mais pas qu'en sciences. En 1968, pour valoriser ses travaux, il crée la société Delalande électronique avec le laboratoire pharmaceutique du même nom. Cette démarche marquera Denis Guilloteau, qui sera non seulement chercheur, mais aussi chef du service de médecine nucléaire in vitro au CHU de Tours, cofondateur avec le laboratoire Cyclopharma du Centre d'études et de recherches sur les radiopharmaceutiques (CERRP) et enseignant.

Un parcours à l'image des valeurs qui l'ont

porté dès les premières années au sein du groupe créé par Thérèse Planiol. « Le maître mot de l'équipe était l'excellence, mais c'était empreint de bienveillance. Léandre Pourcelot nous menait tout en douceur vers là où il voulait, se remémore-t-il. Quand il a créé une unité Inserm en 1988, je l'ai donc suivi. Unité à la tête de laquelle je l'ai remplacé en 2004, sans en changer les fondements. » En effet, dès sa création, l'unité a allié recherche et clinique puisque codirigée par Léandre Pourcelot et le psychiatre **Gilbert Lelord**. « Grâce à l'imagerie, nous abordions donc la psychiatrie d'un point de vue biologique. C'est d'ailleurs ainsi qu'ils ont été parmi les premiers à prouver que les mamans n'étaient pas responsables de l'autisme de leurs enfants », rappelle-t-il.

« Puis, au fil des ans, nous nous sommes intéressés aux maladies neurodégénératives comme Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie de Parkinson... », poursuit-il. L'objectif était de trouver des moyens de visualiser le fonctionnement du cerveau, et en miroir ses dysfonctionnements. L'équipe développera de nombreux traceurs, dont l'un des plus couramment utilisés encore aujourd'hui : PE2I. Cette molécule marquée au carbone radioactif (le carbone 11), mise au point

en 1998 par Denis Guilloteau et son collègue **Patrick Emond** dont elle porte les initiales, permet de tracer la dopamine. Ce neurotransmetteur est l'élément clé de la communication entre les neurones dopaminergiques dans notre cerveau, dont la destruction est à l'origine de la maladie de Parkinson. « *Depuis, pour gagner en efficacité, nous avons développé plus d'une dizaine de traceurs de la dopamine, dont le dernier, LBT-999, fait l'objet d'un essai chez des malades. Notre objectif est comme toujours de pouvoir transférer ce traceur aux services hospitaliers* », souligne Denis Guilloteau, qui reste à la fois chercheur, praticien hospitalier et fervent supporteur du rapprochement entre les structures publiques et les industriels.

C'est dans cet esprit qu'en 2006, il fonde avec Jean-Bernard Deloye, directeur général du laboratoire Cyclopharma, le CERRP. Ce partenariat entraînera notamment l'implantation d'un cyclotron à Tours. Cet accélérateur de particules, qui permet l'obtention d'atomes radioactifs, comme le fluor 18 ou le carbone 11, a facilité par exemple le développement du traceur AV45 utilisé dans la maladie d'Alzheimer. Cette pathologie est pour partie due à l'accumulation anormale entre les neurones d'une protéine appelée « peptide bêta-amyloïde ». Ces plaques d'amyloïde étaient observables uniquement lors d'autopsies jusqu'à la mise au point d'AV45 par l'Américain Hank F. Kung de l'université de

Pennsylvanie au milieu des années 2000. Or, ce traceur a été produit pour la première fois en Europe par le CERRP, ce qui a permis de l'évaluer dès 2011 chez des malades en France et a contribué à sa mise sur le marché en 2015.

Le choix du chercheur américain de confier cette production au CERRP illustre aussi l'intérêt de Denis Guilloteau pour les collaborations internationales. « *Je ne suis pas spécialement attiré par les voyages, mais j'aime rencontrer des gens différents, ce qui m'a amené à collaborer il y a plus de vingt ans avec Hank F. Kung, ou avec le Suédois Christer Halldin de l'institut Karolinska de Stockholm, avec lequel j'ai travaillé, depuis le traceur PE2I jusqu'au LBT-999. Au fil des ans, ce sont devenus des amis très proches, explique-t-il. De même, j'ai apprécié enseigner aux étudiants de l'INSTN et dans le cadre de programmes européens, et accueillir de jeunes chercheurs. Les différences d'origine, de culture, de vécu... sont toujours enrichissantes.* »

Et la transmission, un réel plaisir, pourrait-il ajouter. « *J'ai enseigné à la faculté de pharmacie et celle de médecine, en particulier pour les premières années. Les étudiants sont obnubilés par le concours, mais en faisant cours de manière "un peu théâtrale" et vivante, on peut arriver à leur transmettre notre passion et leur montrer que l'horizon est vaste, qu'il n'y a pas qu'une seule voie pour peu qu'on s'accroche*, souligne-t-il. D'ailleurs, j'avoue que je n'aurais pas pu être seulement chercheur, ou pharmacien, ou enseignant... ni simple retraité demain. » Nous le croyons sur parole. L'an dernier, il a passé la main de la direction de l'unité Inserm à **Catherine Belzung**. Le 30 août, il quittera définitivement le CHU, mais l'aventure continue. Son prochain objectif : aider à l'implantation d'outils d'imagerie au Sénégal, au Burkina Faso, en Côte d'Ivoire et au Togo, selon son adage « *l'expérience peut servir* ».

Françoise Dupuy Maury

DATES CLÉS

1979. Diplôme d'État de pharmacien

1987. Doctorat d'État ès sciences pharmaceutiques-radiopharmaceutiques

2000-2002. Doyen de la faculté de pharmacie, à Tours

2004-2017. Directeur de l'unité Imagerie et cerveau

2006-2018. Co-directeur du Centre d'études et de recherches sur les radiopharmaceutiques (CERRP)

2007-2018. Chef de service du Laboratoire de médecine nucléaire in vitro

Denis Guilloteau, Patrick Emond, Catherine Belzung : unité 1253 (anc. 930) Inserm/Université François Rabelais, Imagerie et cerveau

Léandre Pourcelot, Gilbert Lelord † : unité 316 Inserm/Université de Tours

↗ P. George et al. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 5 juillet 1965 : 261 (1) : 253-6

↗ N. Bruneau et al. *Comptes rendus de l'Académie des sciences, série III, Sciences de la vie*, janvier 1989 : 308 (9) : 255-60

↗ D. Guilloteau et al. *Nuclear Medicine and Biology*, 1^{er} mai 1998 ; doi : 10.1016/S0969-8051(97)00224-2

Stéphane Rocchi du Centre méditerranéen de médecine moléculaire de Nice a développé une molécule, HA15, qui détruit les cellules du mélanome sans affecter les tissus sains. Une avancée majeure saluée par le prix Henry et Mary-Jane Mitjavile 2017 de l'Académie nationale de médecine.

Au début de ma carrière, je travaillais sur le diabète de type 2 dont un des traitements reposait sur les thiazolidinediones (TZD).

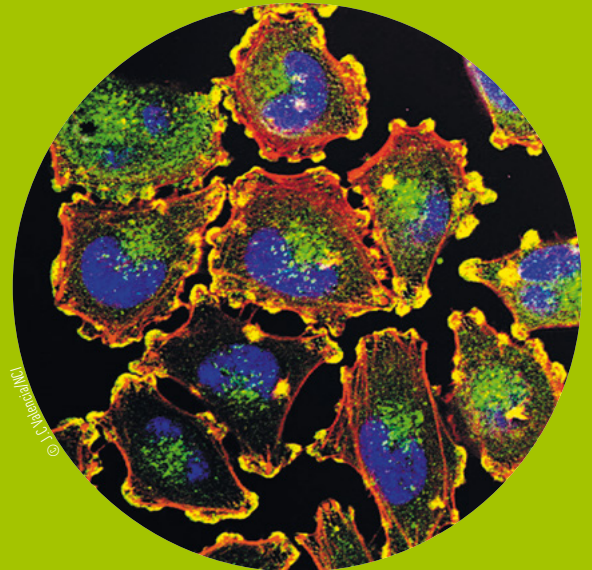
Or, plusieurs études montraient qu'ils avaient aussi un effet délétère sur des cellules tumorales. En 2005, en rejoignant l'équipe de dermatologie de **Robert Ballotti**, j'ai donc mis à profit mes connaissances sur le diabète pour le mélanome, un cancer de la peau. L'intérêt des TZD s'est confirmé, mais, par la suite, ils ont été retirés du marché pour des complications hépatiques et cardiaques. J'ai alors sollicité **Rachid Benhida** de l'Institut de chimie de Nice, afin qu'il modifie leur structure pour ne garder que les effets sur les cellules cancéreuses. En 3 mois, nous avons développé une série de molécules, les thiazole benzenesulfonamides (TZB), parmi lesquelles HA15 est la plus efficace. Puis, grâce à **Thierry Passeron**, médecin du service de dermatologie du CHU, nous l'avons testé in vitro sur des cellules de malades. Outre son efficacité, c'est son mécanisme d'action qui est intéressant. HA15 agit sur la protéine BiP (*binding immunoglobulin protein*) qui induit un fort stress à la cellule cancéreuse, ce qui provoque sa mort, tandis que les cellules saines exprimant très peu BiP sont épargnées. Enfin, HA15 s'est révélée efficace aussi sur d'autres lignées cancéreuses (sein, colon, pancréas...). À l'image du prix que je viens de recevoir de l'Académie nationale de médecine, ce projet illustre l'intérêt des collaborations entre chercheurs et médecins. De fait, depuis janvier, je codirige une équipe avec Thierry Passeron,

« En rejoignant Robert Ballotti, j'ai mis à profit mes connaissances sur le diabète pour le mélanome »



Stéphane Rocchi

unité 1065 Inserm/
Université Nice Sophia Antipolis.
Centre méditerranéen de
médecine moléculaire (C3M)



↑ Cellules cancéreuses
d'un mélanome

au sein du Centre méditerranéen de médecine moléculaire. Un de nos objectifs est d'amener HA15 jusqu'aux essais chez l'Homme dans le mélanome et nous avons déjà reçu un soutien de Sanofi. Mais il ne faut pas s'emballer : le chemin à parcourir est encore long.

Propos recueillis par Françoise Dupuy Maury

Robert Ballotti, Thierry Passeron : unité 1065 Inserm/Université Nice Sophia Antipolis, Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M)

Rachid Benhida : UMR 7272 CNRS/Université Nice Sophia Antipolis, Institut de chimie de Nice

M. Cerezo *et al.* *Cancer Cell*, 26 mai 2016 ;
doi : 10.1016/j.ccell.2016.04.013

EN QUÊTE DES LIENS ENTRE LIPIDES ET CANCERS

En mars dernier, Lucie Brisson de l'unité Nutrition, croissance et cancer de Tours a reçu une bourse de la fondation Tourne – Paris

Descartes. Ces 60 000 euros lui permettent de lancer son projet de recherche sur les relations entre les lipides et l'autophagie des cellules cancéreuses, c'est-à-dire leur capacité à trouver en elles des nutriments.

« Je suis ravie de cette opportunité, qui reconnaît les travaux que j'ai déjà menés », indique la chercheuse. En effet, dès sa thèse dans cette même unité, elle identifie une caractéristique des tumeurs du sein très agressives. La membrane des cellules cancéreuses surexprime la protéine Nav1.5, qui laisse passer les ions sodium. Cette activité provoque une cascade de réactions qui rend le tissu qui les entoure plus acide et permet aux cellules cancéreuses de le dégrader. En 2012, afin de parfaire ses connaissances sur cet environnement des cancers, elle rejoint l'université catholique de Louvain à Bruxelles. « Nous avons découvert qu'au sein d'une tumeur, des cellules produisent du lactate que d'autres utilisent, explique-t-elle. Cette molécule favorisant l'autophagie, les cellules prolifèrent même quand l'environnement leur est défavorable. » De retour à Tours en 2015, elle travaille sur la présence en quantité importante dans les tumeurs d'adénosine triphosphate (ATP), le « carburant » cellulaire. L'équipe a montré, dans des cancers du foie et du sein, que les cellules pourvues de récepteurs à l'ATP sont plus à

**Lucie
Brisson**

unité 1069 Inserm/
Université François-Rabelais.
Nutrition, croissance
et cancer

même de migrer et donc de former des métastases. Enfin, « il s'avère que le tissu adipeux fait aussi partie de l'environnement des tumeurs et influe sur leur développement. Ainsi, des acides gras sont favorables aux cellules cancéreuses et d'autres défavorables. Or, les liens entre lipides et cancers restent flous, d'où mon projet de recherche », conclut la post-doctorante qui vient tout juste de réussir le concours d'entrée à l'Inserm.

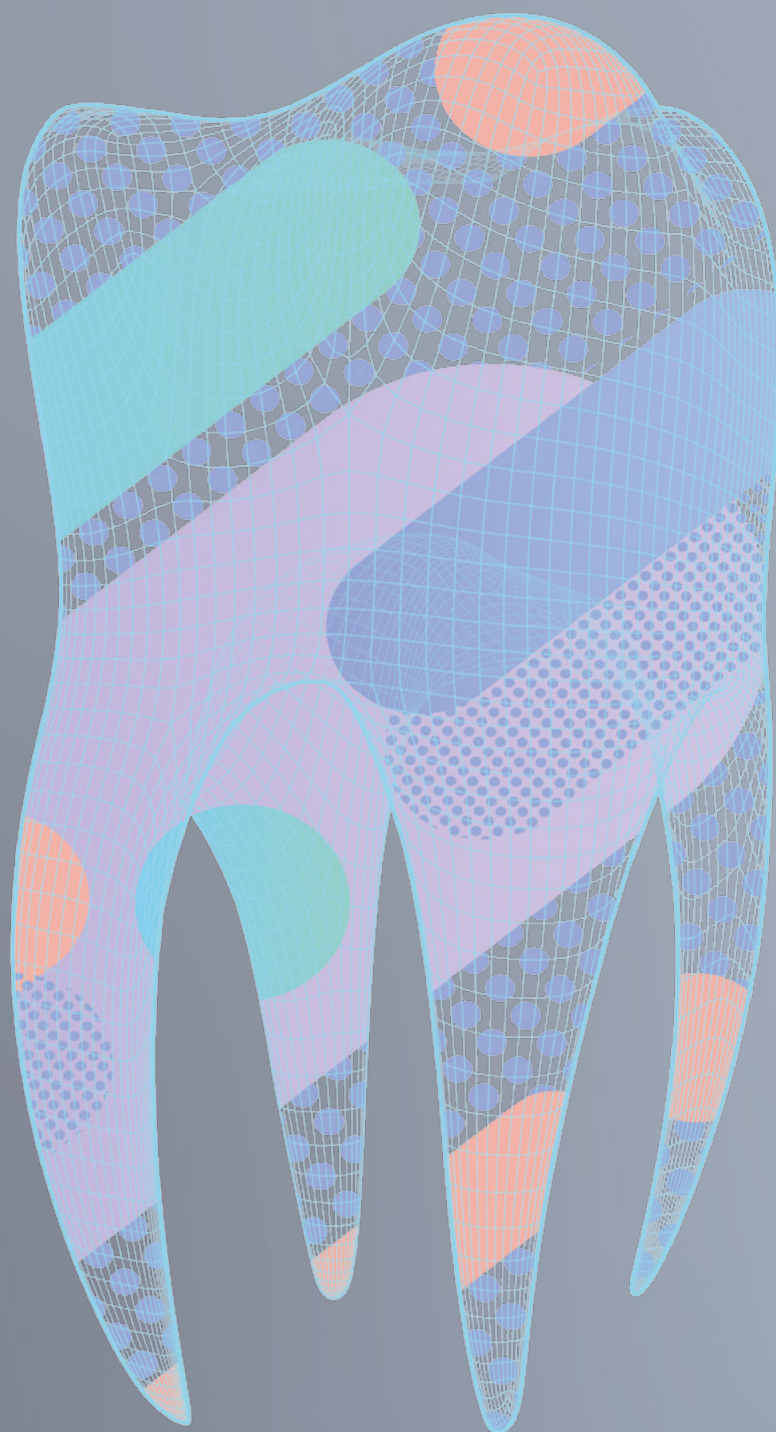
Françoise Dupuy Maury

▲ L. Brisson *et al.* *Oncogene*, 20 décembre 2010 ;
doi : 10.1038/onc.2010.574

▲ L. Brisson *et al.* *Cancer Cell*, 12 septembre 2016 ;
doi : 10.1016/j.ccell.2016.08.005

▲ M. Khalid *et al.* *Oncotarget*, 6 juin 2017 ;
doi : 10.18632/oncotarget.16191





GRAND ANGLE

LES DENTS

Miroirs de notre santé ?

Dossier réalisé par
**Kheira
Bettayeb**

Avoir des dents en bonne santé, c'est essentiel pour une bonne alimentation et un joli sourire. Mais pas seulement ! Car la cavité buccale n'est pas déconnectée du corps. Et, comme le confirment un nombre croissant de travaux, les mauvaises bactéries buccales pourraient passer dans le sang et aller exacerber de multiples maladies à distance dans le reste de notre organisme... Dont des causes majeures de mortalité. Heureusement, les chercheurs de l'Inserm entre autres tentent d'améliorer le diagnostic, la prévention et le traitement des troubles bucco-dentaires.

Le 20 mars dernier, s'est tenue la Journée mondiale de la santé bucco-dentaire ; et le 12 mai, la Journée européenne de la santé parodontale. Organisés à seulement deux mois d'intervalle – au risque de paraître redondants –, ces deux événements ont été l'occasion pour les dentistes de rappeler qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire peut avoir des conséquences sanitaires sérieuses. Martelé depuis plusieurs années déjà, ce message ne cesse de gagner en importance à mesure que la recherche dans ce domaine avance...

De fait, en France « la prévention et la santé bucco-dentaires ne sont pas au niveau où elles devraient être », regrette **Ariane Berdal**, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche des Cordeliers à Paris, et membre du comité d'interface Odontologie de l'Inserm. En effet, beaucoup de Français n'ont pas encore acquis les réflexes nécessaires à une bonne hygiène bucco-dentaire. À savoir : au moins deux brossages par jour, matin et soir ; pendant deux minutes, et avec un dentifrice fluoré ; utilisation de brossettes interdentaires ou de fil dentaire chaque soir et visite de contrôle annuelle chez un dentiste. Lors d'une enquête publiée en mars par l'association Union française pour la santé bucco-dentaire (UFSBD), un quart des personnes interrogées (23 %) a indiqué ne pas se brosser les dents au moins deux fois par jour ; et plus de la moitié (53 %) ne jamais utiliser de dispositif de nettoyage entre les dents.

Gare aux mauvaises bactéries

Ce « retard français en matière de prévention et d'hygiène bucco-dentaires flagrant malgré les actions menées par l'assurance maladie et les chirurgiens-dentistes » – comme l'écrit l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) – s'explique par plusieurs raisons : « un manque de motivation et une méconnaissance des risques encourus chez les patients ; une absence de

Ariane Berdal : unité 1138 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie/Université Paris Diderot-Paris 7/Université Paris Descartes

Comités d'interface. Créés à l'initiative de l'Inserm pour renforcer le dialogue entre cliniciens et chercheurs et favoriser le développement de la recherche clinique ainsi que l'émergence d'actions incitatives et d'aide à la décision, ils sont au nombre de cinq, dont un consacré à l'odontologie.



« La prévention et la santé bucco-dentaires ne sont pas au niveau où elles devraient être »

Outre les deux brossages quotidiens, les Français oublient trop souvent d'utiliser le soir une brossette ou du fil dentaire et de faire un contrôle annuel chez leur dentiste.



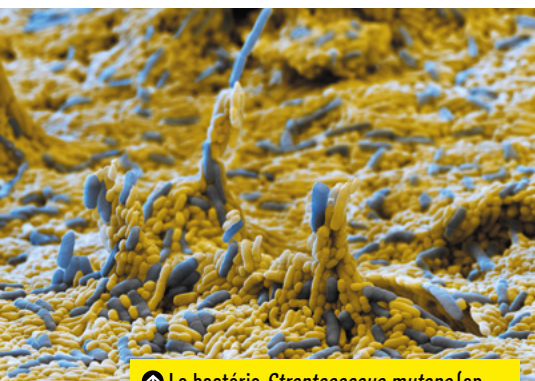
© Lund/Adobe Stock

La Journée européenne de la santé parodontale s'est tenue le 12 mai dernier et a proposé de nombreuses actions, notamment des ateliers d'éducation thérapeutique.

reconnaissance économique de la prévention bucco-dentaire, les séances d'éducation à l'hygiène n'étant pas remboursées ; et une méconnaissance, par encore trop de médecins, de l'importance de la santé bucco-dentaire pour la santé générale », liste Ariane Berdal.

Or une mauvaise hygiène peut s'avérer dramatique. Pour comprendre, rappelons que, comme notre tube digestif, notre bouche abrite naturellement plusieurs milliards de micro-organismes, majoritairement des bactéries. Ces microbes constituent le « microbiote buccal » – en référence au « microbiote intestinal » qui désigne la flore intestinale. « La diversité du microbiote buccal est impressionnante : plus de 700 espèces bactériennes ont été répertoriées », s'étonne encore **Martine Bonnaure-Mallet**, chercheuse dans une unité Inserm à l'université de Rennes 1. Si certaines de ces bactéries, comme les lactobacilles, sont bénéfiques pour la digestion des aliments ou la protection de la cavité

Martine Bonnaure-Mallet : unité 1241 Inserm/Université de Rennes 1, Nutrition, métabolismes et cancer (NuMcCan), équipe Contrôle du métabolisme du fer et maladies associées au fer (CIMIAD)



⬆ La bactérie *Streptococcus mutans* (en jaune), une des principales causes de formation de la plaque dentaire et de caries dentaires, s'agglutine avec la bactérie *Lactobacillus paracasei* (en bleu), non pathogène.

© by of Science/Phanie

biote est en eubiose. Mais qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire s'installe – ou que le patient présente d'autres facteurs de risque tels une alimentation sucrée, le tabagisme, les antibiotiques ou le stress –, et cette harmonie est rompue !

Deux grandes maladies buccales

Appelée dysbiose, ce déséquilibre de la flore bactérienne peut induire plusieurs maladies. Concrètement, les bactéries nocives se mettent à proliférer et prennent le pas sur les bactéries bénéfiques. Elles s'agglutinent au niveau des dents et forment un biofilm dentaire, la fameuse plaque dentaire. Lorsque la quantité de bactéries à la jonction entre la gencive et les dents dépasse ce contre quoi le système immunitaire peut défendre l'organisme, les problèmes commencent. « Si le biofilm contient par exemple *Streptococcus mutans*, un micro-organisme qui produit des acides attaquant l'émail et la dentine dentaire, alors survient une carie. Une pathologie qui touche entre 33 et 50 % des adultes français, selon les études, précise Martine Bonnaure-Mallet. Si ce biofilm devient favorable à la prolifération de bactéries

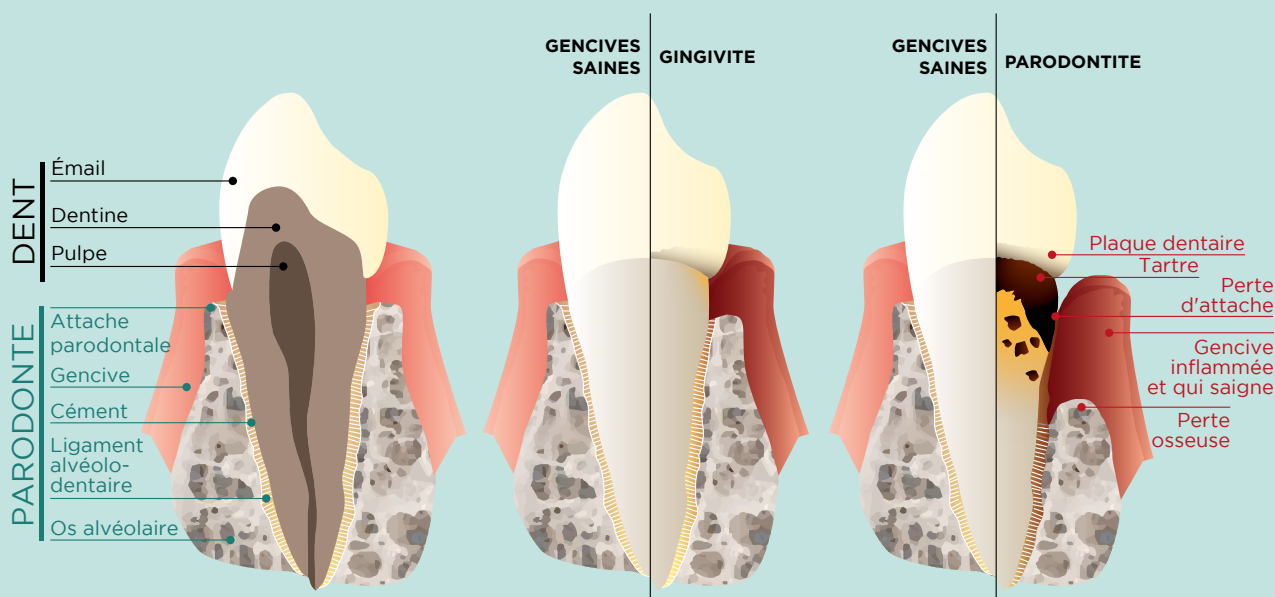
capables d'induire une réaction inflammatoire au niveau de la jonction gencive-dent, comme *P. gingivalis*, le patient développera, cette fois, une maladie parodontale. »

Il s'agit ici d'un ensemble de pathologies inflammatoires chroniques qui affectent non pas la dent elle-même comme la carie, mais l'ensemble des tissus de soutien de la dent : le parodonte, formé de la gencive, de l'os alvéolaire, du ligament alvéolo-dentaire et du cément (voir infographie). Lorsque l'affection ne touche que la gencive, c'est une gingivite : une inflammation caractérisée par une rougeur des tissus, qui deviennent lisses, gonflés et saignent au contact ou spontanément. Si elle n'est pas traitée et gagne les structures profondes du parodonte, c'est la parodontite. Alors, la gencive recule, une hypersensibilité dentaire apparaît, les dents bougent anormalement, et à la longue elles finissent tout bonnement par tomber.

« Alors que dans l'ensemble de la population, l'incidence de la carie recule grâce aux campagnes de prévention, celle des maladies parodontales augmente », constate Martine Bonnaure-Malet. Selon l'UFSBD, désormais plus de 50 % des Européens tous âges confondus, et 70 à 85 % des

buccale contre des agents pathogènes, d'autres en revanche (tels *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*...) sont nocives, lorsqu'elles sont présentes en grand nombre. Chez la plupart des personnes avec une bonne hygiène bucco-dentaire, « bonnes » et « mauvaises » bactéries cohabitent selon un certain équilibre ; les biologistes disent que le micro-

De la dent saine à la dent malade, les principales pathologies bucco-dentaires



60-65 ans, en souffrent, dont plus de 10 % d'une forme sévère. Une vraie pandémie ! Au point que, lors du 9^e congrès EuroPerio programmé du 20 au 25 juin 2018 à Amsterdam, aux Pays-Bas, une nouvelle classification de ces maladies sera présentée pour faciliter leur diagnostic. Problème : côté patients, beaucoup considèrent encore les infections parodontales comme sans gravité et les négligent. Ainsi selon l'enquête UFSBD de mars, 52 % de ceux qui souffrent de saignements ont déclaré ne pas être allés chez le dentiste depuis plus d'un an...

Pourtant une parodontite, même modérée, peut également induire plusieurs désagréments qui nuisent à la qualité de vie au quotidien, notamment chez les personnes âgées : douleurs et hypersensibilité au niveau des gencives, choix restreint des aliments et perte du plaisir de manger, dénutrition augmentant le risque de chutes, problèmes esthétiques, baisse de l'estime de soi, difficulté à communiquer... Mais surtout – et c'est là un fait encore méconnu par 46 % des Français, selon l'enquête de l'UFSBD –, les pathologies du parodonte pourraient avoir des effets bien au-delà de la bouche même.

En effet, de plus en plus de travaux le montrent : les maladies parodontales pourraient favoriser nombre de troubles, extra-oraux potentiellement mortels. Parmi eux : les maladies cardiovasculaires,

« La médecine parodontale étudie les relations entre les parodontites et les maladies extra-oraux »

l'une des premières causes de mortalité en France avec 180 000 décès par an ; le diabète, dû à un excès du sucre dans le sang, responsable de 1,5 million de morts chaque année dans le monde ; l'obésité, qui tue au moins 2,8 millions de personnes par an ; ou encore... les accouchements prématurés, qui affectent 6 % des grossesses en France ! « Les recherches dans ce domaine ont ouvert le champ de la médecine parodontale, qui étudie les relations entre les parodontites et les maladies

extra-oraux. Cet axe est littéralement en train d'exploser, avec de nouveaux résultats publiés chaque semaine dans le monde », s'enthousiasme Ariane Berdal.

Quand les bactéries buccales passent dans le sang

De fait, si les infections buccales sont encore souvent considérées comme déconnectées du reste du corps par beaucoup de médecins, les chercheurs en odontologie le voient désormais comme de vraies plaies, par lesquelles des éléments toxiques peuvent s'échapper vers le reste du corps. « En cas de parodontite sévère, la surface gingivale concernée par l'inflammation équivaut à celle... d'une paume de la main, soit 200 cm² environ », compare **Marjolaine Gosset**, qui a commencé à travailler sur cette thématique dans l'équipe de Francis Berenbaum, au centre de recherche Saint-Antoine à Paris.



© Kimel/SPH/Phanie

⬆ La bactérie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, responsable de parodontites, passe parfois dans le sang, impactant de nombreux organes à distance.

Selon l'hypothèse dominante, les bactéries responsables de parodontite comme *P. gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), ou leurs débris, peuvent passer du parodonte malade dans la circulation sanguine et aller agir au niveau de différents organes : dans la paroi des artères sanguines, pour les maladies cardiovasculaires ; le pancréas pour le diabète ; ou les cellules graisseuses (adipocytes) dans le cas de l'obésité et du diabète de type 2. Là, les bactéries stimuleraient les défenses immunitaires. Lesquelles, pour s'en débarrasser, déclencheraient une inflammation chronique. Et au final, celle-ci favoriserait les maladies citées. « Les bactéries buccales ne provoqueraient

⬇ À gauche, parodonte sain, à droite, parodontite sévère



© M. Gosset

Marjolaine Gosset : équipe d'accueil 2496/Université Paris Descartes, Pathologie, imagerie et biothérapies orofaciales

pas l'apparition même de maladies, mais aggraverait ou perpétuerait un état pathologique préexistant, précise **Olivier Meilhac**, directeur de recherche Inserm à l'université de La Réunion. Par exemple, en accélérant le dépôt de cholestérol dans les artères (plaque d'athérome) dans le cas de l'athérosclérose. Ou, en cas de pré-diabète, en favorisant un phénomène qui rend difficile le maintien d'un taux de sucre sanguin normal : l'insulinorésistance, une diminution de la capacité des cellules à répondre à l'insuline, et donc à stocker du sucre... »

De fortes preuves pour les maladies cardiovasculaires

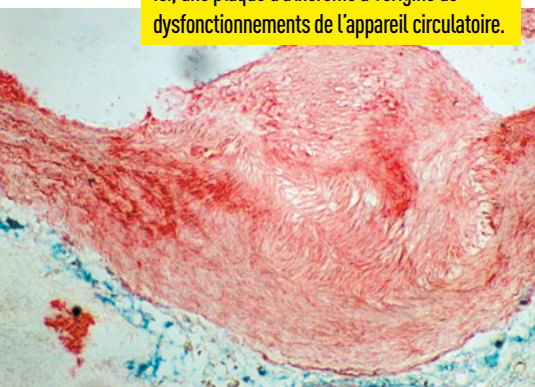
Historiquement, « le lien entre santé bucco-dentaire et santé générale a commencé à être démontré dès le début des années 1990 », raconte **Kerstin Gritsch**, chercheuse à l'université Lyon 1 dans l'équipe de **Brigitte Grosgeat**, membre du comité d'interface Odontologie de l'Inserm. Les premières études publiées concernaient les maladies cardiovasculaires. Lors de travaux parus en 1993 et considérés désormais comme une référence, l'équipe finlandaise de Kimmo Mattila à l'Hôpital central de l'université d'Helsinki a évalué l'absence ou la présence de parodontite chez 100 patients victimes d'un infarctus du myocarde et chez 102 personnes en bonne santé. Et elle a observé une santé bucco-dentaire « significativement plus mauvaise » chez

« Le lien entre parodontite et athérosclérose est établi avec un haut niveau de preuve »

les premiers. Depuis, le lien entre maladies buccales et maladies cardiovasculaires a été confirmé par de nombreux travaux. Ainsi, résume Olivier Meilhac, auteur d'une mini revue sur ce sujet : « Plusieurs méta-analyses ont mis en évidence un risque de maladie cardiovasculaire accru de 1,3 fois chez les patients atteints de parodontites. Chez l'animal, d'autres travaux ont montré que l'injection des bactéries *P. gingivalis* et *A. actinomycetem-comitans* (Aa) favorise la progression de l'athérome. Chez l'Homme, l'ADN de ces bactéries ou ces bactéries mêmes ont été retrouvés dans les prélèvements vasculaires carotidiens, coronariens ou aortiques. » Ainsi, l'équipe d'**Olivier Huck**, chercheur Inserm à l'université de Strasbourg, a analysé des échantillons d'artères prélevés chez des patients qui souffraient de syndrome coronarien, un trouble caractérisé par une obstruction d'une ou plusieurs artères coronaires. Et ils y ont trouvé l'ADN de 20 bactéries impliquées dans la parodontite. « Désormais, le lien entre parodontite et athérosclérose est établi avec un haut niveau de preuve, re-

prend Kerstin Gritsch. Et le lien est aussi significatif pour le diabète. » En effet, la parodontite non traitée chez le diabétique rend le contrôle du taux de sucre dans le sang, ou glycémie, plus difficile. Au point que désormais la maladie parodontale est reconnue comme sixième cause de complication du diabète ; et qu'en cas de diagnostic d'un diabète, il est recommandé de faire un bilan bucco-dentaire afin de traiter toute éventuelle parodontite. « Encore méconnu par beaucoup de diabétologues privés, ce lien a été rapporté pour la première fois en 1993 par le chercheur américain Harald Löe, qui constata une incidence

⬇ La parodontite semble être un facteur de risque dans le développement et la progression des maladies cardiovasculaires. Ici, une plaque d'athérome à l'origine de dysfonctionnements de l'appareil circulatoire.



© Inserm/Centre de recherche cardiovasculaire

Olivier Meilhac : unité 1188 Inserm/Université de La Réunion, Diabète - Athéromatose - Thérapies Réunion Océan Indien (DeTRO)

Kerstin Gritsch, Brigitte Grosgeat : UMR 5615 CNRS/Université Claude-Bernard Lyon 1/Sorbonne Paris Cité - Institut de chimie de Lyon - Institut Carnot, Laboratoire des multimatériaux et interfaces (LMI)

Olivier Huck : unité 1260 Inserm/Université de Strasbourg, Nanomédecine régénérative

⚡ O. Meilhac et al. *Sang Thrombose Vaisseaux*, février 2012 ; doi : 10.1684/stv.2012.0676

⚡ R. Elkaïm et al. *J Periodontal Res.*, 18 octobre 2007 ; doi : 10.1111/j.1600-0765.2007.01018.x

Les dents, marqueurs de la santé

Récemment, « nous avons mis en évidence que l'émail dentaire peut être un marqueur précoce d'exposition à certains polluants environnementaux, comme le bisphénol A utilisé dans les plastiques, explique **Sylvie Babajko**, chercheuse au centre de recherche des Cordeliers, à Paris. Or ces agents peuvent induire des cancers hormono-dépendants (du sein, de la prostate...) ; certains troubles métaboliques (obésité...) ; ou une maladie de l'émail émergente : l'hypominéralisation des molaires et incisives (MIH), qui touche 15 à 18 % des enfants. » D'autres travaux ont révélé que les anomalies dentaires sont aussi un témoin précis de défauts génétiques singuliers : « Par exemple récemment, des calculs rénaux minéraux et une formation imparfaite de l'émail dentaire se sont avérés associés aux mutations de deux gènes particuliers », illustre Ariane Berdal.

Sylvie Babajko : unité 1138 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie/Université Paris Diderot-Paris 7/Université Paris Descartes, équipe Physiopathologie orale moléculaire

⚡ S. Babajko et al. *Front Physiol.*, 26 mai 2017 ; doi : 10.3389/fphys.2017.00343

⚡ K. Jedon et al. *Am J Pathol.*, 10 juin 2013 ; doi : 10.1016/j.ajpath.2013.04.004

⚡ G. Lignon et al. *Front Physiol.*, 3 mai 2017 ; doi : 10.3389/fphys.2017.00267

⚡ P. M. Yamaguti et al. *J Med Genet.*, 16 août 2016 ; doi : 10.1136/jmedgenet-2016-103956



© Sylvie Babajko

⬆ La figure A présente une dentition témoin ; la B, une MIH. L'exposition à divers perturbateurs endocriniens, notamment dans les premières années de vie, en association ou non avec d'autres agents en est une cause possible.

plus importante de la parodontite chez les diabétiques », relate **Vincent Blasco-Baque**, de l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse. Avec ses collègues il tente désormais de comprendre plus précisément les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries buccales pourraient aggraver le diabète. Lors d'une étude chez la souris, son équipe a infecté le parodonte d'une souris avec *P. gingivalis*. Ils ont observé que le diabète pourrait découler d'une diminution du taux d'anticorps qui ciblent spécifiquement *P. gingivalis*. Encore plus intéressant, lorsque les chercheurs ont traité ce déficit immunitaire via l'injection de *P. gingivalis* inactivée (comme dans un vaccin), cela a amélioré deux paramètres clés du diabète : la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline. D'où l'idée des chercheurs de développer un vaccin contre le diabète, ciblant la parodontite. Un travail encore à ses prémices.

D'autres pathologies graves concernées...

Outre les maladies cardiovasculaires et le diabète, « plus récemment, plusieurs autres maladies ou troubles se sont avérés être liés aux parodontites. Même si le niveau de preuve ici est pour l'instant moins fort », précise Kerstin Gritsch. C'est le cas notamment d'un autre fléau moderne : l'obésité. Une récente étude publiée par Olivier Meilhac et ses collègues a permis d'en savoir plus sur les possibles mécanismes moléculaires impliqués ici. Les chercheurs ont exposé des cellules graisseuses en culture à des composants essentiels de *P. gingivalis* : des lipopolysaccharides. Ces derniers ont induit une sécrétion de protéines inflammatoires et un stress dans les adipocytes, susceptibles de favoriser l'obésité et l'insulino-résistance.

« Depuis les années 2000, les recherches sur les relations entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde sont en pleine expansion »

À l'université de Rennes, Martine Bonnaure-Mallet postule que l'obésité pourrait être carrément prédite par la présence systématique d'une association particulière de bactéries dans la bouche. Pour tenter de vérifier cette hypothèse, son équipe a reçu début avril un financement

du CHU de Rennes pour mener une étude sur 500 adolescents de 12 ans. « Si notre hypothèse s'avère correcte, cela pourrait permettre d'améliorer la prévention de l'obésité », explique la cher-

cheuse. Les premiers résultats devraient tomber fin 2019.

Une cause insoupçonnée de prématurité ?

Chez les femmes enceintes cette fois, les infections du parodonte pourraient expliquer certains accouchements prématurés et la pré-éclampsie, une complication fréquente de la grossesse associée à une hypertension artérielle et à l'apparition de protéines dans les urines. À l'université Paris Descartes, **Marie-Laure Colombier** étudie ce lien. Lors d'une étude portant sur 1 108 femmes qui ont accouché prématurément dans six maternités françaises, son équipe a

évalué que les futures mères présentant une parodontite ont 3 fois plus de risque d'accoucher avant terme à cause d'une pré-éclampsie... « Actuellement, un tiers des accouchements prématurés surviennent sans cause identifiée comme une infection ou une malnutrition. La maladie parodontale pourrait expliquer certains d'entre eux », raisonne la chercheuse.

Une autre maladie grave apparaît également liée aux infections parodontales : la polyarthrite rhumatoïde. Touchant 0,5 % des Français, soit plus de 500 000 patients, cette maladie très invalidante se caractérise par l'inflammation et la destruction progressive et irréversible du cartilage de plusieurs articulations (doigts, poignets, genoux, pieds...) et génère douleurs et handicaps. « Depuis les années 2000, les recherches sur les relations entre la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde sont en pleine expansion », souligne Marjolaine Gosset, co-auteur

Vincent Blasco-Baque : unité 1048 Inserm/Université Toulouse III-Paul Sabatier, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC), équipe Facteurs de risques intestinaux, diabètes et dyslipidémie

Marie-Laure Colombier : équipe d'accueil 2496/Université Paris Descartes, Pathologie, imagerie et biothérapies orofaciales

↗ V. Blasco-Baque *et al.* *Gut*, 2 février 2016 ; doi : 10.1136/gutjnl-2015-309897

↗ F. Le Sage *et al.* *Mol Cell Endocrinol.*, 20 février 2017 ; doi : 10.1016/j.mce.2017.02.022

↗ C. Nabet *et al.* *J Clin Periodontol.*, janvier 2010 ; doi : 10.1111/j.1600-051X.2009.01503.x



©Kerstin/Adobe Stock

➔ En raison du lien établi entre maladie parodontale de la femme enceinte et survenue d'une naissance prématurée, il est recommandé aux futures mères de consulter régulièrement leur dentiste en prévention et au premier symptôme d'alerte.

Quand des maladies générales nuisent à la santé bucco-dentaire

Sida, anorexie, anémie, diabète... : depuis plusieurs décennies, il est bien établi que diverses maladies peuvent nuire aux dents et à la bouche. Fin 2017, une étude publiée par l'équipe de Martine Bonnaure-Mallet y a ajouté l'hémochromatose, une maladie génétique qui touche 200 000 Français et entraîne une absorption excessive du fer alimentaire et son dépôt dans plusieurs organes. Les chercheurs ont remarqué que les patients qui souffrent de cette maladie présentent une association particulière de bactéries buccales ; d'où la conclusion que l'hémochromatose augmente le risque de parodontite. Outre les maladies mêmes, certains traitements utilisés pour des pathologies non buccales peuvent induire des destructions de l'os

de la mâchoire, appelées ostéonécroses médicamenteuses ou radio-induites (ostéoradionécrose). C'est le cas de plusieurs thérapies qui inhibent la résorption osseuse (bisphosphonates et denosumab), utilisées notamment contre certains cancers des os. Et de la radiothérapie cervico-faciale qui permet de traiter la majorité des cancers des voies aéro-digestives supérieures (cavité orale, pharynx, larynx). Dans le service d'odontologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, l'équipe de **Géraldine Lescaille** suit une centaine de patients par an, qui présentent des ostéonécroses médicamenteuses. Son but : identifier les facteurs de risque augmentant la survenue ou la sévérité de ces atteintes, pour mieux les prévenir et améliorer la prise en charge des patients.

Géraldine Lescaille : unité 1135 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et de maladies infectieuses (Cimi-Paris), équipe Immuno-intervention et biothérapies

↳ V. Meuric et al. *J Clin Periodontol.*, 17 août 2017 ; doi : 10.1111/jcpe.12760

↳ G. Lescaille et al. *Bone*, 9 octobre 2013 ; doi : 10.1016/j.bone.2013.10.002

ou encore des maladies neurodégénératives telle la maladie d'Alzheimer, comme le suggère une revue publiée fin 2017 par Martine Bonnaure-Mallet et ses collègues. Reste maintenant à démontrer rigoureusement le lien de cause à effet entre la parodontite et toutes ces maladies.

Une batterie d'essais cliniques

Un peu partout en France, plusieurs essais cliniques ont été lancés pour démontrer que la parodontite favorise bien toutes les maladies qui lui sont associées. L'idée est toujours la même : évaluer l'impact d'une meilleure hygiène orale et/ou d'un traitement parodontal sur l'évolution de la maladie étudiée. Si le traitement améliore l'état des patients, cela confirmera que la parodontite exacerbe bien la maladie.

À Paris, **Xavier Mariette**, rhumatologue à l'hôpital Bicêtre, **Philippe Bouchard**, odontologiste à l'hôpital Rothschild, et leurs collègues ont mené l'étude Bhyrra. Celle-ci vise à mesurer l'effet de différents actes de prévention de la parodontite sur la polyarthrite rhumatoïde. Débutée en 2015, elle a porté sur 100 patients suivis pendant un an dans 14 centres français. Les chercheurs ont motivé les participants à réaliser un détartrage tous les six mois, et à utiliser du dentifrice et des bains de bouche 2 fois par jour. Au final, ils ont évalué l'impact de ces actes sur différents paramètres de la polyarthrite rhumatoïde : nombre d'articulations douloureuses à la pression, gonflées... « Nos premiers résultats semblent montrer l'efficacité des traitements parodontaux », confie Philippe Bouchard. Les résultats définitifs devraient tomber dans quelques mois.

Au CHU de Toulouse, Vincent Blasco-Baque et ses collègues ont aussi mené une étude similaire, mais chez 91 diabétiques cette fois (essai Diaperio). Le traitement consistait ici en un acte non remboursé à ce jour par la sécurité sociale : le sur-

Xavier Mariette : unité 1184 Inserm/Université Paris Sud/CEA, Centre de recherche en immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes (CimVA)

Philippe Bouchard : service d'odontologie, hôpital Rothschild de Paris

↳ B. Hassan et M. Gosset, *L'information dentaire*, 25 mars 2015 ; 97(12) : 46-54

↳ R. Elkaim et al. *Innate Immun.*, 20 juin 2017 ; doi : 10.1177/1753425917716266

↳ F. B. Teixeira et al. *Front Aging Neurosci.*, 10 octobre 2017 ; doi : 10.3389/fnagi.2017.00327

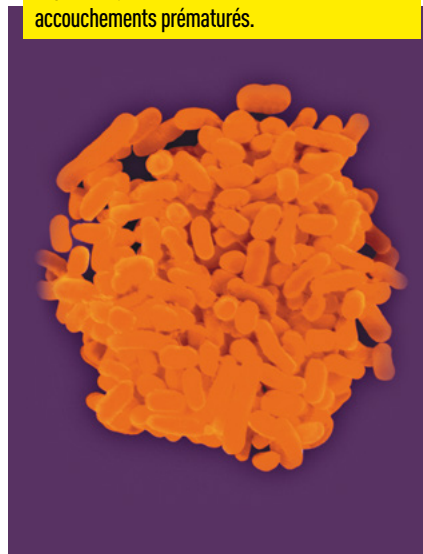
d'un article qui synthétise les connaissances sur ce lien. « Ces travaux montrent que les personnes qui en souffrent ont 2 fois plus de risque de présenter une maladie parodontale. Par ailleurs, ils suggèrent que la parodontite est impliquée dans l'initiation ou la perpétuation de l'inflammation qui survient dans la polyarthrite rhumatoïde. »

Les mécanismes moléculaires en jeu ici ? Plusieurs études, dont une publiée il y a près d'un an par l'équipe d'Olivier Huck, indiquent que tout commencerait à cause d'une enzyme produite par *P. gingivalis* : la peptidyl arginine déiminase (PAD). Laquelle est capable de transformer un des constituants des protéines, l'arginine (un acide aminé), en un autre appelé citrulline. « Au niveau des gencives, cette PAD transforme des protéines bactériennes et du patient. Chez des personnes "susceptibles" porteurs de certains gènes, les protéines citrullinées induiraient ensuite la production d'anticorps anti-peptides citrullinés, dirigés spécifiquement contre ce type de protéines. Ces anticorps diffuseraient par voie sanguine jusqu'aux articulations et favoriseraient leur dégradation », développe Marjolaine Gosset.

Mais ce n'est pas fini ! La maladie paro-

dontale est aussi associée à diverses autres pathologies : des affections pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux, des pathologies rénales, les cancers digestifs...

⬇ La bactérie *Porphyromonas gingivalis*, responsable de parodontites, est aussi associée aux maladies cardiovasculaires et au diabète et pourrait jouer un rôle dans l'obésité et les accouchements prématurés.



© Kinké/SPLPhanie



➔ Dentition avant et après détartrage



© Kasa/Audie Stock

façage radiculaire, qui permet d'éliminer les bactéries et le tartre accumulés sous la gencive. Cela, sous anesthésie locale et via des instruments appelés curettes ou des appareils à ultra-sons. « Nous avons étudié si ce traitement améliore un paramètre biologique qui permet de savoir si un diabète est bien contrôlé ou non : le taux d'hémoglobine glyquée », précise Vincent Blasco. Les résultats devraient également être publiés dans quelques mois.

Giuseppina Caligiuri et ses collègues de l'hôpital Bichat de Paris lancent, eux, avec Philippe Bouchard, un essai concernant les maladies cardiovasculaires : l'étude Parocard, financée par le projet de recherche hospitalo-universitaire iVasc. « Notre objectif : évaluer, chez une centaine de patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde et avec des problèmes parodontaux, l'impact du surfaçage sur l'évolution des plaques d'athérome, ces dépôts de cholestérol dans les artères pouvant induire un infarctus », détaille Giuseppina Caligiuri.

Un lien de cause à effet

De fait, quelques études ont déjà montré que le traitement de la maladie parodontale pourrait améliorer l'état des patients atteints de certaines pathologies extra-orales. C'est le cas notamment d'une étude américaine de 2007 – la première dans ce domaine – menée chez 120 patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire. Ces travaux ont révélé que 6 mois après un surfaçage radiculaire, « les bénéfices sur

la santé bucco-dentaire étaient associés à une amélioration » au niveaux des vaisseaux sanguins, avec une meilleure capacité à la dilatation de ces derniers et une diminution du taux d'E-sélectine, une protéine impliquée dans l'inflammation. Mais voilà : ces premiers résultats doivent être confirmés et complétés par d'autres études et pour d'autres maladies. D'où l'étude de l'équipe de Giuseppina Caligiuri qui devrait commencer avant l'été 2018. Leurs résultats seront cruciaux. « S'il s'avère que le traitement de la parodontite améliore les maladies ciblées, nous pourrions proposer un changement des pratiques cliniques, comme un remboursement du surfaçage, au moins pour les personnes à risque », explique Giuseppina Caligiuri. Cela permettrait non seulement d'augmenter les chances de survie des patients, mais aussi de diminuer les dépenses de santé. » Selon une estimation publiée par l'équipe de **Gabriel Steg**, une hospitalisation suite à un infarctus revient en moyenne à 6 470 euros ; contre environ 150 euros pour une séance de surfaçage radiculaire.

S'il s'avère que la parodontite a bien, en plus de ses conséquences bucco-dentaires, des répercussions sur le reste du corps, améliorer son diagnostic et son

traitement sera plus que jamais crucial. Plusieurs pistes prometteuses sont suivies actuellement.

Concernant le diagnostic, les maladies parodontales restent hélas souvent repérées tardivement : en général quand les dents bougent... D'où « la nécessité de développer des outils de diagnostic précoce qui permettent d'identifier et de traiter la maladie avant même l'apparition de ses premières manifestations cliniques », souligne Martine Bonnaure-Mallet.

Partant de la connaissance que la maladie parodontale est liée à la prolifération de « mauvaises » bactéries buccales, la chercheuse et ses collègues tentent d'identifier des associations de micro-organismes buccaux toujours présentes dans cette parodontite. Cela, en analysant le génome des bactéries retrouvées dans le liquide sécrété par la gencive des personnes qui souffrent de parodontite, le fluide gingival. Récemment, les chercheurs ont noté

« Si le traitement de la parodontite améliore les maladies ciblées, nous pourrions proposer de rembourser le surfaçage radiculaire, au moins pour les personnes à risque »

Giuseppina Caligiuri, Gabriel Steg : unité 1148 Inserm/Université Paris 13-Paris Nord/Université Paris Diderot-Paris 7, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle (LVTS)

M. S. Tonetti et al. *N Engl J Med*, 1^{er} mars 2007 ; doi : 10.1056/NEJMoa063186

F. Philippe et al. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, avril 2017 ; doi : 10.1016/j.ancard.2016.12.004

que certains genres bactériens sont présents à plus de 95 % dans la bouche des personnes en bonne santé (*Veillonella*, *Neisseria*, *Rothia*...), tandis que d'autres (*Eubacterium*, *Campylobacte*...) sont prédominants en cas de parodontite chronique. « Si nous arrivons à identifier une association précise de quelques bactéries systématiquement associées à la parodontite, il sera possible de développer un kit d'analyse de la salive ou du fluide gingival qui permette le diagnostic précoce de cette maladie », espère Martine Bonnaure-Mallet.

Vers un meilleur dépistage de la parodontite sévère

Les travaux du groupe de **Jacques-Olivier Pers**, directeur de l'unité Inserm Lymphocytes B et autoimmunité à l'université de Bretagne-Occidentale à Brest, pourraient mener, eux, à une meilleure prise en charge de la parodontite sévère. L'équipe explore le lien entre cette maladie et les lymphocytes B, des cellules particulières de l'immunité. Il en existe classiquement deux sous-populations : les lymphocytes B effecteurs, à l'origine de la réponse immunitaire grâce à la production d'anticorps ; et les lymphocytes B régulateurs, qui peuvent atténuer la réponse des premiers. Lors de travaux publiés en février dernier, et menés sur 15 personnes atteintes d'une parodontite sévère, Jacques-Olivier Pers et ses collègues ont découvert que ces patients présentent, dans leur sang, des taux de lymphocytes B effecteurs anormalement élevés et, à l'inverse, des taux de lymphocytes B régulateurs bas. « Nos travaux pourraient aider à diagnostiquer plus finement la parodontite sévère via l'évaluation du nombre de lymphocytes B effecteurs. Ceci permettrait d'adapter le suivi des patients et surtout de repérer les rechutes », précise le chercheur.

L'interleukine 33 dans la ligne de mire

Côté traitements, actuellement la solution de première intention est mécanique, et consiste en un brossage des dents associé au détartrage dentaire et au surfaçage radiculaire (pour rappel : un détartrage sous la gencive). Problème, « près de 10 % des patients ne répondent que très partiellement à ces traitements », indique **Philippe Lesclous**, chercheur dans l'unité Inserm dirigée par **Jérôme Guicheux**, à l'université de Nantes. Il est donc crucial de développer un outil thérapeutique efficace pour cette population. »

Son équipe, Regenerative Medicine of Bone Tissue (REGOS), étudie ainsi les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la parodontite chronique. Avec un espoir : identifier des cibles thérapeutiques afin de développer des traitements qui empêcheraient la survenue de la maladie, stopperaient ou ralentiraient sa progression. Plus précisément, « nous nous intéressons à des molécules particulières impliquées dans la réaction inflammatoire responsable de la destruction de l'os qui soutient les dents, observée dans la parodontite chronique : des cytokines pro- et anti-inflammatoires », développe Philippe Lesclous. À ce jour, l'équipe a identifié pas moins de trois cytokines d'intérêt. Parmi elles : l'interleukine 33 (IL-33), qui est surproduite dans la gencive des patients qui souffrent de parodontite chronique. Une étude a montré que cette molécule favoriserait la résorption osseuse associée à la parodontite chronique. D'où l'idée d'empêcher son action pour éviter une perte de l'os alvéolaire.

« Nous nous intéressons à des molécules particulières impliquées dans la réaction inflammatoire responsable de la destruction de l'os qui soutient les dents »

En cas de destruction importante de cet os, la seule solution est de le reconstituer pour assurer un bon ancrage des dents. Actuellement le traitement de première intention ici consiste à placer une membrane (en collagène, en téflon...) au niveau de la lésion osseuse, afin d'empêcher les tissus de la gencive d'envahir l'espace vide laissé par l'os. Ce qui permet à celui-ci de « repousser ». Le souci : complexe à mettre en œuvre, cette technique reste

réservée à des dentistes spécialisés, et n'est donc pas accessible à un grand nombre de patients.

⚡ **Cytokine.** Molécule de médiation cellulaire synthétisée par les cellules du système immunitaire et qui agit sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction

Jacques-Olivier Pers : unité 1227 Inserm/Université de Bretagne-Occidentale

Philippe Lesclous, Jérôme Guicheux : unité 1229 Inserm/ONIRIS – Université de Nantes, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS)

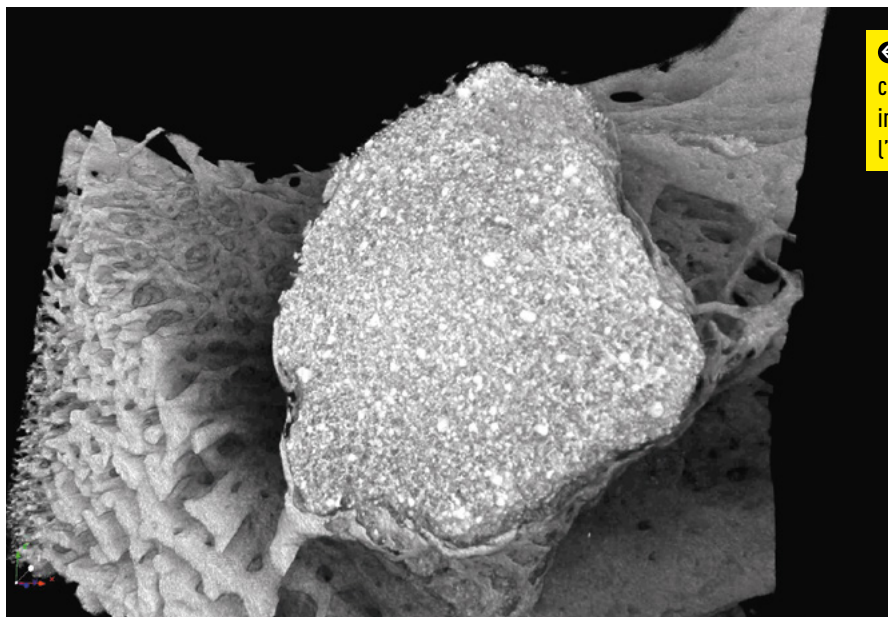
🔗 V. Meuric et al. *Appl Environ Microbiol.*, 5 mai 2017 ; doi : 10.1128/AEM.00462-17

🔗 J. Demoersman et al. *PLoS One*, 15 février 2018 ; doi : 10.1371/journal.pone.0192986

🔗 O. Lapérine et al. *PLoS One*, 19 décembre 2016 ; doi : 10.1371/journal.pone.0168080

⚡ Le surfaçage élimine les dépôts minéralisés et désorganise les bactéries au niveau des racines. Les tissus parodontaux vont s'assainir, la gencive pourra cicatriser sur la racine refermant ainsi la poche parodontale.





↻ Reconstruction en 3D d'une mousse de ciment à base de phosphate de calcium implantée depuis 6 semaines dans l'extrémité d'un os de lapin

© Inserm/U1229

À Nantes, l'équipe de **Pierre Weiss**, également chercheur dans l'unité Inserm dirigée par Jérôme Guicheux, tente justement, dans le cadre du programme européen Posture, de développer une alternative : « *des biomatériaux qui seraient plus faciles à utiliser, appelés hydrogels* », précise-t-il, co-auteur d'un récent article de synthèse sur ce sujet. Ce sont là des matériaux injectables, à base d'eau et de polymères hydrosolubles qui peuvent créer un réseau. Il est possible de les associer à des phosphates de calcium, capables de mimer le tissu osseux. « *Une fois injecté, le phosphate de calcium durcit comme du plâtre*, compare Pierre Weiss. *L'ensemble est ensuite colonisé par des cellules souches osseuses.* » Petit hic : pour l'instant, ces biomatériaux ne permettent de combler que des petites pertes osseuses. Pour des lésions plus étendues, la solution pourrait venir d'autres travaux menés à Nantes, mais cette fois par le groupe de **Pierre Layrolle**, directeur de l'équipe Inserm Sarcomes osseux et remodelage des tissus calcifiés. Leur idée ? « *Associer, au niveau de la zone de résorption osseuse, des cellules souches prélevées et cultivées à partir de la moelle osseuse du patient, à un biomatériau à base de phosphate de calcium, un composant essentiel de l'os. Les cellules souches vont alors régénérer l'os ; ce qui rendra possible la pose d'un implant pour remplacer par exemple une dent tombée à cause d'une parodontite* », précise Pierre Layrolle. Pour évaluer l'efficacité de ce procédé – encore débattu – le groupe a

lancé, en janvier dernier, le projet européen Maxibone. Lequel vise à comparer, lors d'un essai clinique sur 150 patients, l'efficacité de cette technique et celle du traitement actuel : la greffe d'os prélevé chez le patient même, une technique complexe et lourde à mettre en œuvre. L'étude devrait durer 4 ans.

La bioimpression en 3D, une piste futuriste

À l'université de Bordeaux, l'équipe de **Jean-Christophe Fricain**, directeur de l'unité Inserm Bioingénierie tissulaire (BioTis), explore elle une autre idée pour combler des pertes d'os maxillaire importantes. Une piste plus futuriste. Depuis plus de 10 ans, ce groupe tente, en effet, de régénérer des tissus biologiques via un procédé high-tech : des bioimprimantes en 3 dimensions. « *Il s'agit de machines comprenant une interface informatique qui permet de modéliser des tissus vivants (l'os, mais aussi la gencive ici), et de diriger leur impression. Celle-ci se fait via une bioencre à base d'éléments biologiques : cellules, matrice extracellulaire... Ces composants sont déposés couche par*

Pierre Weiss : unité 1229 Inserm/ONIRIS – Université de Nantes, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS)

Pierre Layrolle : unité 1238 Inserm/CHU Nantes – Université de Nantes

Jean-Christophe Fricain : unité 1026 Inserm/Université de Bordeaux

↻ K. Flégeau *et al.* *Adv Colloid Interface Sci.*, 16 juillet 2017 ; doi : 10.1016/j.cis.2017.07.012

Mieux traiter les douleurs faciales

L'allodynie est une douleur provoquée par une stimulation normalement non douloureuse, comme le toucher ou une pression légère sur le visage. Fréquent, ce symptôme invalidant est déclenché par une inflammation ou une chirurgie de la bouche ou du visage. À l'université de Clermont-Ferrand, l'équipe du chercheur Inserm **Radhouane Dallel** a découvert que l'allodynie est due à un dysfonctionnement d'un réseau de neurones particulier, localisé dans le tronc cérébral, précisément dans le sous-noyau caudal du trijumeau. Ces neurones expriment une enzyme : la protéine kinase gamma (PKCγ). En inactivant celle-ci via une molécule développée en collaboration avec des chimistes, un antagoniste sélectif, les chercheurs ont réussi à prévenir l'apparition de l'allodynie. Plus récemment, les travaux du groupe ont permis de mieux comprendre le mécanisme moléculaire responsable du dérèglement des neurones PKCγ, et donc de la douleur.

Radhouane Dallel : unité 1107 Inserm/Université Clermont Auvergne, Neuro-Dol, équipe Douleur trigéminal et migraine.

↻ L. S. Miracourt *et al.* *J Neurosci*, 25 février 2009 ; doi : 10.1523/JNEUROSCI.3923-08.2009

↻ C. Peirs *et al.* *Anesthesiology*, 1^{er} mai 2016 ; doi : 10.1097/ALN.0000000000001000

↻ Y. Cantaut-Belarif *et al.* *J Cell Biol*, 4 septembre 2017 ; doi : 10.1083/jcb.201607048



↻ Ces coupes de cerveau de rat permettent d'isoler les neurones exprimant PKCγ, associés à la douleur faciale dite « allodynie ».

© Inserm/Patrick Delapierre



© Vincent Gargy

← Ces images tirées de l'étude Goperio montrent la bonne utilisation des outils d'hygiène dentaire.

couche, selon une organisation en 3D qui mime celle des tissus natifs », explique Jean-Christophe Fricain. Lors d'une récente étude, son équipe a réussi à cicatriser une lésion osseuse dans le crâne d'une souris... en plaçant l'animal directement dans une bioimprimante 3D ! Ceci dit, le chemin pour arriver à des tissus avec une organisation aussi complexe que celle des vrais os est encore long.

En attendant de nouvelles thérapies pour mieux traiter la parodontite, la meilleure arme reste sa prévention via le brossage des dents, le détartrage et le surfaçage. Dans un rapport, l'Inspection générale des affaires sociales souligne qu'une « *amélioration du comportement des personnes en matière d'hygiène bucco-dentaire* » permettrait « *des gains de santé importants* ». Conscientes de cette réalité, plusieurs équipes de recherche ont lancé ou prévoient de lancer des études pour identifier des leviers susceptibles d'aider dans ce sens.

À Lyon, l'équipe de Brigitte Grosgeat mène depuis février 2017 l'étude Goperio. Laquelle prétend évaluer une technique originale qui vise à augmenter la motivation à maintenir une bonne hygiène buccale. Concrètement, les chercheurs ont filmé des séances d'éducation à l'hygiène thérapeutique (pour apprendre comment et avec quoi bien se laver les dents...), inculquées à 84 participants, suivis dans deux services d'odontologie : ceux des Hospices civils de Lyon et du centre hospitalier universitaire de Liège, en Belgique. Puis ils ont mis les vidéos personnalisées ainsi obtenues à la disposition de chaque participant du groupe « expérimental ». Cela, afin que chacun puisse y accéder

au moment du brossage. En parallèle, les chercheurs leur envoyaient régulièrement des SMS pour leur rappeler les moments de brossage. « *Notre hypothèse est que cet accompagnement à distance améliore la motivation à l'hygiène bucco-dentaire et réduit la plaque dentaire et les saignements* », explique Brigitte Grosgeat. Encourageants, les premiers résultats seront présentés fin juin 2018 au congrès EuroPerio, à Amsterdam.

Identifier les freins au traitement

De son côté, Marjolaine Gosset et ses collègues de l'université Paris Descartes prévoient de lancer un projet destiné à identifier les raisons pour lesquelles les patients atteints de maladie parodontale ne la traitent pas. Cela afin de mieux lutter contre ces freins. Si aucune étude n'a évalué précisément la proportion de patients souffrant de parodontite et non traités, la chercheuse estime leur taux à plus de 50 %... Il y a donc plus qu'urgence à inverser la tendance ! « *Notre projet vise à vérifier plusieurs hypothèses qui pourraient expliquer la situation actuelle : une méconnaissance totale de l'importance d'une bonne hygiène bucco-dentaire par certains patients ; le coût des soins jugé trop élevés par d'autres ; une réticence à montrer sa bouche, un lieu intime ; un sentiment de colère contre le dentiste – s'il n'a pas indiqué l'existence de cette maladie – ou de honte à l'idée d'avoir une bouche "sale"...* », liste Marjolaine Gosset. Si les chercheurs obtiennent le financement nécessaire, l'étude pourrait démarrer l'hiver prochain, et aboutir à de premiers résultats courant été 2019.

Appel à projets de recherche

Prix Inserm de la Société française d'orthopédie dento-faciale

Depuis 2014, le comité d'interface Odontologie de l'Inserm renouvelle le lancement d'un appel à candidature pour l'attribution d'un soutien de 20 000 € alloué par la Société française d'orthopédie dento-faciale (SFODF). L'objectif est de favoriser la réalisation d'un ou de deux projets de recherche individuels portés par des doctorants ou post-doctorants, en lien direct avec les acteurs ou des thèmes scientifiques d'orthopédie dento-faciale.

Date limite de dépôt des candidatures : 15 septembre 2018

Pour plus d'informations : <http://www.comites-d-interface.inserm.fr/cint/comites/odontologie>

En attendant, Marjolaine Gosset mène différentes actions de communication sur l'importance de la prévention pour éviter les maladies parodontales. Ainsi le 29 mai 2017, elle a co-organisé une journée d'échange entre des dentistes-chercheurs et des patients atteints de rhumatismes, afin de répondre aux préjugés et au manque d'information sur la bouche et les parodontites. Le 15 mai 2018, elle a reconduit une action similaire, en organisant un atelier d'éducation thérapeutique pour les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Ainsi, longtemps sous-estimée, la maladie parodontale apparaît peu à peu comme une pathologie aux conséquences potentiellement dramatiques. À la lumière des nouvelles connaissances dans ce domaine, la recherche se structure afin de développer des traitements plus performants pour contrer cette maladie et surtout optimiser sa prévention. Car, dans le cas de la maladie parodontale, le vieil adage « *mieux vaut prévenir que guérir* » n'a jamais sonné aussi juste. ■

V. Keriquet et al. *Sci Rep.*, 11 mai 2017 ; doi : 10.1038/s41598-017-01914-x

Pour en savoir plus

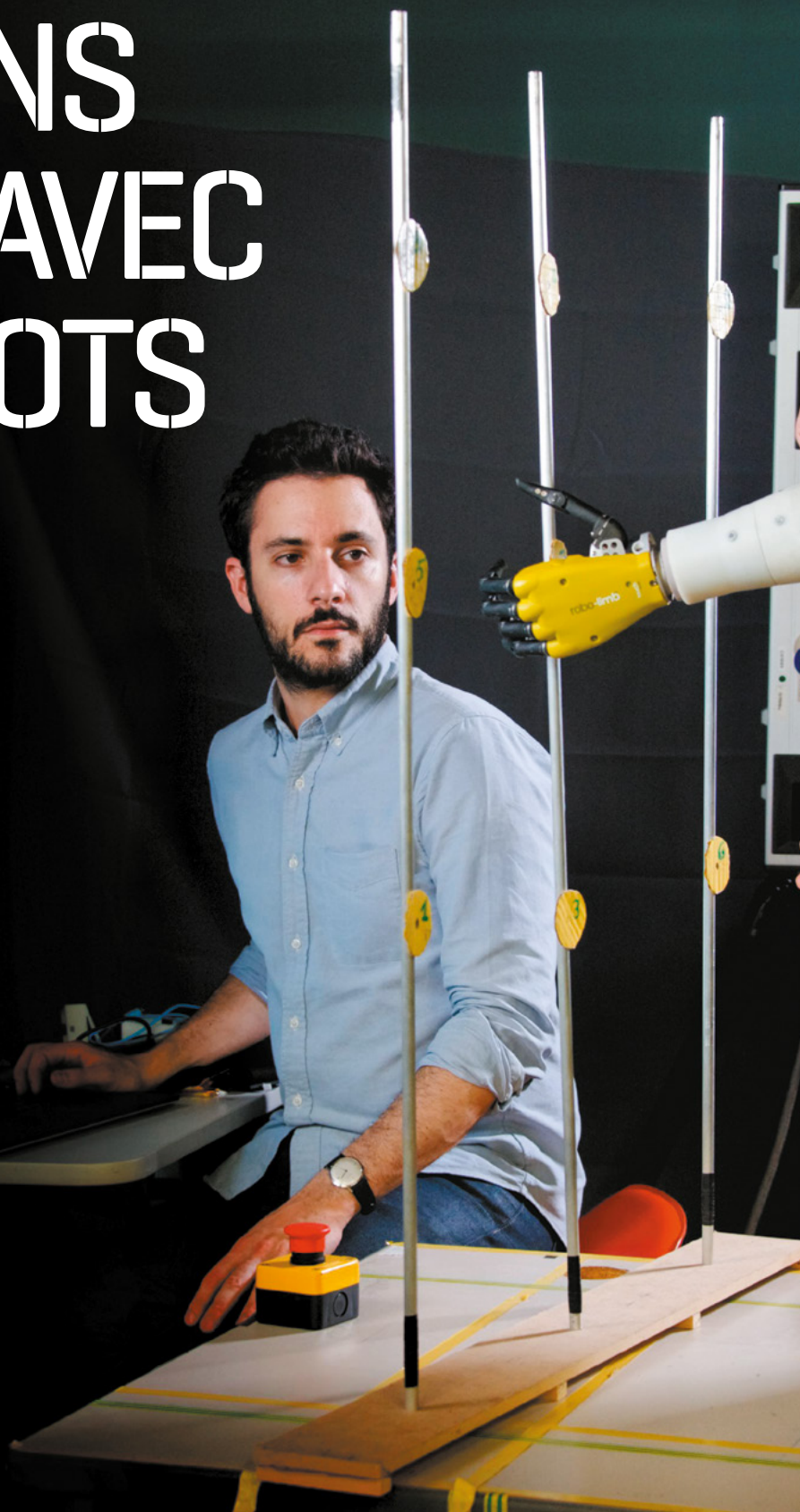
Retrouver les interviews des chercheurs ayant participé, le 29 mai 2017, à la journée **Les dentistes à l'écoute des patients** organisée par l'Inserm, Aviesan et l'université Paris Descartes sur l'espace dédié du site web de l'Inserm :

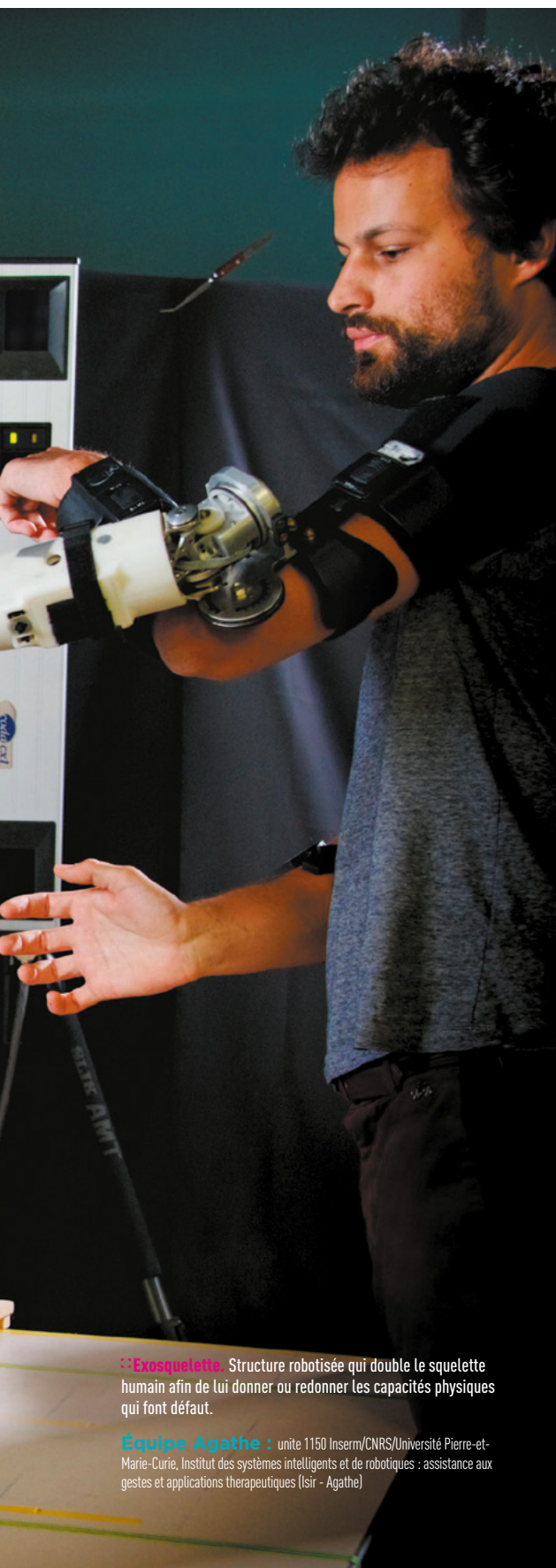
www.inserm.fr/associations-malades/rencontrer-chercheurs/pathologies-buccodentaires-et-maladies-chroniques-dentistes-ecoute-patients

ÉQUIPE AGATHE

MAIN DANS
LA MAIN AVEC
LES ROBOTS

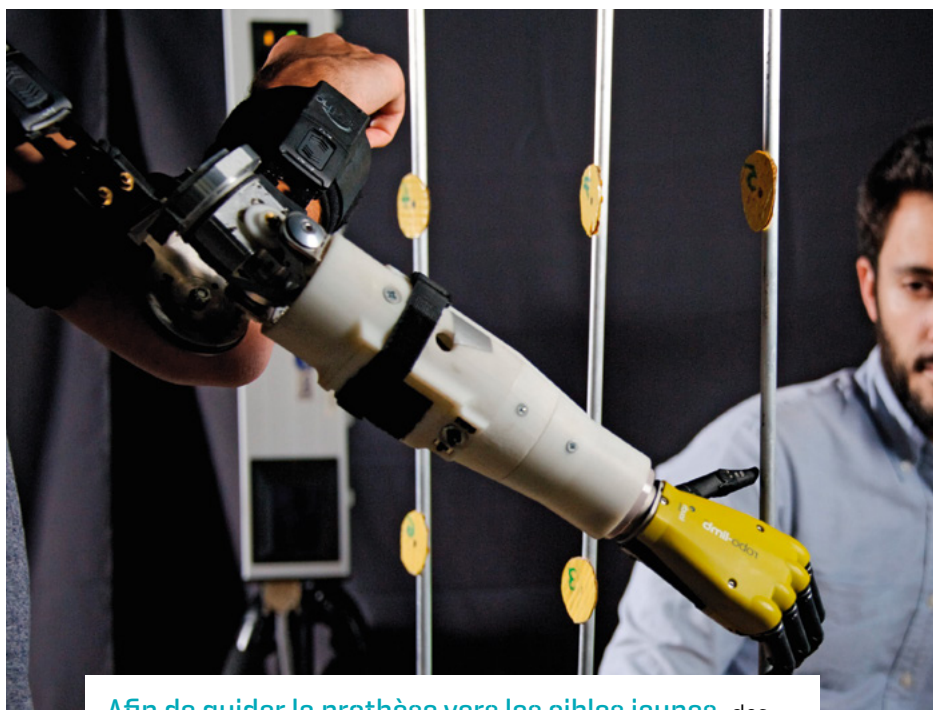
Dans l'équipe **Agathe (Assistance aux gestes et applications thérapeutiques)**, une étrange expérience est en cours : un homme à trois bras essaie d'atteindre une cible jaune avec l'une de ses mains ! En réalité, Étienne de Montalivet est ingénieur d'études en robotique et le troisième bras qu'il porte est une prothèse robotisée, destinée aux personnes amputées. Objectif de l'exercice : évaluer sa capacité à contrôler les mouvements de cette prothèse. Mais surtout : inventer les prothèses de demain, encore plus performantes. « *Les robots sont aujourd'hui déployés presque partout dans nos sociétés. Pendant longtemps, nous les avons vus comme un simple outil de remplacement des humains pour réaliser telle ou telle tâche. Ici nous voulons faire en sorte que les robots puissent collaborer avec les humains* », explique Guillaume Morel, directeur de l'équipe installée au sein de l'Institut des systèmes intelligents et de robotique et labellisée Inserm depuis 2014. Pour la trentaine de personnes qui travaillent ici, cette approche présente un formidable potentiel dans le domaine thérapeutique : la rééducation neuromotrice, dans le cas d'un accident vasculaire cérébral par exemple, pourrait être bien plus efficace si le patient dispose d'un exosquelette robotisé qui n'impose pas le mouvement que la personne peine à réaliser, mais l'accompagne et le corrige progressivement. « *Il faut pour cela développer un langage entre l'humain et le robot, mais aussi entre le robot et l'humain, afin que les informations circulent dans les deux sens* », décrit Nathanaël Jarrassé, membre de l'équipe et chargé de recherches CNRS. Ce langage est aujourd'hui encore sommaire, mais les scientifiques tentent de l'améliorer. Plongée dans ce laboratoire où les capteurs infrarouges côtoient les prothèses, les exosquelettes et autres appareils d'assistance motorisés !



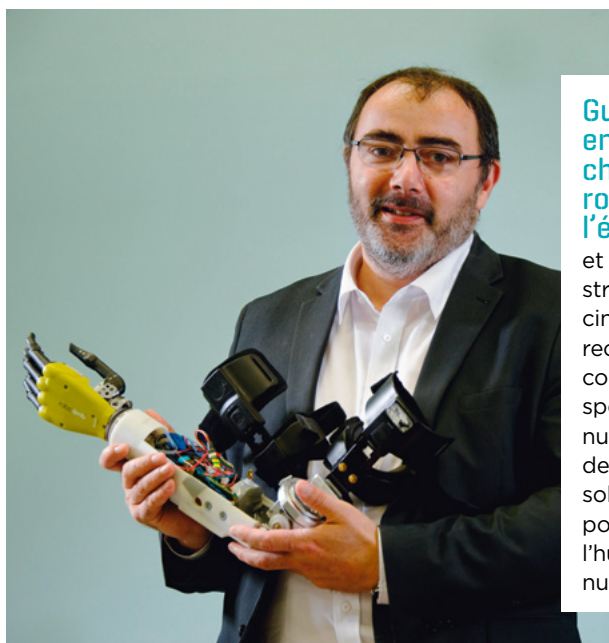


👉 **Exosquelette.** Structure robotisée qui double le squelette humain afin de lui donner ou redonner les capacités physiques qui font défaut.

Équipe Agathe : unité 1150 Inserm/CNRS/Université Pierre-et-Marie-Curie, Institut des systèmes intelligents et de robotiques : assistance aux gestes et applications thérapeutiques (Isir - Agathe)



Afin de guider la prothèse vers les cibles jaunes, des capteurs, placés du côté du bras « amputé », enregistrent les mouvements du torse, de l'épaule et de la partie supérieure du bras. La prothèse est capable d'interpréter ces informations et de déterminer comment compléter le mouvement naturellement.



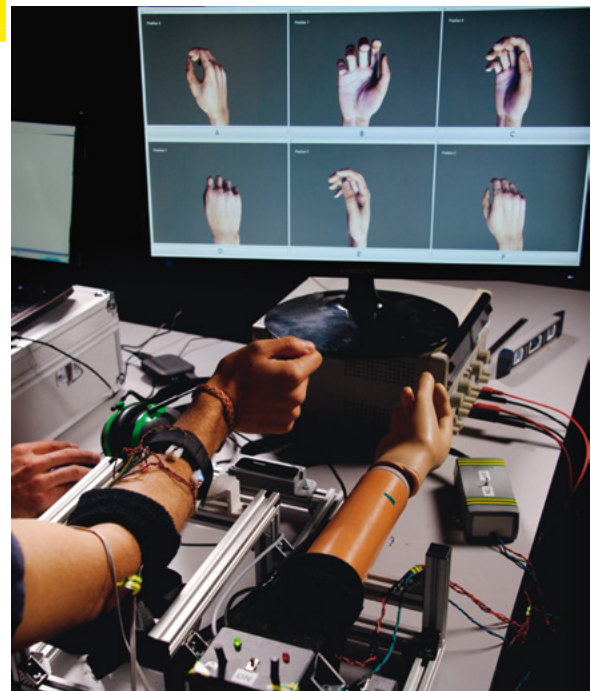
Guillaume Morel, enseignant chercheur en robotique, dirige l'équipe Agathe

et Carnot Interfaces, structure fédérant cinq unités de recherche d'excellence complémentaires, spécialisées dans le numérique et chargée de développer des solutions innovantes pour faire communiquer l'humain et le monde numérique.

« PARLER » AUX PROTHÈSES... ET LES FAIRE « PARLER »



Difficile de savoir, sans la regarder, si une prothèse est bien orientée. Lucas Lavenir, élève ingénieur, teste une communication à double sens. Les contractions musculaires du bras valide, captées grâce à des électrodes, commandent la main robotisée : certains mouvements du bras valide, comme plier le poignet, sont associés aux mouvements de la main robotisée, ici par exemple, soulever la main.



En retour, la prothèse peut « parler » : via des vibreurs installés sur son bras valide, le participant reçoit des signaux vibratoires lui indiquant l'orientation de la main robotisée. But de l'expérience : réussir à mettre la prothèse dans une position précise, puis s'assurer qu'elle est bien placée en « ressentant » les informations qu'elle envoie.

RÉÉDUCER GRÂCE À DES OUTILS INSTRUMENTÉS



Nathanaël Jarrassé manipule une iBox : ce boîtier, équipé de capteurs de force et de centrales inertielles, mesure la pression exercée par la main ainsi que l'accélération et la vitesse. Transportable à l'hôpital, il permet d'évaluer les capacités motrices des membres supérieurs d'une personne à des fins diagnostiques.



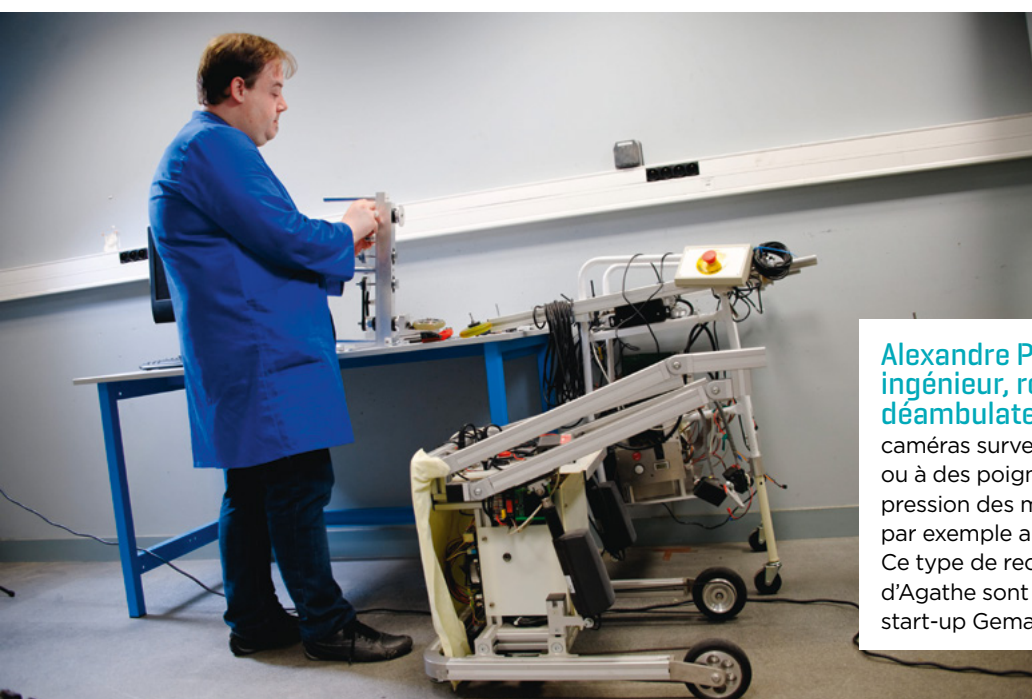
Les gants, bardés de capteurs, permettent de connaître la position de tous les segments de la main et de mieux comprendre la façon dont la personne manipule l'iBox. Parmi les tâches demandées : soulever puis reposer l'objet, l'amener à la bouche et l'incliner comme si c'était un verre, le faire passer d'une main à l'autre...



AMÉLIORER LA MARCHÉ ASSISTÉE

Pour mieux comprendre les caractéristiques de la marche avec l'assistance d'un déambulateur,

le déplacement d'Éléonore Ferrier-Barbot, stagiaire en sciences cognitives, est minutieusement analysé : des caméras optiques à infrarouge reçoivent les signaux envoyés par les marqueurs apposés sur sa jambe, permettant de modéliser la marche assistée.



Alexandre Peudpiece, assistant ingénieur, répare un prototype de déambulateur motorisé : grâce à des caméras surveillant la position des pieds ou à des poignées qui analysent la force de pression des mains, cet équipement peut par exemple aider à prévenir les chutes. Ce type de recherches menées au sein d'Agathe sont à l'origine de la création de la start-up Gema.

<http://gema-life.com>

LABCOM RISCA

Des analyses de cohorte en quelques clics

LabCom RISCA, laboratoire commun issu d'un partenariat public-privé, pourrait révolutionner les études de cohorte. Grâce à Plug-Stat®, une application web, les analyses tombent à un rythme effréné et quasiment rédigées !

Les cohortes sont des instruments essentiels de la recherche clinique. Elles permettent de collecter des données relatives au suivi de personnes afin de mieux comprendre l'histoire naturelle d'une maladie ou de comparer des pratiques. Lorsque ces données sont nombreuses, complexes et évolutives, comme dans le cadre de cohortes dites ouvertes – celles qui acceptent de nouveaux individus au fil du temps –, leur traitement requière des compétences en informatique et en biostatistique. L'extraction des données et l'utilisation des modèles mathématiques adaptés peuvent durer plusieurs semaines, voire des mois. À l'avenir, il en sera peut-être autrement. Déjà en cours de commercialisation, Plug-Stat® devrait bouleverser ce schéma. Cette application web permet de réaliser des études de cohorte en quelques minutes ! Les multiplier ne serait ainsi plus un problème. Le propriétaire de cet outil ? Le laboratoire commun RISCA (Research in Informatics and Statistics for Cohort-based Analyses) – dit LabCom RISCA –, né le 1^{er} octobre 2016 et fruit du partenariat public-privé entre le laboratoire nantais SPHERE et la société nantaise d'informatique IDBC



© Inserm/François Guénet

(Informatique et données biomédicales à la carte). Retour sur la genèse de ce partenariat et de Plug-Stat®.

Une histoire de rencontres

L'aventure commence en 2001 lorsque des chercheurs Inserm et des praticiens du CHU de Nantes, qui ont créé la cohorte DIVAT (Données informatisées et validées en transplantation), fondent IDBC. « *La spin-off avait pour mission de collecter, de stocker et de rendre accessibles les données relatives aux patients transplantés rénaux de la cohorte* », raconte Cyrille Loncle, directeur associé d'IDBC. Des réunions sont régulièrement organisées entre la société d'informatique et les scientifiques. Parmi ces derniers, **Yohann Foucher**, enseignant-chercheur en biostatistique et coordinateur du LabCom RISCA. De 2004 à 2007, il fait sa thèse. « *J'étais basé à Montpellier mais je travaillais sur de nouvelles approches statistiques adaptées aux données de DIVAT* », relate-t-il. Après un

post-doctorat à l'Institut de transplantation de Nantes (ITUN), il intègre SPHERE, qui n'est encore qu'une équipe d'accueil – labellisée Inserm en janvier 2017. Avec ses collègues, il développe ainsi de nouveaux modèles statistiques qui, à son grand regret, ne sont pas utilisés par ses pairs. Et ce, malgré la démonstration de leur plus grande précision. Se pose alors une question : comment rendre ces modèles plus simples à utiliser ?

« **Ne pourrions-nous pas créer une plateforme qui analyse les données et envoie les résultats, en y implémentant directement nos modèles statistiques ?** »

La réponse naît lors des rencontres entre Yohann Foucher et Cyrille Loncle. « *Nous travaillons tous les deux sur DIVAT, explique le biostatisticien. Ne pourrions-nous pas créer une plateforme qui analyse les données et envoie les résultats, en y implémentant directement nos modèles statistiques ?* » Bingo !

L'idée de Plug-Stat® est née. En 2013, ils signent une convention industrielle de formation par la recherche (CIFRE), qui subventionne une entreprise pour l'emploi d'un doctorant œuvrant à une recherche partenariale publique-privée.

Yohann Foucher, Florent Le Borgne :

unité 1246 Inserm/Université de Nantes/Université François Rabelais de Tours, Methods in Patient-Centered Outcomes and Health Research (SPHERE)

IDBC embauche alors **Florent Le Borgne**, ingénieur recherche et développement, afin qu'il développe Plug-Stat® sous la férule du laboratoire SPHERE. Et c'est en 2016 que la version pilote est finalisée. Les codes sources sont déposés à l'Agence pour la protection des programmes. IDBC et l'université de Nantes en sont les copropriétaires. Une convention régit les futures redevances entre l'université, l'Inserm et IDBC, tandis que l'entreprise dispose du droit exclusif de sa commercialisation.

« Une des suites possibles pour prolonger les travaux de Florent consistait à financer un laboratoire commun, raconte Yohann Foucher. Nous avons candidaté auprès de l'Agence nationale de la recherche (ANR) et avons obtenu son accord. » Résultat : le LabCom RISCA est créé avec une feuille de route sur 5 ans, bénéficiant d'un financement de 300 000 euros de l'ANR et de la même somme investie par IDBC. L'équipe se compose aujourd'hui d'une dizaine de personnes : des salariés (Inserm, université de Nantes et IDBC) et des étudiants. Avec ce financement, Plug-Stat® va être déployé sur cinq cohortes tests. En effet, si le logiciel peut produire des études à la volée, il faut au préalable l'adapter à la cohorte. « Il y

a une phase de paramétrage d'un à deux mois. Ce développement a un coût. Nous sommes clairs sur ce sujet, expose Cyrille Loncle. Si vous ne souhaitez faire qu'une seule étude, Plug-Stat® est trop cher. » Ce logiciel est taillé pour les équipes qui ont l'ambition de plusieurs publications annuelles. Quant à la concurrence, Yohann

Foucher ne semble pas la craindre : « SAS, outil généraliste de la société d'analytique SAS France, coûte 5 000 euros par an. Ce prix comprend une licence par poste de travail. Avec Plug-Stat®, plusieurs utilisateurs peuvent se connecter sans surcoût et sans compétences en programmation. »

L'avantage de ce service en ligne est la sécurité des données, qui sont uniquement hébergées chez IDBC, agréé HDS (hébergeur de données de santé à caractère personnel). Plug-Stat® peut même être utilisé par des chercheurs et des praticiens qui ont suivi une soixantaine d'heures de formation en biostatistique.

Quand tout s'accélère

Sur les cinq cohortes tests où Plug-Stat® doit être mis en place, deux en sont déjà équipées : DIVAT et AtlanRéa, une cohorte portant sur les pratiques en réanimation

« Ce logiciel est taillé pour les équipes qui ont l'ambition de plusieurs publications annuelles »



↑ Cyril Loncle, ingénieur en informatique et directeur d'IDBC, et Yohann Foucher, biostatisticien et coordinateur du LabCom RISCA

médicale. Dès lors, les résultats tombent. « Appliqué à DIVAT, Plug-Stat® a montré que les machines de perfusion n'apportaient pas d'amélioration à la survie des greffons rénaux par rapport à un transport en conteneur isotherme », affirme Yohann Foucher. Ce résultat infirme celui d'une étude parue en 2005 dans *New England of Medicine*. Or, ce dernier a incité les autorités de santé françaises à rendre systématique en 2012 ce mode de conservation très coûteux pour les greffons de mauvaise qualité pour mieux les préserver. Des millions d'euros sont en jeu. Cette publication rédigée en collaboration avec Jacques Dantal du CHU de Nantes, dont une partie du contenu est automatiquement produite par Plug-Stat®, est en révision dans une grande revue. En deux mois, cinq autres travaux ont été finalisés en transplantation rénale. Un autre, en collaboration avec Maxime Léger du CHU d'Angers, concerne l'usage des barbituriques en réanimation médicale. « Ils permettent d'abaisser la pression intracrânienne quand celle-ci est trop élevée, précise le chercheur. Grâce à Plug-Stat® installé sur AtlanRéa, nous avons montré que l'utilisation de barbituriques en cas d'hypertension intracrânienne s'avérait inutile car elle provoquait un sur-risque d'infections pulmonaires sans gain pour la survie des patients. » Sur cette même cohorte, une autre étude a confirmé l'intérêt de contrôler l'oxygénation au-delà du seuil préconisé. Et ce ne sont là que quelques-uns des résultats annoncés. Un rythme inédit dans le monde de la recherche clinique.

Pascal Nguyen



↑ L'équipe du LabCom RISCA réunit salariés et étudiants aux profils variés.

© Inserm/François Guénet

www.labcom-risca.com/plug-stat

Intelligence artificielle

Faut-il en avoir peur ?

Des machines autonomes nous contrôleront-elles un jour ? Utiliseront-elles nos données pour nous exclure de la société ou renforcer une élite ? Ces peurs classiques des romans d'anticipation prennent une acuité nouvelle avec l'essor de l'intelligence artificielle. Les machines ont désormais des capacités d'« apprentissage profond » : elles peuvent tirer des points communs ou des règles statistiques d'une immense quantité de données (big data). Elles reconnaissent ainsi une image ou un son, orientent un véhicule ou une personne, identifient un risque militaire – intelligence signifie « renseignement » en anglais. Faut-il s'en inquiéter ? Elles pourraient aussi rendre la médecine plus prédictive et personnalisée : c'est le pari du Plan pour l'intelligence artificielle lancé en mars 2018 par le gouvernement et inspiré par le récent rapport de Cédric Villani qui en démontre l'intérêt national. Les accords public-privé – tel celui de la start-up Owkin avec l'Inserm** – mèneront à ces connaissances nouvelles si la confidentialité des données est préservée. Mais les machines pensent-elles lorsqu'elles calculent et sont-elles responsables ?*

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

*Cédric Villani, *Donner un sens à l'intelligence artificielle : pour une stratégie nationale et européenne*, disponible sur : www.enseignementsup-recherche.gouv.fr

**Voir *Le magazine de L'Inserm* n° 40, « Vie de L'Inserm », p. 44

Cédric Villani

mathématicien, député de l'Essonne, vice-président de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques



©Éléonore Valsaint

NON

L'intelligence artificielle suscite de multiples craintes. Certaines relèvent

à ce jour de la science-fiction, comme la prise de pouvoir des machines sur l'humanité. D'autres sont plus fondées. On s'inquiète ainsi de l'importance donnée aux algorithmes dans l'attribution de bourses scolaires, de crédits bancaires ou encore d'emplois aux États-Unis. Il y a donc un travail d'éducation à faire pour défendre la responsabilité humaine, éviter que des algorithmes surestimés ne renforcent des discriminations, et définir le meilleur partage des tâches entre humains et machines. **L'intelligence artificielle, enfin, aggravera-t-elle l'impact négatif de l'économie numérique sur l'emploi mondial ou fera-t-elle partie de la solution ?** Nous l'ignorons encore. Mais, à l'inverse, l'intelligence artificielle devient une des clés de compréhension de notre monde, désormais constitué d'une variété de données par lesquelles nous pouvons avoir prise sur l'avenir. Dans ce contexte, il serait très inquiétant que la France laisse à des acteurs étrangers le soin de lui dicter les solutions et stratégies technologiques dont elle a besoin. En recherche médicale, cet enjeu de souveraineté nationale passe par un renforcement des moyens de la recherche publique et des partenariats avec le secteur privé, dont les projets peuvent être d'intérêt public. Il implique aussi un regroupement large et ouvert des bases de données médicales. Paradoxalement, les Européens sont à la fois les plus inquiets de ce qui peut advenir de leurs données personnelles et les mieux protégés. Désormais, le non-respect du consentement libre et éclairé est assorti de sanctions majeures. Dans une Europe efficace, démocratique et moderne, ce n'est pas la peur qui donnera du sens à l'intelligence artificielle.

Gilles Wainrib

co-fondateur et
directeur scientifique
d'Owkin



©DR

Peter Ford Dominey

chercheur en neurosciences
computationnelles et robotique
à l'institut Cellule souche
et cerveau (SBRI,
unité 1208 Inserm)



©Inserm/Patrice Latron

NON

L'intelligence artificielle est une source d'espoir sans précédent, en particulier dans le domaine de la recherche médicale.

L'apprentissage profond, ou *deep learning*, permet d'analyser de nouveau et de croiser une masse de données hétérogènes déjà accumulée par les laboratoires de recherche médicale et les grandes cohortes que les Investissements d'avenir¹ avaient financées : images d'anatomopathologie, coupes tissulaires et cellulaires, données cliniques, biostatistiques, génomiques... Notre start-up Owkin va ainsi collaborer avec l'Inserm pour mieux comprendre l'apparition et l'évolution des pathologies, découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques ou prévoir les réponses aux traitements, notamment en immunothérapie. Pour préserver au mieux la confidentialité des données, nous développons une approche d'apprentissage « fédéré », qui permet d'entraîner des algorithmes sur des données décentralisées qui ne sortent jamais des sites où elles sont produites. On peut en effet installer des machines haute performance dans un site – comme un hôpital – pour qu'elles apprennent à analyser ses données, puis prolonger leur apprentissage dans un second site si le premier n'a pas assez de données. Ainsi, la recherche médicale avance de façon collaborative, pour les patients, et dans le plus strict respect de leurs données personnelles.

¹ Investissements d'avenir. Programme d'investissement de l'État français, débuté en 2010 et toujours en cours en 2018, qui a permis, en autres, un soutien à la recherche et aux projets innovants

NON, MAIS...

Dès les années 1950, les principes des neurosciences ont permis de développer des réseaux neuronaux artificiels capables de résoudre des problèmes complexes.

Cela a conduit plus récemment, avec la puissance du calcul informatique, à des avancées majeures en apprentissage profond. Grâce à l'étude du développement cognitif humain, les algorithmes ont en même temps fait de nouveaux progrès : les robots peuvent apprendre à coopérer avec nous, par exemple pour assembler un meuble. Avec ces modèles robotiques, on peut tester des hypothèses neurologiques et mieux comprendre, notamment, le développement cognitif chez l'enfant ou les fonctions cérébrales impliquées dans le langage. Ces études révèlent aussi une autre forme d'intelligence, narrative : cette capacité à comprendre le comportement humain en termes d'histoires est le véhicule de la transmission des valeurs et des normes dans la culture humaine. Elle est absente des systèmes d'intelligence artificielle mais cette recherche émergente, comme celles sur la conscience humaine, pourrait être très fructueuse – par exemple pour améliorer la coopération des machines ou étudier les troubles autistiques. Notre période est propice au progrès continu de l'intelligence artificielle, étayé par les neurosciences et les sciences sociales. Il s'agit cependant d'un outil à manier avec précaution. Les algorithmes de négociation automatique ont contribué aux accidents boursiers récemment subis par les États-Unis. Tous les niveaux de la société ont une responsabilité : les dirigeants doivent être vigilants, comme avec toute technologie puissante, tel le nucléaire, et les citoyens, chercheurs compris, devraient s'informer sur l'intelligence artificielle et son impact pour influencer son utilisation dans le processus démocratique. Je suis optimiste mais nous devons rester lucides et vigilants.

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

L'Inserm et Owkin s'associent

L'Inserm et la start-up Owkin ont pour objectif commun d'accélérer la recherche en intelligence artificielle au bénéfice de la santé. Les outils développés par Owkin, associés aux données de santé massives de l'Inserm, permettront des innovations sans précédent dans le domaine de la recherche, tant médicale que clinique, mais aussi pour le système de santé national, et ce « dans les meilleures conditions de rigueur scien-

tifique et éthique » comme l'a rappelé Yves Lévy, p-dg de l'Institut. Ce partenariat, signé en avril dernier, s'inscrit dans la stratégie nationale de l'Inserm visant à asseoir le leadership de la recherche biomédicale française dans le domaine de l'intelligence artificielle. **M.-C. F.**

Pour en savoir plus

Big data en santé. Des défis techniques, humains et éthiques à relever

www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/big-data-en-sante



Yves Lévy, p-dg de l'Inserm, et Gilles Wainrib, co-fondateur de la start-up Owkin

© Inserm

PARTENARIAT MÉDIA

Diffuser les savoirs vers le plus grand nombre

L'une des missions de l'Inserm est de promouvoir les travaux et les résultats de ses chercheurs. De son côté, le site d'information et d'analyse de l'actualité The Conversation France publie des articles grand public écrits par près de 70 000 chercheurs et universitaires venant de plus de 2 300 institutions. L'audience mensuelle de ce média indépendant et en libre accès, soit 10,7 millions de lecteurs, est démultipliée à travers un système de republication sous licence Creative Commons, qui permet de toucher en réalité 38,2 millions de lecteurs. Le partenariat entre l'Inserm et The Conversation France offre ainsi un nouveau canal médiatique aux chercheurs de l'Institut et permet la diffusion de papiers d'analyse auprès d'un public large. Autant de bonnes raisons pour ces derniers de proposer des articles, des thématiques ou tout simplement de consulter ce média ! **M.-C. F.**

<https://theconversation.com/fr>

➔ Page d'accueil de la rubrique « santé » du site de The conversation France



Palmarès de l'innovation

L'Inserm se distingue de nouveau



© Admestock

L'Inserm prouve une fois encore sa capacité d'innovation, comme l'attestent les classements respectifs de l'Office européen des brevets (OEB) et de l'Institut national de la propriété intellectuelle (INPI) pour 2017. Pour la deuxième année consécutive, l'Institut est ainsi le premier déposant européen de brevets dans le secteur pharmaceutique, avec 107 brevets déposés – soit 3 de plus qu'en 2016 –, devant les acteurs industriels et les académiques. Il se hisse par ailleurs à la 30^e place – soit 5 de mieux – dans le palmarès de l'INPI tous domaines confondus. « L'excellent résultat aux deux classements témoigne

de la dynamique de réussite que nous avons construite, qui est pleinement à l'œuvre, et pour laquelle nous continuerons dans les mois à venir de porter l'effort », souligne Yves Lévy, p-dg de l'Institut. Une excellence confirmée par l'agence Thomson-Reuters : celle-ci place en effet l'Inserm au 9^e rang des institutions publiques qui contribuent le plus à faire progresser la science et la technologie dans le monde. Propriétaire de 1 673 familles de brevets, l'Inserm confie leur valorisation à sa filiale Inserm Transfert, chargée de porter le fruit des recherches de ses laboratoires vers les patients, les industriels et le marché.

A. M.

Pour en savoir plus

La valorisation et le transfert des découvertes

www.inserm.fr/recherche-inserm/valorisation-et-transfert-decouvertes

Coopération internationale

Vers de nouveaux partenariats avec Singapour

Désireux de renforcer leur coopération dans le domaine de l'innovation, puissant vecteur de transformation économique et sociale, la France et Singapour ont déclaré 2018 Année de l'innovation France-Singapour. Ils entendent multiplier les partenariats stratégiques pendant ces douze mois et poursuivre cette démarche sur un plus long terme. Certains des secteurs prioritaires identifiés, tels la santé, le vieillissement et les biotechnologies, convergent avec les préoccupations et les activités de l'Institut. C'est dans ce cadre qu'il a accueilli, en mai dernier, deux délégations singapouriennes. De possibles partenariats, sur l'intelligence artificielle et les maladies métaboliques notamment, ont ainsi été évoqués avec la National Research Foundation, tandis que l'agence A*Star (Agency for Science Technology and Research) semble davantage intéressée par les technologies pour la santé. Deux chercheurs de l'Inserm,



© Inserm

↑ Lim Chuan Poh, p-dg d'A*Star, et Claire Giry, directrice générale déléguée de l'Inserm

Marina Cavazzana et **Xavier Jouven**, sont par ailleurs intervenus lors du cycle de conférences *Science, Policy, Society* organisé conjointement par l'Université Sorbonne Paris Cité et la National University of Singapore les 22 et 23 mai. **A. M.**

Marina Cavazzana : CIC 1416 Inserm/Université Paris Descartes ; unité 1163 Inserm/Université Paris Descartes, institut Imagine

Xavier Jouven : unité 970 Inserm/Université Paris Descartes, Paris – Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC)

Pour en savoir plus

Année de l'innovation France-Singapour

<https://sg.ambafrance.org/-Annee-de-l-Innovation-France-Singapour>

Conférences *Science, Policy, Society*

<http://blog.nus.edu.sg/sps2018>

Programme AgeMed

Premiers objectifs remplis



© Inserm

↳ Le programme transversal sur le vieillissement a été lancé en février 2016.

Un an après ses premiers travaux, AgeMed, l'un des trois programmes transversaux de l'Inserm, peut s'enorgueillir d'une dizaine de publications et de trois brevets déposés. « Une des vertus de ce programme est d'avoir fait émerger une communauté scientifique française dans le domaine du vieillissement, comme il en existe déjà dans des pays comme l'Allemagne, la Grande-Bretagne ou les États-Unis », se félicite son coordinateur **Éric Gilson**, directeur de l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement à Nice. Il souhaite désormais élargir cette communauté : « Nous allons organiser, fin 2018 ou début 2019, une rencontre ouverte à toutes les équipes intéressées. Il faut que ce programme profite à l'ensemble de la recherche française », affirme-t-il. **M.-C. F**

Éric Gilson : unité 1081 Inserm/CNRS/Université Nice Sophia Antipolis

↳ **Programmes transversaux.** L'Inserm a initié trois programmes scientifiques transversaux sur des thématiques émergentes et considérées comme prioritaires en raison de leurs répercussions en santé publique : le vieillissement, le microbiote et la variabilité génomique (associé au plan France médecine génomique 2025). Les recherches, d'abord fondamentales, permettront de lancer des partenariats public-privé.

www.inserm.fr/connaître-inserm/programmes-recherche/programmes-scientifiques-transversaux-inserm

PROTECTION DES DONNÉES PERSONNELLES

Nomination d'une déléguée à l'Inserm

© Guillaume Grandin



↑ **Frédérique Lesaulnier**

Finies les formalités administratives préalables à la conservation de données personnelles ! Depuis le 25 mai dernier, date d'entrée en application du Règlement général sur la protection des données (RGPD) dans l'Union européenne, chacun doit pouvoir démontrer à tout moment qu'il respecte cette législation. Afin de se mettre en conformité, l'Inserm a nommé **Frédérique Lesaulnier** déléguée à la protection des

données (ou DPO pour *Data Protection Officer*). Docteur en droit, cette spécialiste des systèmes d'information et de la protection des données de santé a passé dix ans à la Cnil avant de rejoindre l'Inserm en 2014. Dans le cadre de ses nouvelles fonctions, elle va former et sensibiliser le personnel à ces questions, proposer des solutions méthodologiques, juridiques et techniques approuvées par la Cnil et adaptées à la recherche biomédicale, et accompagner les chercheurs qui utilisent des données de santé. Matériau de recherche de base pour les

scientifiques, ces données à caractère personnel constituent en effet un puissant levier d'innovation pour l'Inserm. C'est pourquoi l'Institut les exploite dans le plus grand respect de l'éthique et de la confidentialité, en s'appuyant sur la confiance des chercheurs, la recherche de l'adhésion de tous et la responsabilisation de chacun. **A. M.**

Pour contacter la DPO

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

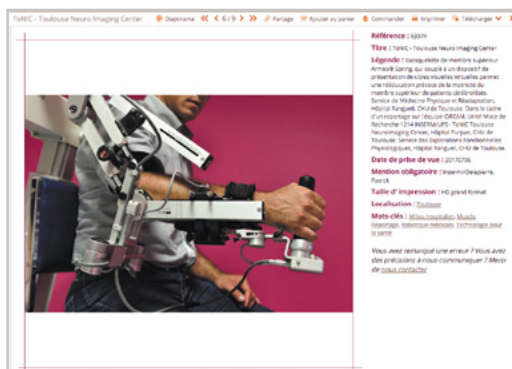
Pour en savoir plus

Règlement européen sur la protection des données
<https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>



AUDIOVISUEL INSERM IMAGES FAIT PEAU NEUVE

Voir des cellules observées au microscope, comprendre en vidéo les mécanismes du vivant, découvrir des portraits de femmes et d'hommes qui font avancer la recherche ou les lauréats des prix Inserm, mieux cerner la diversité des métiers scientifiques en courts métrages... La banque d'images de l'Inserm s'offre un nouveau site et un nouveau nom pour mieux valoriser les recherches de l'Institut et ses acteurs. Claire Lissalde, responsable du service audiovisuel de l'établissement, nous présente le flambant neuf Inserm Images.



Claire Lissalde

département de
l'information scientifique
et de la communication,
service audiovisuel

Pourquoi avoir fait évoluer la banque d'images existante ?

Claire Lissalde : La refonte a eu lieu dans la lignée et en cohérence avec celle du nouveau site Internet institutionnel de l'établissement, Inserm.fr, lancé en décembre 2017. Si le nom a changé pour devenir beaucoup plus explicite – Inserm Images succède à Serimedis –, c'est bien toute l'architecture, le design et l'ergonomie de notre banque d'images qui ont été repensés. Les images y sont désormais bien mieux mises en valeur. Chaque visuel est adossé à une fiche documentaire (légende, copyright, auteur, photographe, lieu, date...),

qui accompagne son téléchargement sous forme de métadonnées.

À qui ce site est-il destiné ?

C. L. : Au grand public, mais surtout aux professionnels de l'édition (presse print-web et télévision) et aux chercheurs, qui y trouveront de quoi illustrer communications et présentations, ainsi qu'aux enseignants. Ce fonds documentaire constitue également une ressource précieuse pour les établissements qui réalisent des expositions grand public, comme la Cité des sciences ou le Palais de la découverte. Au total, pas moins de 30 000 visuels sont mis à disposition.

Quels types de visuels sont proposés ?

C. L. : Il y a tout d'abord des images scientifiques issues des plateformes de nos laboratoires, fournies par les chercheurs et leurs équipes via la fonction collaborative de dépôt d'images. Nous trouvons aussi des photographies de type reportage (vie dans les laboratoires, portraits de chercheurs). L'offre vidéo est également riche, qu'il s'agisse de séquences scientifiques (2000), ou de courts métrages

grand public (plus de 800). Ces derniers sont coproduits par le service audiovisuel de l'Inserm avec différents partenaires (Arte, Universcience, Canopée et d'autres instituts de recherche comme le CNRS, l'IRD...). Enfin, l'onglet « Expos » propose le catalogue complet de nos expositions et donne accès à leur contenu : panneaux, vidéos, livrets d'accompagnement.

Et comment l'internaute recherche et récupère les ressources disponibles ?

C. L. : Outre la sélection thématique et un accès aux portfolios, une recherche par mots clés est proposée, avec possibilité de préciser un certain nombre de paramètres (format souhaité, date de création du visuel...). L'utilisateur est également invité à créer un compte, pour disposer de son propre espace de travail. Il peut alors sélectionner des photos et des vidéos, passer des commandes en ligne, partager sa sélection avec un collègue et retrouver, à l'issue de sa commande, sa livraison de photos en haute définition. Ces images sont gratuites pour l'enseignement et la recherche et soumises à des droits de reproduction payants pour les utilisateurs du secteur privé. Avant tout, l'objectif de cette banque d'images est de les rendre accessibles au plus grand nombre et de valoriser par l'image les recherches menées à l'Inserm.

**Propos recueillis par
Hélène Perrin**

SALON

LES SCIENCES
SUR LA PLACE

Le salon Les Sciences sur la Place propose à tout un chacun de rencontrer les acteurs de la recherche publique en Lorraine. La délégation régionale Inserm Est, à l'initiative de ce projet, vous propose de nombreux rendez-vous, dont une causerie scientifique avec Astrid Nehlig, autour de son livre *Café et Santé* (éditions EDP Sciences).

7-9 septembre
Place de la Carrière, Nancy
Programme complet :
www.sciencesurlaplace.fr

FESTIVAL

BINÔME #9

Projet initié en 2010, Binôme est une série de lectures jouées issues de rencontres entre des auteurs de théâtre et des scientifiques. Le résultat offre un regard inhabituel sur la science et ceux qui la font. La dernière création s'intitule *Bobby et le garçon X-fragile* : elle fait suite à la rencontre de Sonia Ristic avec Barbara Bardoni, directrice de recherche en neurogénétique (Inserm/Université Nice Sophia Antipolis). Elle nous raconte l'enquête après



La dernière création du projet Binôme, *Bobby et le garçon X-fragile*, est née de la rencontre entre la neurogénéticienne Barbara Bardoni (à gauche) et la dramaturge Sonia Ristic (à droite).

un carambolage sur l'autoroute de la Côte d'Azur, impliquant une chercheuse en biologie, le père d'un petit garçon atteint du syndrome X-Fragile, une activiste de la cause animale sur le point d'accoucher et Bobby, la souris : une manière originale d'aborder l'autisme, la recherche génétique et la souris de laboratoire ! La pièce sera présentée dans le cadre du festival d'Avignon 2018.

20 juillet, 17 h 30
Cour minérale de l'université d'Avignon

Représentation gratuite
> www.inserm.fr/actualites-et-evenements/evenements-culture-scientifique/binome

CONFÉRENCE-DÉBAT

CHERCHEURS
TOUJOURS

Chercheurs toujours, association française des chercheurs seniors soutenue par l'Inserm et le CNRS, propose une conférence sur la maladie de Lyme avec Jeanne Bruguère-Picoux, professeur honoraire à l'École vétérinaire d'Alfort.

3 octobre, 15 h,
Institut Pasteur, Paris 15^e
> Inscription obligatoire :
secretariat.ctf@gmail.com

EUROSCIENCE OPEN FORUM
9-14 JUILLET 2018
TOULOUSE

217 sessions, 123 événements : rejoignez la plus grande rencontre interdisciplinaire sur la science et l'innovation en Europe

www.esof.eu / #ESOF2018 #toulousscience2018

FORUM

ESOF 2018

Créé en 2004 par l'association EuroScience, l'Euroscience Open Forum (ESOF) est la plus grande rencontre interdisciplinaire sur la science et l'innovation en Europe. Sa 8^e édition est organisée pour la première fois en France, à Toulouse, labélisée Cité européenne de la science en 2018. Cette biennale européenne réunit près de 4 000 chercheurs et acteurs socioculturels, économiques et politiques venus du monde entier. L'Inserm sera présent sur le pavillon France du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation au côté des organismes de recherche ainsi que par sa contribution à de nombreuses tables rondes. En parallèle d'ESOF se déroulera, pour le grand public, le festival Science in the City.

Dans ce cadre, retrouvez l'Inserm sur de nombreux événements :

- le projet La science en taille XX-Elles, qui propose un parcours dans la ville à la découverte de femmes scientifiques et un atelier avec Franck Lezoualc'h, directeur de recherche Inserm à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (unité Inserm 1048) ;
- un atelier et une conférence Digestion et gastronomie avec

Nathalie Vergnolle, directrice de recherche à l'Institut de recherche en santé digestive (unité Inserm 1220), et Guillaume Mombisse, jeune chef étoilé toulousain ;

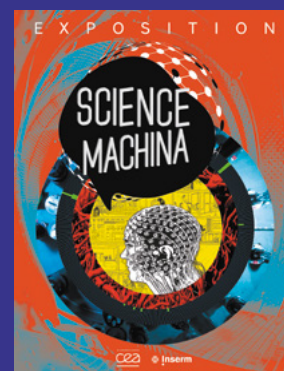


© Inserm/Patrick Delapierre

Nathalie Vergnolle, directrice de l'Institut de recherche en santé digestive (IRSD)

- une rencontre autour de l'exposition Science Machina entre Pierre Payoux, directeur du laboratoire ToNIC (Toulouse neuroimaging center, unité Inserm 1214) et un artiste.

9-14 juillet, Toulouse
> Informations, inscriptions :
www.esof.eu/en/



© Inserm/CEA



➡ L'univers visuel de la série s'appuie sur celui des affiches de Mai 68



© Schuch Productions

FILMS

MAI 68, LA SCIENCE S'AFFICHE

Mai 1968 : à tous les coins de rue, la contestation mobilise, nourrit les conversations et tapisse les murs. Dans la communauté scientifique aussi on se met à rêver, à protester et à réinventer ses pratiques. 50 ans après, la série de courts métrages *Mai 68, la science s'affiche* revient sur ces événements qui ont révolutionné le monde universitaire et hospitalier. Mathilde Raczymow et Guillaume Darras, respectivement productrice et réalisateur, nous présentent la genèse et le propos de ce projet.

Pourquoi aborder les luttes de Mai 68 sous l'angle de la science ?

Mathilde Raczymow : Notre idée était d'y apporter un nouvel éclairage à travers le prisme des thématiques scientifiques et d'interroger plus globalement la place des sciences dans la société et la position des chercheurs à l'époque. Claire Lissalde, responsable du service audiovisuel de l'Inserm, s'est ainsi impliquée dans le projet dès son lancement.

Guillaume Darras : Et non sans raison ! Le domaine biomédical est le champ scientifique dans lequel les questions soulevées par Mai 68 ont été les plus présentes, notamment à travers les changements de pratiques dans la relation médecin/patient.

M. R. : Schuch Productions a été ensuite rejoint par Universcience et CNRS Images.

G. D. : L'idée étant de trouver une forme adaptée aux formats courts, nous avons choisi les affiches de Mai 68 comme point de départ de l'écriture visuelle de la série.

Outre des images d'archives, les films font la part belle aux interviews...

G. D. : Oui ! Nous voulions interroger des témoins des événements (Boris Cyrulnik, Jean-Marc Lévy-Leblond...), alors étudiants ou jeunes chercheurs, mais surtout faire parler des médecins et des chercheurs pour qui ce mouvement a été le point de départ de réflexions globales sur leurs pratiques, qui les habitent encore 50 ans plus tard...

M. R. : À ce titre, le parcours de Ségolène Aymé, médecin généticienne, épidémiologiste et directrice de recherche Inserm émérite, que l'on retrouve tout au long de la série, est emblématique. Mai 68 marque pour elle l'entrée dans la vie politique et c'est de là que lui vient l'idée qui la guide encore aujourd'hui : la « bonne science » ne peut se faire qu'avec un regard pluridisciplinaire !

Comment avez-vous choisi les thématiques ?

M. R. : Certaines se sont imposées dès le départ, comme celle de la remise en cause de la hiérarchie à l'hôpital et dans les laboratoires abordée dans l'épisode *Merde aux mandarins !*, ou encore celle sur l'avortement (*Les Enfants que nous voulons !*).

G. D. : D'autres sont nées au fil des rencontres avec les intervenants, comme *Réparer les travailleurs !*, quand nous avons découvert l'engagement de certains praticiens de l'époque pour mettre en place une médecine au service des travailleurs et des laissés pour compte.

Le thème de l'égalité hommes/femmes est toujours d'actualité ?

M. R. : Oui, même si les enjeux ont évolué depuis. Jacqueline Feldman, qui intervient dans le quatrième épisode, le dit très bien. Le combat s'est fait par étapes : accès aux droits de vote en 1944, émergence du Mouvement de libération des femmes et des revendications des femmes à disposer librement de leur corps, et remise en question de la société patriarcale en mai 1968, avant une troisième étape que nous vivons en ce moment.

Quelle est selon vous la place des universitaires et des chercheurs dans la société ?

G. D. : Ce que nous retenons des intervenants de la série, c'est que la science ne peut pas être neutre. C'est l'objet du fameux discours prononcé par Jean-Marc Lévy-Leblond en 1969 et évoqué dans l'épisode *À bas le scientisme !* : « *L'activité scientifique n'est pas séparable du système social où elle se pratique.* »

Propos recueillis par Hélène Perrin

Pour en savoir plus

Série écrite et réalisée par Guillaume Darras, Cédric Piktouff et Baudouin Koenig, sur une idée originale de Jacque Chavance. Produite par Mathilde Raczymow et Anne Schuchman-Kune / Schuch Productions, avec le soutien de l'Inserm, en coproduction avec CNRS Images, en association avec Universcience et avec la participation du Centre national du cinéma et de l'image animée.

Disponibles :

- sur la chaîne YouTube Inserm

<https://www.youtube.com/playlist?list=PL525ZU55fXEyNlKM69-eZxsf02LW-SWR>

- sur demande

www.images.inserm.fr

EXPOSITION

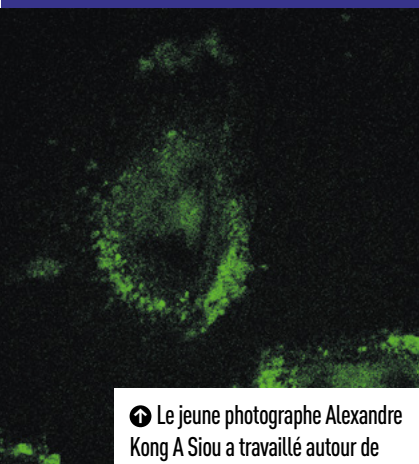
LA RECHERCHE
DE L'ART #7

Chaque année depuis 2011, l'Inserm et l'École nationale supérieure de photographie d'Arles (ENSP) s'associent pour produire des œuvres qui jettent des ponts entre mondes de l'art et des sciences de la vie. Ce programme permet à de jeunes photographes d'effectuer une résidence d'artiste de 3 semaines dans un laboratoire de l'Inserm. Cette année, le Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M) de Nice a accueilli Alexandre Kong A Siou, l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) à Paris, Robin Lobpvét, et Amélie Blanc a découvert l'Institut de recherche en santé digestive de Toulouse. Leurs créations seront exposées aux Rencontres d'Arles.

2 juillet - 26 août

ENSP, Galerie du haut, Arles

> www.inserm.fr/actualites-et-evenements/evenements-culture-scientifique/recherche-art



① Le jeune photographe Alexandre Kong A Siou a travaillé autour de l'imagerie médicale du C3M.

© Alexandre Kong A Siou

INSTALLATION

LE FOOTBALL
VU PAR LA SCIENCE

Depuis quelques années, la science a fait une entrée fracassante dans le monde du football : biomécaniciens, médecins, physiologistes, généticiens,

ingénieurs, sociologues, tous décryptent le terrain, l'arbitrage, le joueur, le supporteur. Comment les scientifiques améliorent-ils les performances des joueurs ? Peut-on fabriquer des « génies du foot » ? Quelles sont les dernières techniques d'arbitrage vidéo ? À l'heure de la Coupe du monde de football 2018, place au techno-foot ! Une carte blanche artistique à Bobby Dollar et Laurent Perbos.



① Bobby Dollar, hommage au footballeur Florian Thauvin

© Bobby Dollar

À partir du 12 juin
Espace Science Actualités, Cité des sciences et de l'industrie, Paris 19^e

> www.cite-sciences.fr/fr/ressources/science-actualites

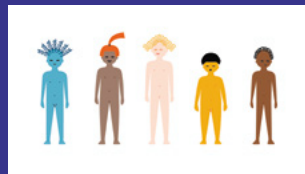
SÉRIE

LES ENTRETIENS DE
MÉDECINE/SCIENCES

Découvrez, sur le site Internet de la revue *médecine/sciences*, des femmes scientifiques francophones remarquables et dont l'énergie est communicative ! Cette nouvelle série verra Pascale Cossart (unité 604 Inserm) vous raconter avec passion l'histoire de sa bactérie préférée, Geneviève Almouzni (CNRS) vous dévoiler les modifications de ses variants d'histones ou encore la sociologue Marie Jauffret-Roustide (Ifri) vous expliquer les enjeux de la salle de consommation à moindre risque pour usagers de drogue.

> Prochainement sur : www.medecinesciences.org

© EC/Franck Salin

LE GÉNOME,
COMMENT
ÇA MARCHE ?

© Inserm/Gladine Fohr

L'Inserm a produit 3 courtes vidéos, issues de ses séminaires de formation Ketty Schwartz, destinés à renforcer les capacités de dialogue des associations avec les chercheurs. La série, disponible sur YouTube, présente les concepts les plus importants pour aborder le séquençage du génome.

> Playlist « Génétique » sur YouTube : www.youtube.com/playlist?list=PL525ZU55fXEx0-aG64M9X0mqvGHbN6z4

FILM

DRÉPANOCYTOSE,
LA DOULEUR
EN HÉRITAGE

Dans ce documentaire, dont l'Inserm est coproducteur, nous suivrons à Pointe-à-Pitre, Paris et Kinshasa des malades et leurs proches, leurs médecins et les chercheurs avec lesquels ces derniers collaborent étroitement. Prévention, dépistage, soin, recherche... Ils nous feront découvrir leur combat acharné contre cette maladie redoutable qu'est la drépanocytose.

Coproduction Beau comme une image/France Ô/Inserm

Réalisateur : Franck Salin

Conseil scientifique : Lisiane Keclard Christophe, Inserm (CHU Pointe-à-Pitre, Guadeloupe)

Le film sera diffusé au Zénith de Paris en novembre dans le cadre du Drépaction, campagne de sensibilisation organisée par l'Association pour l'information et la prévention de la drépanocytose (APIPD).

> www.apipd.fr/drepaction

Pour en savoir plus sur la drépanocytose, première maladie génétique de France, retrouvez également une série de courts métrages coproduits par l'Inserm et Beau comme une image.

> www.images.inserm.fr

① Le film *Drépanocytose, la douleur en héritage*, nous fait découvrir le combat du petit Joseph et de sa famille.



COÉDITION

Le cancer : un regard sociologique**Biomédicalisation et parcours de soins****Norbert Amsellem et Philippe Bataille (dir.)**

mars 2018, La Découverte/Inserm, 352 p., 22 €

Cet ouvrage collectif coédité par l'Inserm étudie les conditions économiques, éthiques, psychologiques, politiques et institutionnelles des innovations biomédicales en cancérologie, et les effets sociaux de leur diffusion. Réalisé sous la direction des deux sociologues : Norbert Amsellem, chercheur associé à l'Espace éthique Île-de-France et chargé de cours à l'université Paris-Sorbonne, et Philippe Bataille, directeur d'études à l'École des hautes études en sciences sociales et membre du Comité éthique et cancer.



il dirige l'Institut fédératif d'études et de recherches interdisciplinaires Santé Société.


**L'espoir d'une
vie longue
et bonne**
Les promesses
de la science
Bernard Sablonnière

mars 2018, Odile Jacob, 208 p., 21,90 €

Bernard Sablonnière coordonne à l'Inserm une équipe de chercheurs généticiens sur les maladies neuro-dégénératives et la mort neuronale. Ici, c'est en médecin biologiste qu'il passe au crible les traitements actuels pour lutter contre le vieillissement : que faut-il penser des cellules souches ou des organes 3D ? Quels sont les bénéfices du régime méditerranéen ou du jeûne ? Il propose des réponses concrètes pour vivre mieux plus longtemps.


**L'épigénétique
ou la nouvelle
ère de l'hérédité**
András Páldi

mars 2018, Le Pommier, coll. « Le collège », 192 p., 10 €

Depuis que les chercheurs étudient les mécanismes

moléculaires qui modulent l'expression du patrimoine génétique en fonction du contexte, ils vont de surprise en surprise. Certains parlent même d'une véritable révolution... András Páldi est directeur d'études dans une unité Inserm à l'École pratique des hautes études. Son parcours de biologiste s'est construit autour de ce domaine émergent qu'est l'épigénétique.

et membre du Comité consultatif national d'éthique, écrit pour la première fois avec sa femme, Karine Naccache, romancière. Ce livre est né de la série radiophonique *Parlez-vous cerveau ?*, qui a réuni des millions d'auditeurs sur France Inter. Le plaisir originel est intact, et l'écriture fait résonner les mots du cerveau dans une comédie humaine dont chacun est le protagoniste.


**Réduire les
inégalités
sociales
de santé**
Une approche
interdisciplinaire
de l'évaluation
Nadine Haschar-Noé, Thierry Lang

mars 2018, Presses universitaires du Midi, coll. « Santé Société », 524 p., 25 €

L'ouvrage explore les inégalités sociales de santé et les actions publiques qui visent à les réduire. Fondé sur une approche interdisciplinaire, il définit et analyse ces inégalités et ces politiques comme une construction sociale et historique. Nadine Haschar-Noé est sociologue, maître de conférences et chercheuse. Thierry Lang est épidémiologiste et professeur. Ancien responsable d'équipe de l'unité Inserm 1027,


**Les bienfaits
de la musique
sur le cerveau**
Emmanuel Bigand (dir.), Charlotte Martin (ill.)

mars 2018, Belin, coll. « Cerveau & bien-être », 205 p., 18 €

La science est aujourd'hui capable de comprendre l'effet de la musique sur le cerveau : il est possible de suivre le parcours du son, de l'oreille jusqu'au cerveau, et de voir ses effets grâce à l'IRM. Autre découverte : la musique, en « pansant » les neurones, prémunit du vieillissement et des atteintes cérébrales ! Ce livre est publié sous la direction d'Emmanuel Bigand, professeur de psychologie cognitive à l'Institut universitaire de France et directeur de recherche CNRS.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran


**Parlez-vous
cerveau ?**
Lionel et Karine Naccache

mars 2018, Odile Jacob, 224 p., 17 €

Mémoire, conscience, langage... les sciences

du cerveau ont la particularité d'éclairer un domaine qui nous parle, mais dans une langue que nous ne parlons pas ! Le neurologue Lionel Naccache, chercheur à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière

Directeur de la publication Yves Lévy **Directeur de la rédaction** Carine Delrieu **Rédacteur en chef** Yann Cornillier **Secrétaires de rédaction** Marie-Charlotte Ferran, Annie Metais **Assistante d'édition** Annie Metais **Ont collaboré à ce numéro** Kheira Bettayeb, Alice Bomboy, Simon Bourdin, Sophie Dupuis, Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Hélène Perrin, Simon Pierrefixe, Nicolas Rigaud, Bruno Scala **Conception graphique** Primo&Primo **Direction artistique** Myriem Belkacem, Primo&Primo **Iconographie** Cécile Depot **Photos Inserm disponibles sur** www.images.inserm.fr ; audiovisuel@inserm.fr **Crédit de couverture** Illustration : Primo&Primo **Impression** Aubin Imprimeur **N° ISSN** 2267-0572 **Dépôt légal** Juillet 2018

#40

Juillet 2018

Abonnement gratuit, écrire à :
abonnement-mag@inserm.fr

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



Ce produit est 100 % recyclé.



Une série de courts-métrages à retrouver sur la chaîne YouTube de l'Inserm

MAI 68

LA SCIENCE S'AFFICHE



UNE SÉRIE ÉCRITE ET RÉALISÉE PAR **GUILLAUME DARRAS, CÉDRIC PIKTOROFF ET BAUDOUIN KOENIG**
SUR UNE IDÉE ORIGINALE DE **JACQUIE CHAVANCE** - PRODUITE PAR **MATHILDE RACZYMOW ET ANNE SCHUCHMAN-KUNE**

MONTAGE SON ET MIXAGE **MIKAËL KANDELMAN** - ETALONNAGE **GRAZIELLA ZANONI**

UNE PRODUCTION **SCHUCH PRODUCTIONS** - AVEC LE SOUTIEN DE **L'INSERM** - EN COPRODUCTION AVEC **CNRS IMAGES**
EN ASSOCIATION AVEC **UNIVERSCIENCE** - AVEC LA PARTICIPATION DU **CENTRE NATIONAL DU CINÉMA ET DE L'IMAGE ANIMÉE**

SCHUCH

 **Inserm**



universcience



binôme édition #9

20
juillet
17h30

Barbara **Bardoni**, directrice de recherche en neurogénétique (Inserm/Université Nice Sophia Antipolis) a rencontré Sonia **Ristic**, auteur, comédienne et metteur en scène. Le résultat de leur rencontre donne naissance à une pièce de théâtre qui sera présentée dans le cadre du **Festival d'Avignon 2018** : « **Bobby et le garçon X-Fragile** ».

**Cour Minérale,
Université d'Avignon
et des Pays de Vaucluse**



Entrée libre
sur réservation :
binome.resa@gmail.com
07 83 59 42 66

L'Inserm, partenaire des grands rendez-vous culturels

la recherche de l'art #7

2
juillet
> 26
août



© Robin Lopvet

Galerie du haut de l'ENSP
16, rue des Arènes
13200 Arles

Entrée libre tous les jours
de 10h à 13h et de 14h à 19h

www.ensp-arles.fr
www.inserm.fr

Une exposition des travaux d'Amélie Blanc, Alexandre Kong A Siou et Robin Lopvet en résidence dans les laboratoires de l'Inserm

