

Science & santé

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

VIH/sida

Vers un allègement thérapeutique

ART BioPrint

Imprimer le vivant

Effets indésirables

Peut-on y échapper ?

38

NOVEMBRE
DÉCEMBRE 2017

insERM

Sexe et genre

Mieux soigner
les femmes et
les hommes



**Samedi
09/12
2017**

7^e rencontre nationale
Recherche
& Associations de malades
Partage des savoirs
et perspectives
de recherche

**Ouvert
à tous**

Inscription obligatoire : inserm.fr/associations-de-malades/

Académie des sciences - 23 Quai de Conti - Paris 6^e

ÉDITO

©A Notre Image


Jennifer Merchant

 co-responsables du groupe
de travail Genre et recherche en santé
du Comité d'éthique de l'Inserm

Catherine Vidal

©Serge Vergès pour l'édition



Sexe et genre en santé : une articulation innovante

Un objectif majeur de la loi de santé de 2017 est de garantir l'accès aux soins à l'ensemble de la population sans discrimination.

La réussite de ce projet passe par une meilleure connaissance des spécificités biologiques des femmes et des hommes qui se répercutent sur leur santé. Mais cela implique aussi d'identifier les facteurs sociaux, culturels et économiques qui participent aux inégalités entre les sexes dans le recours aux soins et les traitements. Ainsi, sensibiliser les soignants à la question du genre conduit à des pratiques plus fiables et à de meilleurs diagnostics. De même, dans la recherche, la prise en compte de l'interaction entre sexe et genre permet

de formuler de nouvelles hypothèses pour comprendre les maladies et élaborer de meilleures stratégies de prévention et de traitement. Enfin, l'information aux patients est tout autant nécessaire pour la prévention des pathologies telles que les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose. En effet, avec l'allongement de l'espérance de vie, ces maladies ont des coûts humains et financiers très lourds pour la société. La santé sexuelle et reproductive des femmes et des hommes doit aussi figurer dans les priorités des politiques de santé. Pour construire la médecine du *xxi^e* siècle, veillons à faire respecter la déclaration de l'Unesco de 2006 sur la bioéthique et les droits de l'Homme : « *La jouissance du niveau de santé le plus élevé appartient aux droits fondamentaux de tout être humain [...] Les progrès de la science et des techniques doivent se mettre au service de la qualité des soins et de la médecine, en particulier pour la santé des femmes.* »

SOMMAIRE

4 À LA UNE

VIH/sida Vers un allègement thérapeutique

6 ACTUALITÉS

C'EST FONDAMENTAL

Maladie du greffon Des virus intestinaux visionnaires

Génétique des populations Un portrait des Malgaches moins flou

Bronchiolite Au cœur des usines virales

12 C'EST NOTRE SANTÉ

Vieillesse Définir la fragilité pour mieux prévenir la dépendance

16 C'EST POUR DEMAIN

Médecine régénérative Des pansements pour nos cartilages

19 C'EST AILLEURS

États-Unis/Réplication de l'ADN Un désordre organisé

20 TÊTES CHERCHEUSES

À L'HONNEUR

Déborah Bourc'his Pasionaria de l'épigénétique

22 L'INSTANT OÙ

Axel Innis « J'ai eu l'intuition de mon thème de recherche actuel alors que j'étais encore post-doctorant »

23 PREMIER SUCCÈS

Emmanuel Perisse Le calcium, déclencheur de la mémoire et d'une carrière scientifique

36 REPORTAGE

ART BioPrint Imprimer le vivant

40 ENTREPRENDRE

ImCheck Therapeutics Les anticorps qui valaient des millions

42 OPINIONS

Effets indésirables des médicaments Peut-on y échapper ?

44 STRATÉGIES

« Faire de la France une terre d'accueil des chercheurs persécutés »

46 BLOC-NOTES

Livre Le sexe des anges

Vidéos Genre et santé : attention aux clichés !

GRAND ANGLE



SEXE ET GENRE

Mieux soigner les femmes et les hommes

VIH/SIDA

Vers un allègement thérapeutique

© Cam/Phanie

Depuis quelques années, plusieurs essais cliniques sont menés pour tester l'efficacité de différentes stratégies d'allègement thérapeutique chez les patients porteurs du VIH. Avec des résultats prometteurs, en particulier pour la piste du traitement pris 4 jours sur 7.

Les patients atteints par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) sont obligés de suivre un traitement à vie pour contrôler l'infection et éviter que le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ne se déclare. Une contrainte lourde, que la perspective d'un allègement thérapeutique pourrait soulager. L'objectif : réduire les effets secondaires, mais aussi le coût des thérapies, et améliorer l'adhésion à un traitement, souvent perçu comme contraignant. Un allègement thérapeutique d'autant plus séduisant qu'il est désormais recommandé d'instaurer au plus tôt une trithérapie, après la découverte de la séropositivité.

4 jours sur 7

L'une des options envisagées consiste à réduire la fréquence des prises de traitement. Après un test peu concluant sur un traitement pris une semaine sur deux, une nouvelle stratégie fondée sur la réduction du nombre de prises au cours de la semaine a été expérimentée, il y a une dizaine d'années, à l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches. Les patients séropositifs concernés étaient sous traitement antirétroviral¹ qui leur permettait d'avoir une charge

virale indétectable dans le sang (moins de 50 copies du virus/mL). « La prise du traitement a été progressivement réduite. Le schéma le plus favorable était celui de 4 jours sur 7 : aucun patient n'a ainsi été en échec thérapeutique », rapporte Pierre de Truchis, médecin spécialiste des maladies infectieuses à l'hôpital de Garches. Selon l'infectiologue, « ce délai de 3 jours d'interruption apparaît comme une marge minimale de sécurité, qui correspond au délai de latence du virus avant qu'il ne reprenne sa réplication au sein des cellules infectées et donc sa dissémination dans l'organisme. » Ces résultats ont conduit l'Agence nationale pour la recherche sur le sida (ANRS) à lancer, en 2014, l'étude pilote ANRS 4D. Au total, 100 patients séropositifs sont passés à un traitement pris 4 jours sur 7. Après 48 semaines, 96 % d'entre eux avaient toujours une charge virale indétectable. « Cette stratégie doit désormais être validée dans l'essai randomisé ANRS QUATUOR, auquel vont participer 640 volontaires porteurs du virus », précise Pierre de Truchis, qui coordonne l'étude. Il faudra patienter deux ans avant de connaître les résultats et espérer de nouvelles recommandations.

Des doses restreintes

Si la réduction du nombre de prises devrait soulager les patients, il est également envisagé de diminuer les doses de certains antirétroviraux, pour les rendre économiquement plus accessibles. Actuellement, l'attention se porte sur le darunavir, un médicament anti-VIH de la classe des inhibiteurs de protéase. « C'est un médicament de référence, bien toléré, qui a aussi l'avantage d'être efficace chez des patients qui ont développé des résistances à d'autres inhibiteurs de protéase. Son coût élevé restreint toutefois son

1 Traitement antirétroviral. Traitement utilisé pour lutter contre une catégorie particulière de virus, les rétrovirus, dont fait partie le VIH

utilisation dans les pays à ressources limitées », souligne **Jean-Michel Molina**, spécialiste des maladies infectieuses à l'hôpital Saint-Louis, à Paris. L'essai ANRS DARULIGHT, qu'il a coordonné, s'inscrit donc dans une perspective plus internationale, qui vise à faciliter l'accès aux traitements. Initié en 2015, cet essai a inclus plus de 100 patients avec une charge virale indétectable, sous trithérapie qui comprenait du darunavir à 800 mg/jour, combiné au ritonavir, un autre inhibiteur de protéase permettant de renforcer l'effet du darunavir. L'objectif était de vérifier si une réduction de moitié de la dose de darunavir, passant alors à 400 mg/jour, permet encore un contrôle de l'infection. Après 48 semaines de traitement, le taux de succès était de 91,6 %. Et, surprise : « Que le darunavir soit administré à la dose de 800 ou 400 mg en association au ritonavir, sa concentration dans le sang reste quasiment la même », souligne le professeur. Cela est très probablement dû aux interactions médicamenteuses entre ces deux molécules. » Menée actuellement en Afrique du Sud, une étude comparative plus large devrait confirmer ces résultats courant 2018.

Une molécule de moins

Un autre essai récemment lancé par l'ANRS explore, quant à lui, la piste d'un allègement thérapeutique après un échec de traitement, lorsque le virus a développé des mutations qui lui confèrent une résistance aux antirétroviraux. Il s'agit cette fois de supprimer une molécule et de passer d'une trithérapie à une bithérapie. Mené dans trois pays d'Afrique subsaharienne (Burkina Faso, Cameroun, Sénégal), l'essai ANRS MOBIDIP a

inclus 265 patients, avec une charge virale à nouveau indétectable après avoir changé de trithérapie (traitement de deuxième ligne). Ils ont été répartis en deux groupes, l'un recevant une monothérapie avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IPB), l'autre une bithérapie associant IPB et lamivudine, un antirétroviral de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. « L'idée était d'évaluer l'effet d'un ajout de lamivudine, alors même que les virus ont développé une résistance à cette molécule utilisée en première intention », explique **Laura Ciaffi** du laboratoire TransVIHMI à Montpellier, qui a coordonné l'étude. La lamivudine a,

en effet, l'avantage d'être peu chère, facile d'accès et bien tolérée. Et, en présence de cet antirétroviral, les virus qui y résistent se maintiennent. Or, ceux-ci se répliquent moins bien et développent moins facilement de nouvelles résistances. » C'est donc finalement un atout et c'est ce que confirment les résultats qui ont montré seulement 8,3 % d'échec après 96 semaines de bithérapie, alors que la monothérapie a dû être interrompue, faute d'efficacité. L'essai permet ainsi de valider, pour la première fois, une stratégie d'allègement thérapeutique de deuxième ligne, moins chère et mieux tolérée. Elle laisse espérer, à nouveau, plus de confort pour les patients, même chez ceux qui ont expérimenté un échec. Et elle vient surtout confirmer que l'allègement thérapeutique, en réduisant les coûts de traitement, devrait rendre les thérapies anti-VIH plus accessibles, en particulier dans les pays les plus touchés par l'épidémie.

Vincent Richeux

Jean-Michel Molina : unité 941 Inserm/ Université Paris Diderot-Paris 7, Génétique des virus et pathogénèse des maladies virales

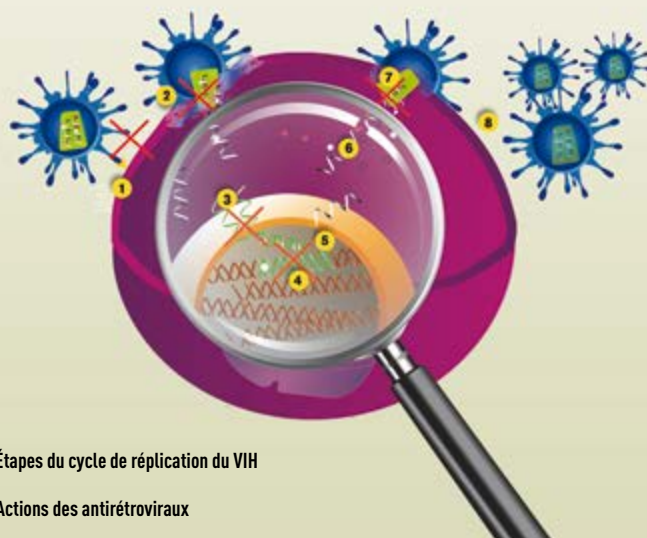
Laura Ciaffi : unité 11175 Inserm/IRD/Université de Montpellier, Recherche transnationale sur le VIH et les maladies infectieuses (TransVIHMI)

L. Ciaffi et al. *The Lancet HIV*, 28 mai 2017 ; doi : 10.1016/S2352-3018(17)30069-3

P. de Truchis et al. *Efficacy of a Maintenance Four-days-a-week Regimen, the ANRS 162-4D Trial*, AIDS 2016, Durban (Afrique du Sud), 18-22 juillet 2016

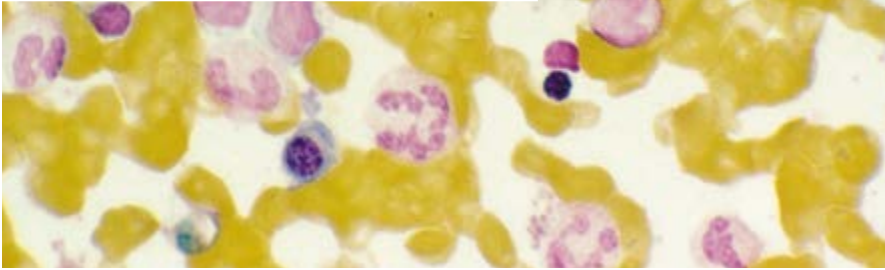
J.-M. Molina et al. *Efficacy and Safety of Darunavir Dose Reduction from 800 to 400 mg Daily with Ritonavir and TDF/FTC or ABC/3TC in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults: an Open-label Study (ANRS-165 DARULIGHT)*, IAS 2017, Paris, 23-26 juillet 2017

LE CYCLE DE RÉPLICATION DU VIH ET LE MODE D'ACTION DES ANTIRÉTROVIRAUX



MALADIE DU GREFFON

Des virus intestinaux visionnaires



© Inserm/Michel Degardieu

Malgré une compatibilité tissulaire très étroite, 60 % des patients qui bénéficient d'une greffe de moelle osseuse développeront la maladie du greffon contre l'hôte. Le profil du virome intestinal, l'ensemble des virus du tube digestif, pourrait prédire l'agressivité de cette maladie.

« La maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) est une maladie immunitaire liée à une réaction des cellules du donneur contre les tissus du receveur », contextualise Jérôme Le Goff, virologue à l'hôpital Saint-Louis (AP-HP) et à l'université Paris Diderot, à Paris. Lorsqu'elle survient dans le tractus gastro-intestinal – on parle alors de GI-GvHD –, ceci se traduit par une inflammation de l'épithélium digestif, l'ensemble des cellules qui tapissent le tube digestif. « À l'heure actuelle, on ne connaît pas précisément l'ensemble des mécanismes et les facteurs déclenchants de cette maladie », enchaîne le chercheur, qui vient de mener des travaux sur le sujet. Même si, ces dernières années, des liens ont été montrés entre la composition des micro-organismes de l'intestin – le microbiote – du patient greffé et le risque de survenue d'une GI-GvHD, aucune étude n'avait jusqu'ici

abordé si précisément ses modifications qualitatives et quantitatives chez des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques, les cellules fabriquées par la moelle osseuse et à l'origine des cellules sanguines. Pour mener à bien ces travaux, une équipe de chercheurs franco-californienne a utilisé le séquençage métagénomique, une technique d'identification des espèces présentes dans un milieu complexe grâce à l'analyse du matériel génétique recueilli. Au total, 201 échantillons de selles ont été prélevés sur 44 patients pendant les 6 semaines encadrant leur greffe. Les résultats ? On observe un « déséquilibre des populations bactériennes, mais il n'est pas prédictif de la maladie », tandis que la présence de certains virus,

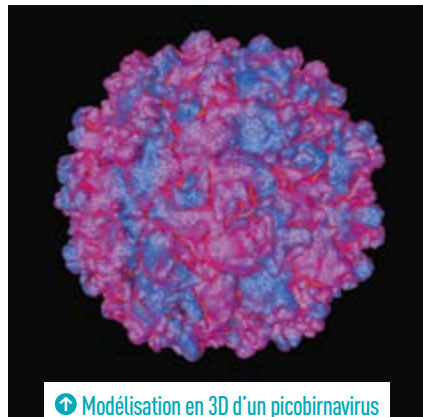
« Avec un test rapide, il sera peut-être possible de mesurer le niveau de picobirnavirus chez les patients greffés »

comme les picobirnavirus (virus à ARN), est, elle, corrélée à la gravité de la réaction du greffon contre l'hôte digestive. Connus pour être impliqués dans la survenue de gastroentérites, les picobirnavirus sont présents aussi chez certains individus sans entraîner de symptômes. Pourrait-on les utiliser comme indicateurs de susceptibilité à développer la GvHD ? En réalité, l'application thérapeutique n'est pas pour tout de suite car les picobirnavirus ne sont pas détectables facilement compte tenu de la « très grande variabilité de leur matériel génétique. Il faudra d'abord travailler sur l'élaboration d'une technique de détection rapide et spécifique et élucider les mécanismes qui font que cette infection virale conduit à la GI-GvHD. Avec un test rapide, il sera alors peut-être possible de mesurer leur niveau chez les patients greffés avant qu'ils ne développent une GI-GvHD et ajuster, de manière anticipée, un traitement antiviral ou anti-inflammatoire », détaille Jérôme Le Goff.

Par ailleurs, en comparant les viromes des patients qui ne développent pas de réaction du greffon contre l'hôte digestive avec ceux chez qui la maladie s'installe, les chercheurs ont observé que leurs virus à ADN persistant¹, un autre type de virus, évoluent différemment. Leur niveau est constant lors des 6 semaines dans le premier groupe alors qu'ils sont absents puis augmentent une fois que la GI-GvHD est installée dans le second groupe. « Chez les patients

avec une GI-GvHD, on peut expliquer cette augmentation par le fait que leur traitement immunosuppresseur est renforcé pour contrôler leur maladie – autrement dit, leurs défenses immunitaires sont affaiblies –, ce qui favorise les réactivations virales. En revanche, nous n'expliquons pas très bien pourquoi ils restent en quantité stable chez les autres patients. L'une des hypothèses est que ces virus participent à la régulation des réponses immunes et de l'inflammation. Finalement, leur présence pourrait être un facteur protecteur. » Reste désormais à confirmer ces résultats complexes pour élaborer de nouvelles stratégies de recherche et, plus tard, thérapeutiques.

Julie Paysant



Modélisation en 3D d'un picobirnavirus

© iMuj/SPL/Phanie

¹ **Virus à ADN persistant.** Virus associé à des infections chroniques (ou persistantes), le plus souvent asymptomatiques (ou silencieuses) chez les individus sans problème immunitaire

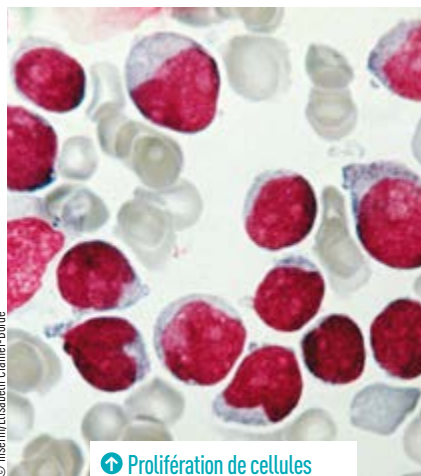
Jérôme Le Goff : unité 941 Inserm/Université Paris Diderot - Paris 7, Génétique des virus et pathogénèse des maladies virales

J. Legoff et al. *Nature Medicine*, 31 juillet 2017 ; doi:10.1038/nm.4380

Leucémie

JAM-C, un nouveau marqueur de pronostic

La leucémie myéloïde aiguë est liée à des altérations génétiques qui conduisent à l'accumulation de cellules myéloïdes immatures [❖] dans le sang et la moelle osseuse. Si la chimiothérapie permet le plus souvent une rémission complète, certaines cellules initiatrices de leucémie (CIL), déjà présentes lors du diagnostic, persistent durant le traitement et entraînent des rechutes. L'équipe de **Michel Aurrand-Lions**, au Centre de recherche en cancérologie de Marseille, vient de montrer que l'expression de la protéine JAM-C, impliquée dans l'adhésion et la différenciation des globules blancs via l'activation des enzymes de la famille Src, est un marqueur de la présence de CIL. Ces travaux permettent donc d'une part d'utiliser JAM-C pour quantifier les cellules initiatrices de leucémie lors du diagnostic, et évaluer ainsi le risque de rechute, et d'autre part d'imaginer de futurs traitements ciblant JAM-C ou les protéines Src. **A. F.**



© Inserm/Elisabeth Camer-Bordé

↑ Prolifération de cellules tumorales (gros noyau, rouge) dans le sang

❖ **Cellules myéloïdes immatures.** Cellules progénitrices à l'origine de la majorité des cellules sanguines, excepté les lymphocytes

Michel Aurrand-Lions : unité 1068 Inserm/CNRS/Institut Paoli-Calmettes/Aix-Marseille Université

M. de Grandis *et al.* *Cancer Res*, 28 septembre 2017 ; doi : 10.1158/0008-5472.CAN-17-1223

EN BREF

Neuroleptiques

Le curcuma contre les effets indésirables

Les neuroleptiques de seconde génération, tel le risperdal prescrit contre la schizophrénie, perturbent le métabolisme et peuvent provoquer prise de poids, résistance à l'insuline et diabète de type 2. **Patrick Duriez**, à Lille, a testé chez des souris l'influence du curcuma sur ces effets indésirables. Les résultats sont encourageants car des doses nutritionnelles de l'épice contrent en partie les troubles métaboliques. Des études devraient être conduites pour tester cette capacité chez l'Homme. **J. C.**

Patrick Duriez : unité 1171 Inserm/Université Lille 2 Droit et Santé/CHRU Lille, Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

F. Auger *et al.* *Metab Brain Dis.*, 16 octobre 2017 ; doi : 10.1007/s11011-017-0133-y

AVC

Hippocampe et démence

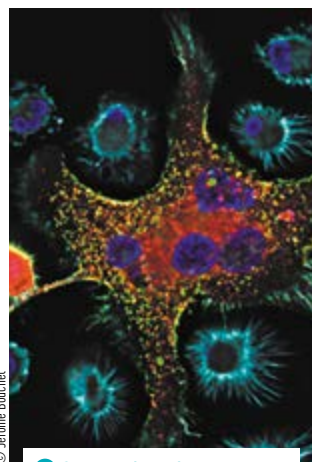
Après un AVC, les patients présentent des risques élevés de développer une démence. Mais comment prédire sa survenue ? En combinant des études chez le rat et l'Homme, **Michèle Bastide**, à Lille, a mis en évidence qu'elle était liée à une déformation, plus qu'une atrophie, de l'hippocampe, ainsi qu'à une atrophie d'une zone située en dessous, le cortex enthorinal. En lien avec les biomarqueurs déjà identifiés, ces résultats constituent de nouveaux outils de prédiction précoce. **J. C.**

Michèle Bastide : unité 1171 Inserm/Université Lille 2 Droit et Santé/CHRU Lille, Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

C. Delattre *et al.* *Transl. Stroke. Res.*, 16 octobre 2017 ; doi : 10.1007/s12975-017-0576-9

VIH/SIDA

De cellule à cellule



© Jérôme Bouchet

↑ Cellule géante à plusieurs noyaux issue de la fusion entre lymphocytes T et macrophages

Les cellules de l'immunité, telles que les macrophages [❖], les lymphocytes et les cellules dendritiques [❖], constituent des cibles du

VIH, lequel les utilise pour infecter l'organisme-hôte et détourner la réponse immunitaire à son avantage. Mais certains mécanismes, comme le mode de dissémination virale entre lymphocytes T [❖] infectés et macrophages, restaient méconnus. Les travaux de **Lucie Bracq** au sein de l'équipe de **Serge Benichou**, à l'Institut Cochin, à Paris, viennent de révéler que la voie de diffusion du VIH la plus efficace consistait en un transfert de cellule à cellule via un processus de fusion en deux étapes. La première est une fusion entre le lymphocyte T infecté et le macrophage : le VIH reconnaît les récepteurs CD4 et CCR5 portés à sa surface par le macrophage. Puis la fusion s'étend aux macro-

❖ **Macrophage.** Cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers

❖ **Cellules dendritiques.** Cellules présentatrices d'antigènes responsables du déclenchement d'une réponse immunitaire adaptative

❖ **Lymphocytes T.** Type de globules blancs impliqués dans la réponse immunitaire

Lucie Bracq, Serge Benichou : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, équipe Virus et trafic intracellulaire

L. Bracq *et al.* *J. Virol.*, 4 octobre 2017 ; doi : 10.1128/JVI.01237-17

phages environnants afin de former une cellule géante à plusieurs noyaux, qui devient une véritable usine de production du virus. L'identification de ce mécanisme apporte un éclairage nouveau dans la compréhension de la dissémination virale et dans la constitution des réservoirs viraux dans les macrophages. **A. F.**

GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS

Un portrait des Malgaches moins flou



© Gail Johnson/Fotolia

Quelles sont exactement les origines de la population de Madagascar ? La question taraude les chercheurs depuis plusieurs décennies. Une large étude co-animée par Thierry Letellier et Denis Pierron, à Toulouse, vient d'y répondre via des arguments génétiques. Passionnant !

Située à seulement 400 kilomètres à l'est de l'Afrique, l'île de Madagascar a pourtant une histoire de peuplement bien différente de celle de ce continent. Jusque-là, des études linguistiques, ethnographiques et archéologiques avaient mis en évidence une ascendance à la fois africaine et asiatique des Malgaches. Cependant, il n'existait pas de consensus concernant la période, le lieu et les circonstances dans lesquelles ces deux mondes s'étaient rencontrés. Nous en savons désormais plus ! Et

ce, grâce à une étude lancée il y a 10 ans par le consortium international MAGE (Madagascar, anthropologie, génétique et ethno-linguistique), animé par **Thierry Letellier** et **Denis Pierron**, tous deux respectivement chargés de recherche Inserm et CNRS au laboratoire Anthropologie moléculaire et imagerie de synthèse, à Toulouse.

Les chercheurs ont collecté et analysé l'ADN des mitochondries – les usines énergétiques des cellules –, hérité de la mère, et l'ADN niché dans le noyau des cellules, légué par les deux parents, de plus de 2 700 Malgaches vivant dans 257 villages de l'île. Puis ils ont calculé les pourcentages de gènes d'origine africaine et asiatique, en fonction des régions de Madagascar. En effet, pour chaque gène d'un individu, il existe des séquences spécifiques (ou polymorphismes), différentes en fonction des régions du monde. Ce qui permet de connaître l'origine du gène.

Les résultats montrent que tous les Malgaches possèdent bien des gènes de deux origines principales : bantoue (d'Afrique subsaharienne) et austronésienne (de Bornéo, en Asie du Sud-Est). Ce mélange aurait eu lieu très récemment, il y a 500 à 1 000 ans. Et ce, à Madagascar même : les populations asiatique et africaine ne se seraient donc pas rencontrées avant d'arriver sur l'île.

Mais, point important, ce mélange s'est fait dans des proportions différentes selon les régions. « *Les Malgaches des hauts plateaux, au centre de l'île, présentent un pourcentage de gènes d'origine asiatique un peu plus important que celui de la population du reste de l'île, environ 50 % au lieu de 30 %. Alors que certains habitants des côtes, au nord, possèdent plus de 70 % de gènes d'origine africaine* », précise Thierry Letellier.

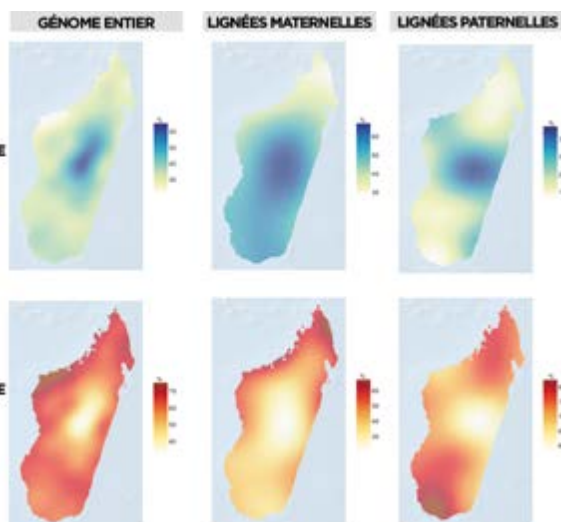
Cette diversité génétique actuelle ne résulterait pas de l'apport de nouveaux gènes par des vagues migratoires d'origines différentes, mais d'un clivage de la population malgache il y a 100 à 500 ans, donc après ou pendant le mélange Afrique-Asie. Un clivage qui peut être dû à des facteurs environnementaux (géographie, climat...), culturels (regroupement en fonction de pratiques ou d'un langage similaires...) ou politiques (formation de groupes ou d'ethnies, luttes pour les terres...).

« *Ce dernier résultat est très important pour l'étude de la diversité génétique des populations humaines en générale. Il montre que quelques siècles sont suffisants pour produire une structure génétique stable dans une population donnée* », souligne Thierry Letellier. Les chercheurs espèrent ainsi mener des travaux similaires en France. « *Mieux connaître la diversité génétique française pourrait aider à mieux adapter les traitements aux patients en fonction de leurs spécificités génétiques et permettre ainsi le développement d'une médecine personnalisée plus efficace, notamment dans le domaine des pathologies métaboliques* », explique Thierry Letellier.

Kheira Bettayeb

Thierry Letellier, Denis Pierron : UMR 5288 CNRS/ Université Toulouse III-Paul Sabatier, Université Paris Descartes

D. Pierron et al. *PNAS*, 15 juin 2017 ; doi : 10.1073/pnas.1704906114



➡ Tous les Malgaches possèdent des gènes d'origine asiatique (en bleu) et africaine (en rouge), mais dans des proportions différentes selon les régions, reflet des clivages survenus après l'arrivée des populations africaines et asiatiques.

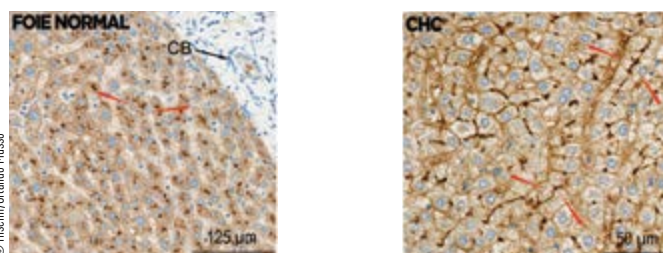
CANCER DU FOIE

Vers un meilleur diagnostic

Parmi les cancers, les carcinomes hépatocellulaires (CHC) sont la troisième cause de mortalité. Actuellement, le choix des stratégies thérapeutiques s'appuie sur le nombre, la taille des tumeurs, l'invasion des vaisseaux sanguins et l'état général du patient. Cependant, l'hétérogénéité des CHC est telle que l'agressivité de deux tumeurs de taille égale peut être complètement différente. Comment mieux la prédire ? En se fondant sur une classification moléculaire. Les dernières avancées en génomique ont déjà permis d'identifier deux groupes : les tumeurs prolifératives et non prolifératives. Ces dernières sont les plus différenciées, c'est-à-dire qu'elles conservent certaines caractéristiques des cellules dont elles sont issues. En analysant les données issues de 1568 CHC, **Orlando Musso** et son équipe rennaise sont allés plus loin : ils ont montré que ces tumeurs différenciées préservent la zonation métabolique du foie normal. En effet, en conditions physiologiques, les hépatocytes ne sont pas tous réellement identiques : ceux qui sont proches des veines portes (périportaux) assurent la synthèse du glycogène – la forme de stockage du glucose –, tandis que ceux proches des veines centrales interviennent dans d'autres fonctions. Ainsi, les CHC qui conservent les caractéristiques des hépatocytes périportaux ont un meilleur pronostic que l'ensemble des autres CHC. De plus, l'expression particulière de 8 gènes permet de les identifier. Ces résultats devraient permettre de mieux adapter la prise en charge des patients, dans un contexte où l'incidence de ces cancers a déjà doublé en 20 ans et devrait encore augmenter. **J. C.**

Orlando Musso : unité 1241 Inserm/Université de Rennes 1, Nutrition, métabolismes et cancers

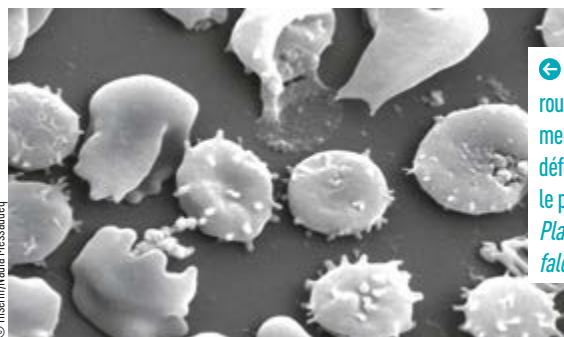
R. Désert et al. *Hepatology*, novembre 2017 ; doi : 10.1002/hep.29254



↑ La vanine-1 est un des marqueurs de CHC de type périportal. Elle est repérée par un signal marron dans les canalicules biliaires (CB, flèches rouges) du foie normal et des CHC bien différenciés.

Paludisme

Des mécanismes communs à Alzheimer et Parkinson



© Inserm/Maria Messadieq

La forme la plus meurtrière du paludisme, le neuropaludisme, est-elle génétiquement déterminée ? Quels sont les gènes dont l'expression est dérégulée par cette atteinte cérébrale ? Pour répondre à cette question, **Sandrine Marquet** et son équipe marseillaise ont comparé le profil génétique d'un groupe d'enfants du Mali atteints de paludisme, avec ou sans complication cérébrale, à partir d'échantillons sanguins. La réponse immunitaire, que l'infection par le parasite à l'origine du paludisme provoque, a déjà été bien étudiée mais les résultats n'expliquent pas le développement du neuropaludisme chez certains patients. Pour cette raison, les chercheurs se sont focalisés sur des gènes connus pour être impliqués dans d'autres troubles neurologiques. Ils ont découvert des différences

notables pour l'expression de 436 séquences génétiques. En particulier, 8 d'entre elles semblent impliquées dans des processus nocifs d'aggrégation de protéines fréquemment observés dans d'autres pathologies telles que la maladie d'Alzheimer. Ces résultats apportent un nouvel éclairage sur le neuropaludisme : ils démontrent des mécanismes pathologiques en commun avec d'autres maladies cérébrales, un angle qui, jusqu'à présent, a peu été étudié. Une recherche plus poussée dans cette perspective pourrait donner lieu à de nouveaux traitements ainsi qu'à de meilleures techniques de diagnostic. **G.M.**

Sandrine Marquet : unité 906 Inserm/Aix-Marseille Université, Génétique et immunologie des maladies parasitaires

S. Cabantous et al. *The Journal of Infectious Diseases*, 26 juillet 2017 ; doi : 10.1093/infdis/jix359



Orthorexie

Manger sain... à s'en rendre malade, c'est ce à quoi fait référence l'orthorexie, du grec « manger droit ». Le terme a été inventé à la fin des années 1990 par un médecin américain, Steven Bratman, pour décrire une obsession ou une fixation pathologique autour

de la nourriture saine. Calqué sur le terme « anorexie », qui est répertoriée dans le DSM-5 (*Manuel diagnostique des troubles mentaux*), l'orthorexie peine pourtant à trouver sa classification. Si certains y voient une phobie, d'autres, tel **Pierre Déchelotte**, chef du service de nutrition au CHU de Rouen et directeur de l'unité

Inserm Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau, la classe parmi les troubles du comportement alimentaire atypiques. Où qu'on la situe, l'orthorexie peut conduire à des déficiences nutritives et à un certain isolement social. **J. C.**

Pierre Déchelotte : unité 1073 Inserm/Université de Rouen – CHU Rouen

BRONCHIOLITE

Au cœur
des usines virales

La bronchiolite est une infection bien connue de l'appareil respiratoire qui touche surtout les enfants de moins de deux ans. Les mécanismes qu'utilise le virus responsable de cette infection pour se multiplier étaient en revanche bien moins compris. Une équipe de l'Inserm vient de faire un premier pas vers leur élucidation.

Chaque année pendant la période hivernale, la bronchiolite est la première cause d'hospitalisation dans les services de pédiatrie. Cette infection respiratoire aiguë des bronchioles – les petites ramifications des voies respiratoires, dans le prolongement des bronches – touche en effet près de 30 % des enfants de moins de deux ans. Mais pas seulement eux. Si l'infection est généralement asymptomatique chez les adultes, elle tue autant que la grippe parmi les plus de 65 ans. Le responsable ? Le virus respiratoire syncytial (VRS). Lorsqu'il infecte une cellule, il a pour particularité de former en quelques heures de petits grains qui mesurent un à quelques micromètres de diamètre. Leur rôle est longtemps resté mystérieux mais les travaux de **Marie-Anne Rameix-Welti** et **Vincent Rinceval** de l'unité Inserm Infection et inflammation chronique, dans les Yvelines, l'éclairent d'un jour nouveau. « Au cours des 15 à 20 dernières années, des études ont suggéré que ces grains avaient un rôle très important », souligne Marie-Anne Rameix-Welti. Ils seraient le siège de

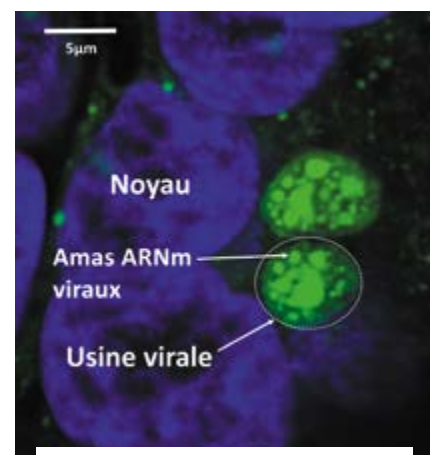


© Africa studio/istolia

la synthèse de deux types d'ARN viraux. D'une part, les ARN "génomiques", qui contiennent la totalité des gènes du virus. Et d'autre part, les ARN messagers (ARNm), produits à partir des ARN génomiques, qui correspondent chacun à un seul gène et permettent la production d'une protéine virale, telle que l'une de celles qui forment la capsid¹ des nouveaux virus. » D'où le nom d'usine virale donné à ces petits grains. À l'aide d'un marquage spécifique qui a permis d'observer la présence d'ARN viraux nouvellement produits au sein de ces usines virales, l'équipe a confirmé ces hypothèses. Surtout, elle a aussi remarqué que l'ensemble de ces ARN n'était pas réparti de manière homogène dans ces structures mais se concentrait en « boutons » 10 à 100 fois plus petits. Grâce à l'utilisation de sondes fluorescentes qui permettent de différencier les deux types d'ARN, les chercheurs ont remarqué que ces boutons, ou sous-unités, jouent le rôle de centre de triage. En effet, les ARNm s'y accumulent, « probablement pour ne pas gêner la synthèse des ARN génomiques, qui sont quant à eux soigneusement retenus en dehors de ces sous-unités », explique la chercheuse. Plus étonnant encore, ces boutons adoptent un comportement semi-liquide. En visualisant leurs mouvements au sein de cellules vivantes à l'aide de la vidéomicroscopie, les chercheurs ont remarqué que ces sphères étaient mobiles, fusionnaient avec leurs voisines, grossissaient... exactement comme le font des gouttelettes de vinaigre dans de l'huile. Puis, d'un coup elles disparaissaient, répandant leur contenu dans le cytoplasme. Là où justement les ARNm ainsi libérés

pouvaient être traduits en nouvelles protéines virales qui s'assemblent alors pour former de nouveaux virus prêts à infecter d'autres cellules. « C'est la première fois que l'on arrive à entrer dans l'intimité des usines virales et surtout à y observer une organisation fonctionnelle avec la mise en évidence de ces sous-unités et de leur rôle ! », se réjouit Marie-Anne Rameix-Welti. Si on parvient à mieux comprendre comment elles s'organisent, nous pourrions envisager de les perturber et ainsi de tuer le virus. » Des résultats d'autant plus prometteurs que, lorsqu'ils infectent une cellule, d'autres virus tels que celui de la rage ou d'Ebola induisent également la formation de grains qui pourraient bien présenter la même organisation.

Oriane Dioux



© Vincent Rinceval

➔ Dans une cellule cancéreuse du larynx, les ARNm du VRS se concentrent en certains points de l'usine virale.

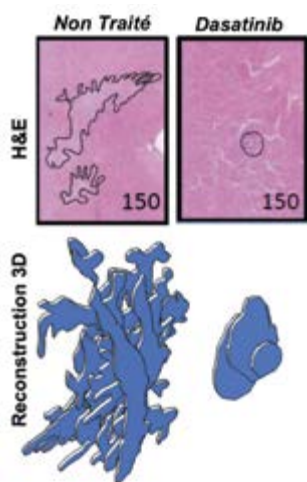
¹**Capsid.** Capsule qui enveloppe le matériel génétique des virus

Marie-Anne Rameix-Welti, Vincent Rinceval : unité 1173 Inserm/Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, équipe Physiopathologie et diagnostic des infections microbiennes

✎ V. Rinceval et al. *Nature Communications*, 15 septembre 2017 ; doi : 10.1038/s41467-017-00655-9

GLIOBLASTOME

Carton rouge pour le CD90



© Inserm/Tony Avril

Image et reconstruction 3D des tumeurs de glioblastome exprimant CD90 implantées dans des cerveaux de souris. À gauche, la tumeur non traitée, à droite la tumeur traitée avec dasatinib, de taille réduite.

Le glioblastome est une des tumeurs cérébrales les plus meurtrières. L'importante capacité de dissémination des cellules tumorales dans le reste du cerveau conduit fréquemment à une réduction de l'efficacité de la chirurgie et de la radiothérapie. **Tony Avril** dans l'équipe rennaise d'**Éric Chevet** s'est intéressé au rôle de CD90, une molécule présente à la surface des cellules tumorales et aux nombreuses fonctions encore méconnues. En s'appuyant sur des données in vitro et provenant de patients, les chercheurs ont découvert que la présence de CD90 est associée à une forme très

invasive de glioblastome. CD90 transmet des signaux d'agressivité, notamment par l'intermédiaire d'une autre molécule, la kinase SRC. En bloquant SRC dans un modèle de souris avec le dasatinib, un médicament déjà utilisé pour certaines leucémies, l'équipe a réussi à réduire la migration des cellules de glioblastome. Sur la base de ces résultats, un essai clinique national sera initié pour tester l'efficacité du dasatinib sur des personnes atteintes de glioblastome et pour lesquelles la chirurgie et la radiothérapie ne seraient pas une option thérapeutique. **G. M.**

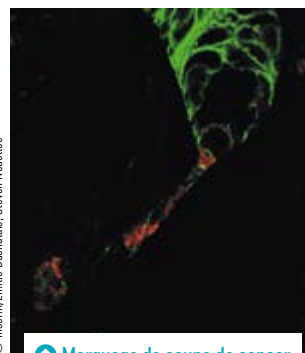
Tony Avril, Éric Chevet : unité 1242 Inserm/Université de Rennes 1 – CHU Rennes, Chimie, oncogénèse, stress et signalisation, équipe PROSAC

T. Avril et al. *Clin Cancer Res*, 22 septembre 2017 ; doi : 10.1158/1078-0432.CCR-17-1549

Cancer colorectal

Les neurones de l'intestin entrent en jeu

Alors que le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde, le rôle de certains éléments de son microenvironnement dans sa croissance et sa dissémination a été largement étudié. C'est le cas des cellules endothéliales, qui composent les vaisseaux sanguins, ou des cellules immunitaires : leur implication dans le développement de ce cancer est clairement établie. **Émilie Duchalais, Michel Neunlist** et **Laurianne Van Landeghem**, à Nantes, se sont, eux, intéressés aux neurones du système nerveux digestifs, ou entériques. Grâce à des expériences in vitro et ex vivo, ils ont ainsi montré que les cellules tumorales colorectales adhèrent et migrent le long des neurones du système digestif. Surtout, ils ont mis en évidence que deux molécules exprimées à la surface des neurones, N-Cadhérine et L1CAM, étaient impliquées dans l'adhésion et la migration des cellules cancéreuses. Elles pourraient donc constituer de nouvelles cibles thérapeutiques pour empêcher la propagation du cancer et la formation de métastases. **J. C.**



© Inserm/Émilie Duchalais, Steven Nedelec

Marquage de coupe de cancer colorectal humain où on peut distinguer les cellules tumorales (vert) flirtant étroitement avec les neurones entériques (rouge)

Émilie Duchalais, Michel Neunlist, Laurianne Van Landeghem : unité 1235 Inserm/Université de Nantes, Système nerveux entérique dans les pathologies de l'intestin et du cerveau

É. Duchalais et al. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 14 octobre 2017 ; doi : 10.1016/j.jcmgh.2017.10.002

Cancers

Plus de gènes pour mieux prédire

Malgré une amélioration des thérapies ciblées, il est difficile, en raison de l'hétérogénéité des tumeurs et des patients, de prévoir avec précision la réponse aux traitements. Aujourd'hui, ces prédictions se fondent sur des marqueurs génétiques spécifiques des cellules tumorales, utilisés individuellement. Cependant, le profil génétique global de la tumeur peut également aider à la sélection d'un traitement efficace grâce à une méthode computationnelle comme celle de l'équipe de **Pedro Ballester**, à Marseille. Marqueur monogénique ou profil multigénique, quel est le meilleur modèle de prédiction ? C'est la question que se sont posée les chercheurs. Dans ce but, ils ont comparé l'exactitude des prévisions pour 127 molécules thérapeutiques sur une large base de cellules tumorales. Leurs résultats montrent que, pour la moitié de ces médicaments, le profil multigénique est plus précis que son alternative. Plus encore, pour 118 d'entre eux, cette méthode informatique est capable de détecter une plus grande proportion de cellules sensibles, qui auraient été autrement prédites résistantes. À la vue de ces résultats, l'équipe invite ses homologues à inclure cette nouvelle méthodologie dans leur analyse de routine. **G. M.**

Pedro Ballester : unité 1068 Inserm/CNRS/Institut Paoli-Calmettes/Aix-Marseille Université

S. Naulaerts et al. *Oncotarget*, 15 septembre 2017 ; doi : 10.18632/oncotarget.20923

VIEILLISSEMENT

Définir la fragilité pour mieux prévenir la dépendance

Avec l'allongement de l'espérance de vie et l'avancée en âge de la génération du baby-boom, le vieillissement de la population française progresse. Un défi pour la société et le corps médical, qui pousse à trouver les outils de prévention adéquats afin de retarder au maximum la perte d'autonomie.

En 2015, après une progression quasiment constante en près d'un demi-siècle, l'espérance de vie à la naissance en France a exceptionnellement chuté. Par rapport à l'année précédente, elle a environ perdu cinq mois chez les femmes, pour atteindre 85 ans, et quatre mois chez les hommes, qui pouvaient désormais espérer vivre 78,9 ans. Si l'espérance de vie a déjà été marquée par quelques rares baisses, celle-ci reste inédite par son ampleur. En cause : « un épisode grippal de l'hiver 2014-2015, a priori peu dangereux, qui a provoqué une forte mortalité chez les plus de 85 ans, particulièrement fragiles et désormais plus nombreux », avance Jean-Marie Robine, démographe au laboratoire Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives (MMDN), à Montpellier. Preuve encore que l'évolution de l'espérance de vie est aujourd'hui fortement dépendante de la mortalité à un âge avancé.

Des facteurs environnementaux méconnus

Cet événement met surtout en lumière l'équilibre fragile dans lequel se trouvent les plus âgés, qui cumulent plusieurs ma-

ladies et dont l'état de santé peut subitement basculer. Il suffit d'un élément déclencheur, une chute par exemple, ou d'une succession de plusieurs facteurs, comme une grippe, un épisode de pollution, une vague de froid ou un régime alimentaire inadapté, pour que l'équilibre soit rompu. « Pour autant, l'influence des facteurs environnementaux, longtemps négligée, reste mal connue, constate Jean-Marie Robine. Des études sont encore nécessaires pour

les caractériser et comprendre comment s'opère un basculement chez ces personnes âgées, qui paraissaient jusque-là robustes. Alors que les décès se concentrent de plus en plus à des âges élevés, il reste difficile de savoir de quoi meurent les plus de 85 ans. » Pour tenir compte de l'état de fragilité lié à l'âge, l'espérance de vie sans incapacité (EVI) apparaît comme un indicateur de santé plus pertinent que l'espérance de vie depuis la naissance. Contrairement à cette dernière, l'EVI évolue peu. En 2015, elle est de 64,4 ans pour les femmes, contre 62,6 ans pour les hommes, avec un écart entre les sexes qui tend à se réduire. « Si à la naissance les femmes peuvent s'attendre à vivre 6 ans de plus que les hommes, l'EVI indique que ce sont des années avec des limitations fonctionnelles, souligne Claudine Berr, épidémiologiste et directrice de recherche Inserm à Montpellier. Il ne s'agit plus de considérer les personnes en fonction de

« Il ne s'agit plus de considérer les personnes en fonction de leur âge chronologique, mais plutôt selon leur état de santé »



Jean-Marie Robine : unité 988 Inserm/CNRS/EHESS/Université Paris Descartes, Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société (Cermes 3) ; unité 1198 Inserm/EPHE/Université de Montpellier, MMDN

Claudine Berr : unité 1061 Inserm/Université de Montpellier, Neuropsychiatrie : recherche épidémiologique et clinique

↳ C. Berr et al. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30 octobre 2009 ; doi : 10.1159/000253483

↳ C. Feart et al. *Alzheimer's and Dementia*, 9 mai 2017 ; doi : 10.1016/j.jalz.2017.03.003

leur âge chronologique, mais plutôt selon leur état de santé, l'objectif étant d'aller vers davantage de prévention, ce qui va nécessairement de pair avec l'évolution de notre système de santé, trop longtemps axé sur la prise en charge des pathologies aiguës. »

Le changement d'approche est d'autant plus justifié que se profile l'arrivée dans le grand âge de la génération du baby-boom, qui devrait s'accompagner d'une hausse rapide du nombre de personnes dépassant les 90 ans. « Pour appréhender au mieux le vieillissement de la population, dans un concept plus global de fragilité, il est nécessaire d'agir sur les facteurs de risque liés à l'apparition d'une dépendance », ajoute Claudine Berr. Encore faut-il les caractériser. À partir des données de l'étude des Trois Cités[❧], qui a rassemblé 9 294 individus âgés de 65 ans et plus, la chercheuse et ses collègues ont pu confirmer l'influence de la nutrition et les effets bénéfiques des activités intellectuelles ou physiques sur l'apparition de maladies neurodégénératives.

La fragilité, un indicateur majeur

Pour évaluer l'état de santé au cours du vieillissement, le concept de fragilité apparaît, dès lors, comme un indicateur primordial. Depuis peu, il fait l'objet de nombreuses recherches. « Le niveau de fragilité permet de prédire le déclin fonctionnel à moyen terme. Une personne est dite fragile si elle réunit au moins trois critères, parmi les suivants : fatigue, amaigrissement involontaire, bas niveau d'activité physique, lenteur de la marche et faiblesse musculaire, énonce Marie Herr, du laboratoire Vieillesse et maladies chroniques (VIMA) à Versailles. Un état de



⬆ La gestion des médicaments est un enjeu central de prévention.

© B-Art/Alamy

pré-fragilité est défini pour un ou deux critères observés. » Ses travaux sur la population âgée ont permis de montrer que l'état de fragilité avant basculement vers la dépendance est finalement assez court. « À 70 ans, l'espérance de vie dans l'état de fragilité est, en moyenne, de 3 ans chez les femmes et 1 an chez les hommes. La période de pré-fragilité est, elle, plus longue, de 6 à 7 ans en moyenne, avec déjà des possibilités d'intervention. » D'autant qu'il est plus efficace de prévenir la perte d'autonomie pendant cette phase. « Il s'agit de repérer les personnes qui présentent des critères de fragilité et d'agir au plus tôt avec des mesures qui visent à améliorer la nutrition, l'activité physique ou le recours aux médicaments, plus fréquent dans cette population. »

« Le niveau de fragilité permet de prédire le déclin fonctionnel à moyen terme »

Dans ce contexte, le rôle du médecin généraliste reste essentiel. Et, parmi ses actions de prévention, la gestion des médicaments apparaît justement comme un enjeu central, en raison notamment des effets néfastes liés à un mauvais usage, ou encore au cumul des effets secondaires et aux interactions entre les nombreux médicaments pris quotidiennement. « Avec l'âge, les patients ont de multiples prescriptions pour traiter leurs maladies. Au médecin de rester vigilant et de faire le tri dans l'ordonnance pour éviter de les fragiliser davantage », estime Hélène Carrier, médecin généraliste et chef de clinique de l'université d'Aix-Marseille, qui s'est penchée sur la prise en charge de la multimorbidité[❧] par les généralistes, dans le cadre d'un doctorat en santé publique. Mais, la déprescription[❧], tout comme la démarche préventive portant sur l'entourage ou les habitudes de vie du patient, nécessitent du temps et de la disponibilité. Il en va de même pour la

coordination avec les autres professionnels de santé, qui apparaît plus que jamais indispensable. « En cas de multimorbidité, les médecins peuvent se sentir démunis, notamment en l'absence de recommandations claires et non contradictoires, estime Hélène Carrier. Nous avons besoin de réponses pour améliorer la prise en charge face au risque de fragilité et garantir au patient une autonomie et une bonne santé le plus longtemps possible. »

Vincent Richeux

❧ **Étude des Trois Cités.** Étude de cohorte prospective française, dont le but est d'évaluer le rôle des facteurs de risques cardiovasculaires et des maladies dans le développement de la démence chez les personnes âgées

❧ **Multimorbidité.** Coexistence de plusieurs maladies chroniques chez un même individu

❧ **Déprescription.** Désigne l'action de supprimer un traitement inutile, inapproprié ou dangereux ou le fait d'arrêter de façon volontariste une prescription

Marie Herr : unité 1168 Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris 11-Paris Sud, VIMA

Hélène Carrier : unité 912 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM)

⬆ M. Herr et al. *European Journal of Ageing*, 8 juillet 2017 ; doi : 10.1007/s10433-017-0438-z

⬆ Le rôle du médecin généraliste est essentiel dans le repérage des personnes qui présentent des critères de fragilité.



© Voisin/Phanie

Suicide

Quel suivi psychologique ?

Pourquoi moins de la moitié des patients entreprennent-ils un suivi psychologique, sans hospitalisation, après une tentative de suicide ? Et comment augmenter cette proportion ? C'est pour répondre à cette question que **Jean-François Costemale-Lacoste**, au sein de l'unité parisienne Santé mentale et santé publique, a analysé les paramètres qui entrent en compte dans cette prise d'initiative chez 107 patients – non préalablement suivis – accueillis dans plusieurs hôpitaux. Parmi ces critères : âge, situation familiale, antécédents psychiatriques... C'est pourtant un élément indirectement lié au patient qui est ressorti de cette étude : son engagement – quand l'équipe des urgences lui prend un rendez-vous avec un spécialiste, et ce, avant qu'il ne quitte le service hospitalier – s'est révélé avoir un effet positif sur le futur suivi du traitement ambulatoire. Un résultat précieux qui met clairement en avant la nécessité d'un accompagnement du patient par le personnel soignant lors de son séjour à l'hôpital. **A. R.**

Jean-François Costemale-Lacoste : unité Inserm 1178/Université Paris-Sud 11/Université Paris Descartes

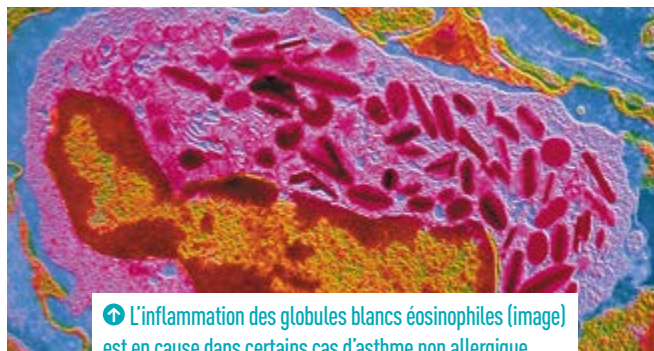
J.-F. Costemale-Lacoste et al. *Psychiatry Res*, 25 septembre 2017 ; doi : 10.1016/j.psychres.2017.09.062



© Photographie au/foctolia

ASTHME NON ALLERGIQUE

L'omalizumab aussi efficace



↑ L'inflammation des globules blancs éosinophiles (image) est en cause dans certains cas d'asthme non allergique.

© CNRS/SPT/Phanie

L'asthme est souvent considéré comme associé aux allergies. Pourtant, bien que certaines de ses formes soient en effet liées à l'atopie – une prédisposition aux allergies – il existe des formes sévères d'asthmes non allergiques. Certaines sont dites éosinophiliques, en rapport avec l'inflammation des cellules du système immunitaire appelées éosinophiles, et sont généralement très rares chez l'enfant. **Mélisande Bourgoïn-Heck**, dans l'unité parisienne Inserm 1136, a suivi pendant plusieurs mois 7 enfants atteints par ce type d'asthme, traités par omalizumab, un anticorps qui

cible les immunoglobulines E, responsables de l'inflammation. Ce traitement, qui n'avait jamais été évalué dans ce contexte car plutôt utilisé dans les cas d'asthmes d'origine allergique, s'est révélé efficace pour 5 de ces enfants. De plus, les enfants présentant une tumeur bénigne inflammatoire du nez et un taux élevé d'immunoglobulines E dans le sérum ont semblé mieux y répondre. De premières observations qui devront s'étendre à une plus large cohorte pour mieux cerner cette forme pédiatrique très rare d'asthme non allergique. **A. R.**

Mélisande Bourgoïn-Heck : unité 1136 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, équipe EPAR

M. Bourgoïn-Heck et al. *Pediatr Allergy Immunol.*, 5 octobre 2017 ; doi : 10.1111/pai.12813

6234

C'est le nombre de personnes qui ont participé à GrippeNet.fr, le projet de surveillance et de recherche sur la grippe pour la saison 2016-2017. Mise en place

durant l'hiver 2011-2012 par le réseau Sentinelles et Santé publique France, l'étude participative est ouverte à toute personne résidant en France métropolitaine. Les données épidémiologiques recueillies (âge, symptômes présentés, statut vaccinal...) permettent de connaître en temps réel la proportion de participants présentant un syndrome grippal en France, et d'étudier la façon dont la maladie se propage. Ces données sont fondamen-

tales pour mesurer l'impact de l'épidémie de grippe en termes de morbidité et de mortalité. Ainsi, lors de la saison 2016-2017, la proportion de syndrome grippal rapportée par les participants était similaire à celle des saisons 2013-2014 et 2015-2016, et légèrement inférieure à celle des saisons 2012-2013 et 2014-2015. Cette année, la surveillance en ligne sera lancée fin novembre : chacun pourra, de façon volontaire, anonyme et béné-

vole, renseigner la présence ou l'absence de symptômes. À vos clics ! **J.C.**

grippenet.fr
Devenez acteur de la surveillance de la grippe

www.grippenet.fr

●● **Réseau Sentinelles.** Système de surveillance national composé de médecins généralistes bénévoles, qui constitue de grandes bases de données sur plusieurs maladies à des fins de veille sanitaire et de recherche. Il est coordonné par l'Inserm et l'université Pierre-et-Marie-Curie.

Endométriose colorectale

La chirurgie pour restaurer l'infertilité

L'endomètre est le tissu qui tapisse l'intérieur de l'utérus. Lorsqu'il migre de façon pathologique à l'extérieur de l'organe, on parle d'endométriose. Une situation source de douleurs pelviennes et d'infertilité. Parmi les différentes localisations, celle au niveau colorectal est la plus sévère. De plus, elle est alors souvent associée à d'autres lésions et il n'est

pas évident de savoir, pour restaurer la fertilité, s'il vaut mieux avoir recours directement à des techniques de procréation médicalement assistée ou commencer par une excision chirurgicale des nodules créés. En suivant 110 femmes souffrant d'endométriose colorectale, l'équipe de **Marcos Ballester**, du service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital

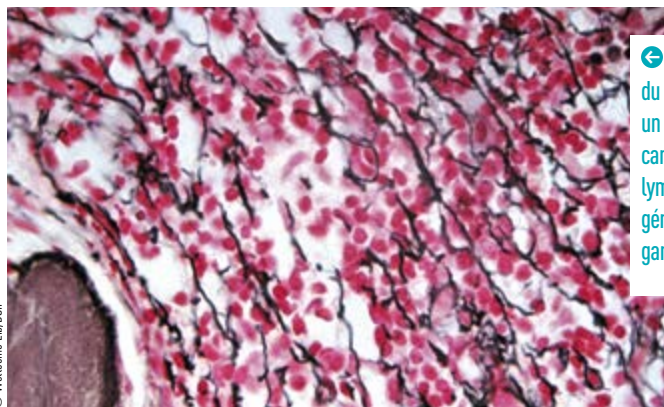
Tenon à Paris, a montré qu'une opération préalable à une prise en charge en assistance médicale à la procréation offre de très bons résultats pour les patientes infertiles. **J. C.**

Marcos Ballester : unité 938 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche Saint-Antoine

✉ S. Bendifallah *et al. Fertil. Steril.*, 12 août 2017 ; doi : 10.1016/j.fertnstert.2017.07.002

LYMPHOME DU MANTEAU

Essais cliniques à revoir



Le lymphome du manteau est un type rare de cancer du système lymphatique, situé en général au niveau des ganglions.

Le lymphome du manteau tire son nom de la localisation des lymphocytes B à partir desquels il se développe : une zone extérieure précise d'un ganglion, appelée manteau. Rare, ce cancer est associé à un mauvais pronostic. Alors que les avancées thérapeutiques ont permis d'améliorer la survie des patients enrôlés dans des essais cliniques, leur impact sur les patients qui n'en font pas partie n'est pas clair. **Alix Augustin** et **Marc Maynadié**, directeur du registre des hématopathies malignes de Côte-d'Or, à Dijon, ont donc comparé la situation de 312 patients de 6 registres des cancers et celle de 372 patients inclus dans deux essais cliniques. Résultat : le taux de survie à 4 ans est bien meilleur dans les essais cliniques (79,9 %) qu'en dehors (60,3 %). Pour le chercheur, ces différences sont à mettre sur le compte de la non-représentativité des malades inclus dans les essais, qui établissent des critères d'inclusion spécifiques pour créer une population homogène d'étude. Pour que les essais cliniques améliorent la survie de tous, le défi est donc de les concevoir de façon à ce qu'ils reflètent plus la réalité. **J. C.**

Alix Augustin, Marc Maynadié : unité 1231 Inserm/Université de Bourgogne, Institut national supérieur des sciences agronomiques, de l'alimentation et de l'environnement – CHU Dijon, Lipides, nutrition, cancer, équipe SAPHIR

✉ A. Augustin *et al. J Cancer Res Clin Oncol.*, 11 octobre 2017 ; doi : 10.1007/s00432-017-2529-9

EN BREF

Tumeur cérébrale pédiatrique

Les insecticides accusés

Une nouvelle étude, dirigée par **Jacqueline Clavel**, associe utilisation domestique de pesticides par la mère durant la grossesse à un risque accru pour l'enfant de développer une tumeur cérébrale, un des cancers au plus mauvais taux de survie. Fondés sur l'analyse de deux études cas-témoin, ESCALE et ESTELLE, les résultats pointent notamment les insecticides, et ne montrent pas de différence selon le statut rural ou urbain de la mère. D'autres études épidémiologiques sont nécessaires pour confirmer ces découvertes, et explorer la relation dose-effet. **J. C.**

Jacqueline Clavel : unité 1153 Inserm/Université Paris 7-Denis Diderot/Université Paris 13-Paris Nord/Université Paris Descartes/Inra, CRESS

✉ N. Vidart d'Egurbide Bagazgoitia *et al. Int J Cancer*, 26 septembre 2017 ; doi : 10.1002/ijc.31073

Périnatalité

Enquête 2016

Les enquêtes nationales périnatales, réalisées à intervalle régulier, permettent de décrire la santé périnatale, les pratiques médicales et les facteurs de risque. La dernière fait l'objet d'un rapport publié par l'Inserm et la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques en octobre dernier. Les premiers résultats font état d'un âge maternel élevé (35 ans ou plus) et d'une augmentation du surpoids en France métropolitaine. En outre, l'enquête comporte un volet sur l'organisation des soins des 517 maternités de France. Des données sur lesquelles la rédaction de *Science&Santé* ne manquera pas de revenir. **M.-C. F.**

Rapport complet de l'enquête disponible sur :

www.epope-inserm.fr/enquete-nationale-perinatale-2016-premiers-resultats-952

MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

Des pansements pour nos cartilages

Des chercheurs ont mis au point un implant qui, appliqué comme un pansement, permet de régénérer les cartilages en cas de lésions importantes ou d'arthrose débutante. Une innovation testée chez l'animal et en attente de financements pour mener des essais cliniques chez l'Homme.

Vous connaissiez déjà les pansements pour les plaies du quotidien : préparez-vous à découvrir bientôt les pansements pour... cartilages !

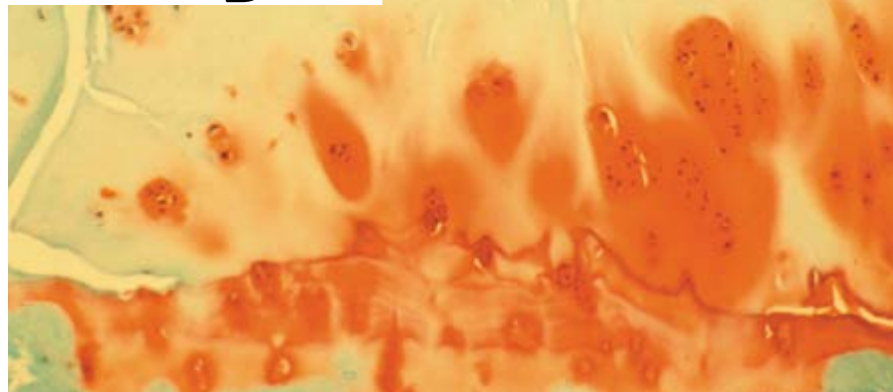
Afin de régénérer ce tissu conjonctif, souple et souvent élastique, qui recouvre nos articulations et permet aux os de bouger et de glisser les uns par rapport aux autres, une équipe de chercheurs strasbourgeois a en effet mis au point une technique innovante d'implant ostéoarticulaire, capable de reconstituer une articulation endommagée et dont l'application peut être comparée à celle des pansements. En France, l'arthrose touche 9 à 10 millions de personnes, soit 17 % de la population. Décrite comme une destruction du cartilage qui affecte toutes les structures de l'articulation, dont la membrane synoviale qui tapisse son intérieur et l'os, elle fait partie des dix maladies les plus invalidantes des pays développés. L'arthrose a longtemps été considérée comme une fatalité liée au vieillissement. Des recherches récentes ont cependant permis de décrire les mécanismes de sa mise en place, offrant l'espoir de nouvelles opportunités de traitement. « Pour de nombreux patients, les solutions thérapeutiques ne sont pas toujours satisfaisantes aujourd'hui, regrette Nadia Jessel, directrice de l'équipe Nanomédecine régénérative ostéoarticulaire et dentaire au sein

de l'unité d'immuno-rhumatologie moléculaire, à Strasbourg. *L'implant que nous avons développé se destine à deux cas en particulier, d'une part les grandes lésions du cartilage et d'autre part les arthroses débutantes.* »

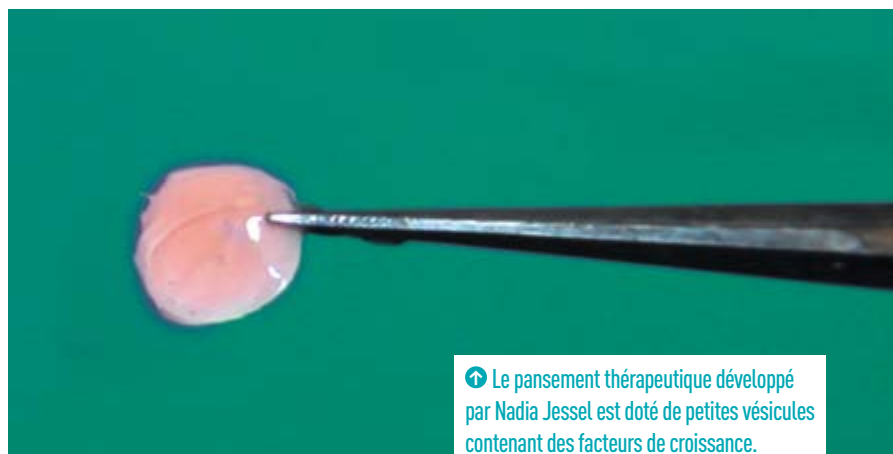
De la réparation à la régénération

Les grandes lésions cartilagineuses correspondent à la rupture d'une zone du cartilage, consécutive à un accident ou à des chocs répétés, par exemple lors d'exercices physiques sur sol dur. Les arthroses naissantes, elles, sont plus discrètes : elles se caractérisent par de toutes petites fis-

sures apparaissant dans le cartilage, invisibles à l'œil nu mais permettant malgré tout l'infiltration dans l'articulation de liquide synovial, produit par la membrane du même nom, ce qui entraîne l'apparition d'œdèmes à l'origine de douleurs. Non traités, ces premiers symptômes vont s'amplifier et concourir à l'installation d'une dégradation générale de l'articulation, difficile à traiter et synonyme de douleurs persistantes. « Aujourd'hui, en dehors de la pose de prothèses, on se contente en réalité de réparer provisoirement le cartilage des articulations et d'alléger les douleurs, explique Nadia Jessel. Les traitements consistent surtout



© Inserm/Dr. Dragoslaw Mitrovic



Le pansement thérapeutique développé par Nadia Jessel est doté de petites vésicules contenant des facteurs de croissance.

© Nadia Jessel/Inserm Strasbourg

à injecter des anti-inflammatoires ainsi que de l'acide hyaluronique pour améliorer la viscosité de l'articulation. Des cellules souches peuvent être aussi utilisées, notamment parce qu'elles sécrètent des molécules capables de contrôler l'inflammation. » Avec les pansements développés par la chercheuse et son équipe, la réponse thérapeutique passe un nouveau cap. « Nous ne sommes plus seulement dans la réparation, mais réellement dans la régénération du cartilage articulaire », précise la spécialiste.

De vrais pansements...

Mais au fait, à quoi ressemblent ces pansements articulaires ? Ils sont composés de deux couches. La première, qui fait office de support (l'équivalent du textile adhésif de nos pansements classiques), est une membrane composée de nanofibres de polymères et dotée de petites vésicules contenant des facteurs de croissance en quantités similaires à celles trouvées dans les chondrocytes, les cellules de nos cartilages. La seconde est une couche d'hydrogel chargée d'acide hyaluronique et de cellules souches mésenchymateuses, bâtisseuses en devenir du cartilage : provenant de la moelle osseuse du patient lui-même, ce sont ces cellules qui, en se différenciant en chondrocytes, vont régénérer l'articulation.

... qui s'appliquent comme tels !

« Une originalité de notre implant est qu'il ne contient pas du tout de collagène, ce qui était le cas jusqu'à aujourd'hui dans de nombreuses solutions thérapeutiques destinées aux cartilages, explique Nadia Jessel. Son utilisation s'est en effet révélée être un point faible : d'origine animale, il cause des inflammations au niveau des articulations, ce qui va à l'encontre de nos objectifs, qui sont au contraire de les limiter. Nous avons donc remplacé ce composé par des polymères de polycaprolactone, un composé déjà utilisé dans plusieurs applications médicales, notamment en ingénierie tissulaire, par exemple dans le fil des points de suture. » Détail intéressant : sous l'effet du pH au niveau de l'articulation et du temps, ces polymères se biodégradent et la matrice se résorbe une fois le cartilage régénéré. En outre, si les scientifiques parlent de « pansement », c'est parce que



Le pansement est généralement posé sous anesthésie générale, via arthroscopie (ici de genou).

© Euphane/Fotolia

leur implant s'applique réellement de la même façon : le support de polymère et de cellules souches est posé soit sur la zone endommagée dans le cas de lésions cartilagineuses, soit sur l'intégralité du cartilage dans un contexte d'arthrose débutante – le cartilage se trouvant alors totalement enrobé par le pansement. La pose se pratique généralement sous anesthésie générale et via arthroscopie, laquelle consiste à pratiquer de très petites incisions pour d'une part observer l'articulation grâce à un arthroscope composé d'une caméra et d'une source de lumière, et d'autre part introduire les instruments nécessaires à l'intervention, ainsi que le pansement destiné au cartilage.

Les scientifiques entrevoient un avenir prometteur pour leur « pansement à cartilage » : en plus des articulations du genou et de l'épaule, celui-ci pourrait être utilisé pour l'articulation temporo-mandibulaire, liée à la mâchoire. Assez

« Une originalité de notre implant est qu'il ne contient pas de collagène, responsable d'inflammations au niveau des articulations »

handicapantes, des lésions de celle-ci peuvent conduire à des douleurs, des bruits articulaires mais surtout à une baisse de l'amplitude de l'ouverture de la bouche.

Enfin, l'équipe de chercheurs a d'ores et déjà mené des essais concernant des lésions cartilagineuses chez le petit animal, la souris et le rat, ainsi que chez le grand animal, la brebis et la chèvre, des modèles très adaptés à l'étude comparée des cartilages avec l'Homme. « En ce qui concerne l'arthrose débutante, nous venons de déposer une demande de financement européen, en partenariat avec des collègues espagnols

et britanniques. L'objectif est de tester notre implant chez la chèvre, mais aussi de lancer un essai chez l'Homme avec une petite cohorte de 10 patients », décrit Nadia Jessel. Réponse attendue pour début 2018.

Alice Bomboy



CANADA

CANCER DE LA PROSTATE

Son agressivité inscrite
dans les mitochondries

La plupart des études génétiques portant sur le cancer de la prostate se concentrent sur les mutations de l'ADN nucléaire. Mais que se passe-t-il au niveau du génome mitochondrial, le matériel génétique contenu dans les structures cellulaires productrices d'énergie ? Pour répondre à cette question,

l'équipe de Paul Boutros de l'Institut de recherche sur le cancer de l'Ontario, à Toronto, a séquencé l'ADN mitochondrial des tissus tumoraux de 384 patients. Tout d'abord, ils ont observé que les patients les plus jeunes ont moins de mutations génétiques que les patients plus âgés. Ensuite, ils ont

constaté que certaines de ces modifications surviennent de manière récurrente dans des régions spécifiques du génome de la mitochondrie et sont associées à la forme agressive de la maladie. Désormais, les chercheurs espèrent utiliser ces connaissances pour mieux adapter le protocole de



Mitochondries (image en 3D)

© WireMan/Fotolia

traitement thérapeutique dont bénéficiera le patient.

J. F. Hopkins et al. *Nature Communications*, 22 septembre 2017 ; doi : 10.1038/s41467-017-00377-y



ALLEMAGNE

EFFET NOCEBO

Quand valeur
rime avec douleur

L'effet nocebo est retrouvé chez les personnes qui ressentent des effets indésirables suite à la prise d'un médicament sans substance active. Récemment, l'équipe de Christian Büchel de la faculté de médecine d'Hambourg-Eppendorf a testé l'influence

Les régions impliquées dans les fonctions cognitives supérieures sont couplées à celles liées au traitement de la douleur.

du prix d'un médicament sur cet effet chez 49 patients atteints d'eczéma. Elle a observé que plus la pommade est supposée onéreuse, plus le risque d'effets indésirables est grand. L'activité de ces patients, suivie par imagerie cérébrale fonctionnelle, révèle que certaines zones du cerveau dédiées aux fonctions cognitives supérieures, comme la notion de valeur, sont étroitement liées à celles impliquées dans la transmission de la douleur. Des résultats à prendre en compte dans l'élaboration des protocoles et l'analyse des essais cliniques.

A. Tinnermann et al. *Science*, 6 octobre 2017 ; doi : 10.1126/science.aan1221



ROYAUME-UNI

FIÈVRE TYPHOÏDE

Efficacité prouvée
pour le vaccin conjugué

Chaque année, 200 000 personnes dans le monde meurent de la fièvre typhoïde. Pour faire reculer cette maladie touchant les pays en voie de développement, un essai clinique, sur 103 volontaires âgés de 18 à 60 ans sans antécédents de vaccination contre la typhoïde, vient d'être mené pendant un an. Il montre notamment que le vaccin conjugué Vi-TT permet d'atteindre une immunisation sûre et bien tolérée. Pour arriver à ces résultats, Andrew Pollard, du Centre de recherche biomédicale d'Oxford, et ses collègues ont divisé les participants en trois groupes en fonction du type de vaccin inoculé : le Vi-TT, le vaccin polysaccharidique Vi-PS et, enfin, le groupe contrôle. Après avoir ingéré une dose de *Salmonella typhi*, la bactérie à l'origine de la maladie, seul un tiers des groupes Vi-TT et Vi-PS ont développé une fièvre typhoïde contre les trois quarts dans le groupe contrôle. Autre observation : le taux de séroconversion, correspondant à une multiplication par un facteur 4 de la quantité d'anticorps anti-*Salmonella typhi* au cours des 28 jours suivant la vaccination, était de 100 % dans le groupe Vi-TT et de 89 % dans le groupe Vi-PS. Avant le lancement d'une campagne de vaccination à grande échelle sur les adultes et les enfants, les chercheurs devront conforter ces résultats sur un groupe de volontaires plus grand.



© Oxford Vaccine Group/University of Oxford

Une participante à l'essai reçoit une dose de l'agent infectieux de la typhoïde à l'Oxford Vaccine Group.

Vaccin conjugué. Vaccin contenant les antigènes de l'agent infectieux et une protéine porteuse de ces antigènes pour accentuer la réponse immunitaire
Vaccin polysaccharidique. Vaccin contenant les polysaccharides, des glucides complexes, de la capsule entourant la bactérie

C. Jin et al. *Lancet*, 28 septembre 2017 ; doi : 10.1016/S0140-6736(17)32149-9



ÉTATS-UNIS

OBÉSITÉ

Le bypass
gastrique
à l'épreuve
du temps

En suivant pendant 12 ans plus de 1 100 patients atteints d'obésité sévère, l'équipe de Steven Hunt de l'Intermountain Live Well Center de Salt Lake City a montré que le pontage gastrique permettait d'atteindre une perte de poids significative sur le long terme comparativement aux patients ne bénéficiant pas de cette chirurgie de court-circuitage d'une partie de l'estomac et de l'intestin. Une étude qui met fin aux doutes concernant la perte durable de poids qu'entraîne cette opération.

T. D. Adams et al. *N Engl J Med*, 21 septembre 2017 ; doi : 10.1056/NEJMoa1700459

RÉPLICATION DE L'ADN

Un désordre organisé

La réplication de l'ADN est primordiale à la vie d'un organisme : à chaque fois qu'une cellule se divise, une copie de l'ADN doit être réalisée auparavant. Pourtant, ce processus recèle encore des secrets. Une équipe encadrée par Stephen Kowalczykowski, de l'université de Californie à Davis, vient de lever le voile sur l'un d'entre eux, aussi spectaculaire que surprenant : la réplication de l'ADN est bien moins organisée que nous le croyions. Après qu'une enzyme - l'hélicase - a commencé à séparer les deux brins d'ADN, chacun

est pris en charge par une autre enzyme qui permet d'en réaliser une copie, les polymérase. L'une suit le sens de l'hélicase (synthèse continue), tandis que l'autre travaille à contresens en synthétisant de petits fragments ensuite recousus (synthèse discontinue). Jusque-là, nous pensions que les polymérase étaient coordonnées. Or, les chercheurs ont montré qu'elles travaillent indépendamment et de façon aléatoire : l'une peut accélérer son activité, ou la ralentir, voire faire des pauses, et l'autre comblera ainsi son retard. Cependant,

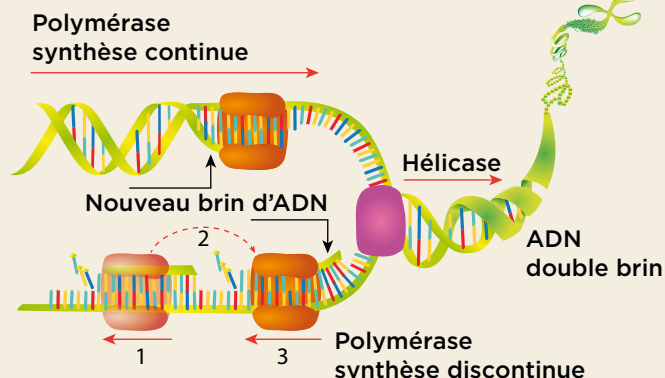
quand la synthèse continue prend du retard sur l'hélicase, celle-ci ralentit son activité. Grâce à ces

mécanismes, la réplication est réalisée sans erreur.

J. E. Graham *et al. Cell*, 15 juin 2017 ;
doi : 10.1016/j.cell.2017.05.041



RÉPLICATION DE L'ADN



© Inserm/Frédérique Kaulikoff



LE POINT AVEC



Olivier Hyrien

directeur de l'équipe Réplication
des chromosomes eucaryotes
à l'Institut de biologie de l'École
normale supérieure

Science&Santé : En quoi est-ce important de savoir que la réplication de l'ADN est un processus aléatoire ?

Olivier Hyrien : La question de savoir si un processus est stochastique (soumis aux lois du hasard) ou déterministe (organisé) se pose souvent en biologie. Si nous considérons le résultat final, la réplication de l'ADN

apparaît totalement déterministe. Ils s'agit donc de comprendre comment ce processus apparemment déterministe émerge du comportement aléatoire des réactions biochimiques qui le composent. Le résultat important démontré ici est que l'apparente coordination de la synthèse des deux brins d'ADN ne fait appel à aucune relation de couplage des deux polymérase et ne repose effectivement que sur leur comportement aléatoire et individuel. Le hasard fait bien les choses.

S&S : Et pourquoi est-ce important de connaître la coordination de ce processus ?

O. H. : La réplication de l'ADN est à la base du fonctionnement des êtres vivants. Tout dérèglement peut affecter la survie des cellules ou perturber la stabilité du génome. Ces dernières années, nous avons compris que les erreurs de réplication étaient un des mécanismes les plus fréquents de formation de lésions précancéreuses et cancéreuses. Par ailleurs, nombre de médicaments antiviraux, antibactériens ou anticancéreux agissent en perturbant le processus réplcatif.

S&S : Vos travaux portent d'ailleurs aussi sur la coordination de la réplication...

O. H. : Nous l'étudions à l'échelle du chromosome. La réplication de ces structures

composées d'ADN démarre en de très nombreux points, appelés origines, à partir desquels elle se propage dans les deux directions. Nous essayons là aussi de discerner à quel point ce processus est organisé ou stochastique, en déterminant son comportement moyen (position et moment d'allumage des origines, vitesse de progression...) et l'écart du comportement de chromosomes individuels à cette moyenne.

S&S : Comment se fait-il que la réplication fasse si peu d'erreur, malgré cette « désorganisation » ?

O. H. : Il existe de très nombreux mécanismes de surveillance qui minimisent l'apparition d'erreurs ou qui les corrigent quand elles se produisent. Ces travaux en illustrent un : quand la synthèse continue ralentit par hasard, l'hélicase ne tarde pas à ralentir aussi. Il y a donc un mécanisme qui rend cette dernière dépendante du comportement aléatoire des polymérase, ce qui contraste avec leur indépendance réciproque.

Propos recueillis par Bruno Scala

Olivier Hyrien : unité 1024 Inserm/CNRS/ENS, Institut de biologie de l'École normale supérieure (IBENS)

Depuis 20 ans, Déborah Bourc'his se fascine pour les mécanismes épigénétiques qui affectent l'ADN des mammifères, notamment lors de la reproduction. Grâce aux découvertes qu'elle a réalisées, la chercheuse vient de recevoir le prix Liliane-Bettencourt pour les sciences du vivant.

DÉBORAH BOURC'HIS

Pasionaria de l'épigénétique

Enfant, Déborah Bourc'his avait une conception bien particulière de la biologie : dans les forêts de Touraine, elle cherchait des silex taillés par des hommes de Cro-Magnon. D'autres jours, elle cueillait fleurs et autres plantes, puis les classait consciencieusement dans des herbiers. « *J'aimais réaliser des collections avec ce je trouvais dans la nature* », se souvient-elle. Quatre décennies plus tard, cette passion ne l'a pas quittée : dans son laboratoire de l'institut Curie, à Paris, elle se fascine pour la collection des dizaines de milliers de gènes contenus dans l'ADN des mammifères. « *Je pensais devenir médecin, explique la scientifique. Mais j'ai été très attirée par la génétique au lycée. C'étaient des exemples simples, mais la gymnastique de l'esprit nécessaire pour approcher ce domaine, et cette idée de transmission, d'hérédité, m'ont fascinée.* » Son père, professeur de français, et sa mère, cadre à l'hôpital, l'encouragent. « *Je m'engageais dans une filière prestigieuse, tout le monde était ravi.* »

Sur les bancs de la fac, aux débuts des années 1990, la jeune femme voit naître une petite révolution. Au milieu des termes

habituellement utilisés pour parler de génétique (l'ADN, les gènes, la réplication), une nouvelle notion apparaît : la méthylation – soit le fait que l'ADN puisse subir des modifications biochimiques naturelles, via l'ajout de groupements méthyle. L'activité des gènes peut en être modifiée, sans que la séquence de l'ADN change. Cette méthylation peut aussi être transmise lors des divisions cellulaires, voire aux générations suivantes. Bientôt, cette révolution s'appellera l'épigénétique. « *Nous n'y comprenions pas grand-chose mécaniquement mais il était clair que tout ce que nous savions jusque-là sur la transmission des caractères devait intégrer ces nouvelles connaissances. J'ai immédiatement su que je voulais travailler sur la méthylation de l'ADN* », se rappelle Déborah Bourc'his. Peu de laboratoires s'intéressent alors à ce sujet. En 1996, la jeune chercheuse rejoint celui d'Evani Viegas-Péguignot, à l'hôpital Necker à Paris, pour réaliser une thèse sur le syndrome ICF, une maladie génétique rare liée à un défaut constitutif de méthylation et associant une immunodéficience, une instabilité chromosomique et des anomalies faciales. Là, elle identifie des mutations

responsables de la maladie dans l'enzyme de méthylation DNMT3B. En 2000, la « méthyleuse en herbe » s'envole pour les États-Unis. « *Vivre à New York était un rêve d'enfant. Mon grand-père était parti y travailler dans les années 1920 et j'ai toujours été émerveillée par ses histoires. Quand j'avais 5 ans, il m'a appris à siffler les taxis avec les doigts comme là-bas !* » rit-elle encore. À la prestigieuse université Columbia, au sein du département de génétique et de développement, elle découvre lors de son post-doctorat que les spermatozoïdes et les ovules ont besoin d'une stimulation spéciale pour acquérir la méthylation de leur ADN, via le cofacteur DNMT3L. « *Une expérience fabuleuse*, se souvient-elle. *J'y ai rencontré Timothy Bestor, mon mentor. Il y avait une émulation intense à travailler à ses côtés, à échanger autour des concepts qui émanaient de nos recherches. Nous sommes restés très proches.* »

En 2009, après avoir été recrutée comme chercheuse à l'Inserm, une opportunité tout aussi enthousiasmante s'ouvre. L'épigénétique est bouleversée par l'arrivée des technologies de cartographie à grande échelle. Celles-ci permettent d'analyser l'ensemble

des modifications épigénétiques de l'ADN du génome mais aussi des histones : autour desquelles s'enroule la molécule d'ADN. L'institut

Curie, avec le soutien du CNRS, de l'Inserm et de l'université Pierre-et-Marie-Curie, ouvre une nouvelle unité dédiée à la génétique et à la biologie du développement. « **Edith Heard**, qui dirige cette unité, m'a demandé de les rejoindre pour créer une des équipes, centrée sur les décisions épigénétiques et la reproduction des mammifères, explique la chercheuse. Nous n'étions que quatre chefs d'équipe et il a fallu tout faire, jusqu'au recrutement de nos futurs collègues ! C'est une opportunité formidable de construire une identité scientifique. Nous sommes aujourd'hui plus d'une centaine de personnes et dix équipes. » Celle de Deborah Bourc'his a récemment réalisé deux découvertes : la démonstration que la taille des individus à l'âge adulte est déterminée dès les premiers jours de développement par la méthylation indélébile d'une séquence d'ADN particulière, puis l'identification inattendue d'une nouvelle ADN méthyltransférase – une enzyme qui permet la méthylation –, baptisée DNMT3C et spécialisée dans la méthylation des spermatozoïdes et la fertilité mâle. Au total, la chercheuse aura donc décrypté trois des cinq méthyltransférases connues (DNMT3B, DNMT3L et DNMT3C).

Questionnée sur les dissensions qui animent le monde de l'épigénétique, elle se range volontiers du côté de ce qu'elle nomme « la police de l'épigénétique ». « On peut me trouver rigide, mais je pense qu'il faut que cette discipline avance dans un cadre bien défini : nous devons avant tout travailler à bien comprendre les mécanismes fondamentaux qui régissent l'épigénétique. Or beaucoup de chemin reste à faire. D'autres préfèrent déjà parler d'influence de l'environnement sur ces marques épigénétiques : cette dérive conduit selon moi à galvauder ce qu'est réellement l'épigénétique, soit un mécanisme avant tout normal du développement, et non pas quelque chose qui affectera forcément négativement la santé de l'individu », explique-t-elle.

Deborah Bourc'his a un avenir proche bien rempli : maman d'un jeune enfant, Merlin, elle vient de recevoir le prix Liliane-Bettencourt pour les sciences du vivant. Doté de 300 000 euros, il récom-

pense un chercheur de moins de 45 ans reconnu pour la qualité de ses publications, son statut de référent dans son domaine, un projet de recherche prometteur mais aussi des qualités humaines remarquées. Il va permettre à la scientifique d'assurer le salaire de post-doctorants mais aussi de s'engager dans des approches innovantes, rarement soutenues par les agences de financement. « Les bonnes nouvelles de cette envergure sont rares dans le monde de la recherche française. Je suis extrêmement fière et honorée d'avoir reçu ce prix, d'autant plus qu'il n'était pas revenu à une femme depuis 2009. L'inégalité de genre dans les positions de direction de la recherche est réelle. Les jeunes femmes ont besoin de modèles de réussite professionnelle conciliée à une vie familiale et sociale épanouie », conclut la chercheuse.

Alice Bomboy

• **Cofacteur.** Composé chimique nécessaire à l'activité biologique d'une protéine

• **Histones.** Protéines qui s'associent à l'ADN pour le compacter et former la chromatine

Deborah Bourc'his, Edith Heard : unité 934
Inserm/CNRS/Institut Curie/Université Pierre-et-Marie-Curie, Génétique et biologie du développement

DATES CLÉS

1996-2000. Doctorat à l'hôpital Necker à Paris

2000-2005. Post-doctorat à l'université Columbia à New York

2005-2009. Chargée de recherche Inserm à l'université Paris-Diderot à Paris

2009. Chef de l'équipe Décisions épigénétiques et reproduction chez les mammifères, unité Génétique et biologie du développement de l'institut Curie à Paris

2017. Prix Liliane-Bettencourt pour les sciences du vivant

En novembre, Axel Innis, chef de projet à l'Institut européen de chimie et biologie (IECB) de Bordeaux, recevra le prix Coups d'élan pour la recherche française décerné par la fondation Bettencourt-Schueller. Il se remémore comment il en est venu à s'intéresser aux ribosomes, des structures indispensables à nos cellules. Un intérêt qu'il partage désormais avec l'industrie pharmaceutique.

Mes recherches portent sur des structures cruciales pour la survie des êtres vivants : les ribosomes, ces grosses molécules qui fabriquent toutes les protéines des cellules.

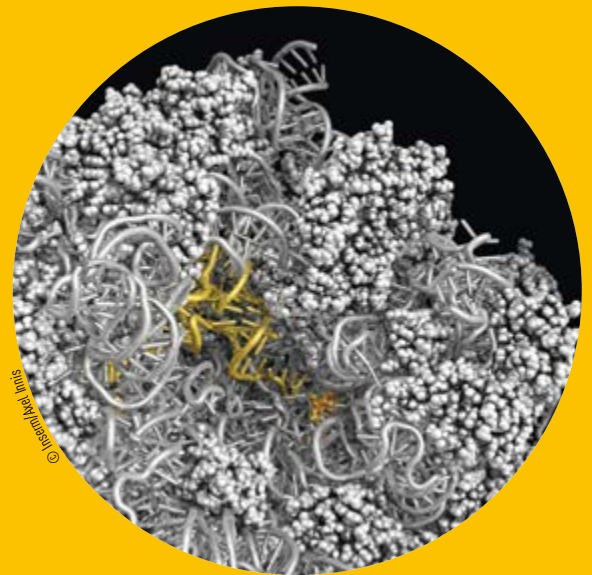
Mon but est de comprendre comment l'activité de ces machines cellulaires peut être bloquée par des bouts de protéines naissantes, appelés « peptides d'arrêt », et par des peptides antimicrobiens, des molécules fabriquées par le système immunitaire pour lutter contre les bactéries. J'ai commencé à avoir l'intuition de cette thématique de recherche un peu par hasard en 2006, lors de mon post-doctorat aux États-Unis, dans le laboratoire de Thomas Steitz, Prix Nobel de chimie en 2009. Alors, je travaillais sur un tout autre sujet : l'intégration des protéines dans la membrane des cellules. Pour comprendre ce phénomène, je devais bloquer la production des protéines au niveau des ribosomes. Or, en cherchant dans la littérature scientifique un moyen d'y parvenir, j'ai découvert que des substances pouvaient le faire naturellement : les fameux peptides d'arrêt ! Ces courtes chaînes d'acides aminés ont été mises en évidence dans les années 1980-1990. Mais à l'époque où j'ai appris leur existence, la manière dont elles parviennent à bloquer le ribosome demeurait un mystère. D'où l'idée d'explorer cette zone d'ombre. Mon premier article sur ce sujet, publié en 2009 dans *Science*, a par la suite suscité un grand intérêt chez les chercheurs du domaine. Le lien entre ribosome et peptides antimicrobiens a, quant à lui, émergé

« J'ai eu l'intuition de mon thème de recherche actuel alors que j'étais encore post-doctorant »



Axel Innis

unité 1212 Inserm/CNRS/
Université de Bordeaux.
Institut européen de chimie
et biologie



plus récemment, lors de travaux publiés en 2015. En étudiant l'un de ces derniers (PrAMPs pour *Proline-rich antimicrobial peptides*), nous avons démontré que, chez des bactéries visées, ils ciblent les mêmes régions du ribosome que les peptides d'arrêt et les antibiotiques. Cela a confirmé ce que je soupçonnais depuis que j'ai commencé à me pencher sur les peptides d'arrêt : il est possible de cibler des ribosomes avec ce type de peptides pour développer de nouveaux antibiotiques reposant sur les peptides d'arrêt, capables de contrer les bactéries insensibles aux médicaments actuels. Et notre recherche intéresse de près les laboratoires pharmaceutiques. Certains nous ont même déjà contactés.

Kheira Bettayeb

🔴 **Acide aminé.** Molécule de base apportée par l'alimentation et qui constitue les protéines de notre organisme

🔗 B. Seidelt *et al.* *Science*, 29 octobre 2009 ;
doi : 10.1126/science.1177662

🔗 A. C. Seefeldt *et al.* *Nature Structural & Molecular Biology*, 18 mai 2015 ;
doi : 10.1038/nsmb.303

LE CALCIUM, DÉCLENCHEUR DE LA MÉMOIRE ET D'UNE CARRIÈRE SCIENTIFIQUE

Après huit ans à l'étranger, Emmanuel Perisse revient en France pour étudier des facettes rarement explorées de la mémoire. Financée par le programme ATIP-Avenir de la fondation Bettencourt-Schueller, cette recherche n'aurait sans doute jamais vu le jour sans ses travaux de thèse sur le rôle du calcium dans la formation de la mémoire.

Après deux ans passés aux États-Unis, puis six en Angleterre pour réaliser son post-doctorat,

Emmanuel Perisse s'apprête à rejoindre, en février prochain, l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier. Là, il étudiera un processus de la mémoire encore très mystérieux, alors qu'il est crucial pour la survie des animaux : la comparaison d'expériences. À savoir, le mécanisme par lequel le cerveau peut évaluer si une expérience en cours est meilleure ou pire qu'une autre déjà vécue ; ce qui permet à l'individu de prendre la meilleure décision – comme consommer un aliment plutôt qu'un autre, ou éviter un danger plutôt qu'un autre. « *Le financement alloué par la fondation Bettencourt-Schueller et le programme ATIP-Avenir me donne l'opportunité de créer ma propre équipe de recherche dédiée à l'identification et à l'étude, chez la mouche, des circuits neuronaux impliqués dans ce processus de comparaison d'expériences* », précise le neuroscientifique de 37 ans. Il doit ce début de carrière très prometteur à ses travaux de thèse, menés entre 2006 et 2009 au Centre

Emmanuel Perisse

unité 1191 Inserm/
CNRS/Université de Montpellier.
Institut de génomique
fonctionnelle

de recherches sur la cognition animale de Toulouse, dirigé par **Martin Giurfa**. « *Réalisés chez l'abeille, ces travaux ont démontré pour la première fois, de façon directe, que le calcium est indispensable pour déclencher les processus moléculaires et physiologiques nécessaires à la formation de la mémoire à long terme. Laquelle permet de se rappeler des souvenirs datant de plusieurs heures jusqu'à plusieurs années ; par opposition à la mémoire à court terme, qui permet de ne retenir et réutiliser des informations que pendant quelques minutes* », décrit le neurobiologiste.

Publiés en 2009 dans la revue *BMC Biology* et commentés dans la revue *Nature*, ces premiers travaux ont été récompensés, en 2010, par un prix de l'académie des Sciences de Toulouse et le prix jeune chercheur de la fondation Bettencourt-Schueller. « *Ces prix m'ont aidé à finaliser mes recherches à l'étranger, souligne Emmanuel Perisse. Ils ont donc été cruciaux pour la suite de ma carrière.* » Carrière dont il s'apprête à écrire un nouveau chapitre en créant son groupe de recherche à l'université de Montpellier en février 2018.

Kheira Bettayeb

Martin Giurfa : UMR 5169 CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier, Centre de recherches sur la cognition animale

E. Perisse et al. *BMC Biology*, 16 juin 2009 ;
doi : 10.1186/1741-7007-7-30





GRAND ANGLE

SEXE**ET GENRE**

Mieux soigner les femmes et les hommes

Dossier réalisé par
**Françoise
Dupuy Maury**

Il n'y a pas si longtemps, les barboteuses des bébés filles étaient systématiquement roses, celles des garçons, bleues. Eh bien en santé, ce stéréotype reste d'actualité. Par exemple, les maladies cardiovasculaires sont auréolées de bleu, l'ostéoporose est quasi 100 % rose ! Bilan : diagnostic, prise en charge, traitements sont conçus pour une moitié de l'humanité, sans tenir compte de l'autre. Or, femmes et hommes sont différents tant au niveau biologique que dans leurs représentations sociales et culturelles, leurs modes de vie ; ces deux aspects, respectivement « sexe » et « genre », interagissent en permanence. Rien de surprenant donc à ce que les maladies s'expriment différemment et qu'il faille tenir compte de cette variabilité pour soigner l'ensemble de la population. Une évidence qui peine pourtant à trouver un écho chez les chercheurs et les médecins. C'est pourquoi, dans le cadre de ses Journées recherche et santé (JRS), l'Inserm organise un colloque international sur le thème « Sexe et genre dans les recherches en santé : une articulation innovante », le 23 novembre à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris. L'objectif : mieux soigner les femmes et les hommes.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des femmes en Europe et dans les pays industrialisés. Elles tuent sept fois plus que le cancer du sein, indique **Claire Mounier-Véhier**, cardiologue au CHRU de Lille et présidente de la Fédération française de cardiologie (FFC). Pourtant, elles sont perçues comme des pathologies de l'homme. » Inversement, « l'ostéoporose reste, dans l'esprit des gens, une maladie de la femme ménopausée, alors qu'elle touche également les hommes et souvent de manière plus sévère », complète **Karine Briot**, rhumatologue à l'hôpital Cochin à Paris. De fait, la prise en charge et le traitement des femmes pour le cœur, et des hommes pour l'ostéoporose, pâtissent de ces « étiquettes ». Ces deux exemples illustrent les inégalités qui existent aujourd'hui face à la maladie ; « des inégalités dues à la non-prise en compte de l'articulation entre, d'une part, des différences biologiques entre les sexes et, d'autre part, des représentations sociales et culturelles, des modes de vie, etc. associés aux genres féminin et masculin, explique **Catherine Vidal**, co-responsable avec **Jennifer Merchant** du groupe de travail Genre et recherche en santé au sein du Comité d'éthique de l'Inserm. Pour améliorer la santé des femmes et des hommes, il faut donc tenir compte de ces deux aspects, qui sont intriqués. »

Sexe et genre, de quoi parle-t-on ? Le terme « sexe » renvoie au déterminisme biologique, lié notamment à l'existence des chromosomes sexuels X et Y dans notre génome. Chez les êtres humains, toutes les cellules des femmes possèdent deux chromosomes X, tandis que celles des hommes possèdent un chromosome X, hérité de la mère, et un chromosome Y, hérité du père. Le concept de « genre » désigne quant à lui les processus de construction sociale et culturelle des identités féminine et masculine.

Pour **Claudine Junien**, généticienne à l'Inra de Jouy-en-Josas et membre de l'Académie nationale de médecine, « notre génome est stable, définitif et identique dans chacune de nos cellules. Pourtant, il ne s'exprime pas de la même façon dans le foie, le rein ou le cerveau, etc. et selon le contexte physiopathologique, le sexe ou l'âge. Cela se réfère à l'épigénétique. Alors que la génétique renvoie à la forme écrite des gènes, l'épigénétique renvoie, elle, à leur lecture : un même gène pourra être lu différemment selon le tissu ou certaines circonstances. Ainsi, dans tous les tissus, 30 % à 40 % des gènes des hommes et des femmes s'expriment différemment. Cependant, si la distinction entre sexe et genre est nécessaire pour comprendre les maladies, elle devient impossible à faire quand on se penche sur ce qui existe concrètement car la réalité est un mélange des deux. Plus largement, les différences liées au sexe et celles liées au genre sont créées par l'intrication réciproque de

Les os, témoins privilégiés de l'intrication sexe et genre

Lors de l'étude de la nécropole d'un village d'Île-de-France du ^v^e siècle, **Évelyne Peyre**, bio-anthropologue au Muséum national d'histoire naturelle, a choisi la hauteur du menton pour identifier les hommes et les femmes. Or, cette mesure « biologique » n'a pas formé deux groupes, comme on aurait pu s'y attendre en se fondant sur la seule distinction de sexe, mais trois : deux avec des hauteurs extrêmes, très grandes et très petites, et un groupe avec des mesures médianes, le plus important en nombre. Sachant que l'état des os dépend de l'alimentation et de l'activité physique, et qu'à l'époque les femmes étaient au bas de l'échelle sociale, elle a pu expliquer l'origine des trois groupes. Les mentons les plus hauts appartenaient à des individus socialement privilégiés, en majorité des hommes, les plus petits aux individus défavorisés, essentiellement des femmes, le groupe médian regroupant les villageois, hommes et femmes, de classe « moyenne ». L'intrication des différences liées au sexe et au genre avait donc laissé ses marques sur ces os.

Évelyne Peyre : UMR 7206 CNRS/Muséum national d'histoire naturelle/Université Paris Diderot-Paris 7, Éco-anthropologie et ethnobiologie ; vice-présidente de l'Institut Émilie du Châtelet

Claire Mounier-Véhier : Institut Cœur Poumon, CHRU Lille, service de médecine vasculaire et hypertension artérielle

Karine Briot : unité 1153 Inserm/Inra/Université Paris Diderot-Paris 7/Université Paris 13-Paris Nord/Université Paris Descartes, Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS)

Catherine Vidal : Institut Pasteur ; Comité d'éthique de l'Inserm, co-responsable du groupe Genre et recherche en santé

Jennifer Merchant : Université Panthéon-Assas Paris II ; Comité d'éthique de l'Inserm, co-responsable du groupe Genre et recherche en santé

Claudine Junien : UMR 1198 Inra/EmvA, Biologie du développement et reproduction ; membre de l'Académie de médecine

A. Gabory et al. *PLoS One*, 5 novembre 2012 ;
doi : 10.1371/journal.pone.0047986

© CNRS/ISPU/Phanie

← Chromosomes d'un caryotype féminin (à gauche) et d'un caryotype masculin (à droite). Seule la paire de chromosomes sexuels diffère : XX chez la femme et XY chez l'homme.





↑ Campagne organisée en 2017 aux États-Unis par le bureau de la Santé des femmes de la FDA (Food and Drug Administration) visant à encourager la participation des femmes aux essais cliniques

« multiples forces biologiques et environnementales. Le biologique influence le social et le social influence le biologique. »

À l'heure où l'on parle de plus en plus de « médecine personnalisée », tenir compte entre autres éléments des différences entre femme et homme semble être une lapalissade, mais « encore trop peu de médecins et de chercheurs y sont sensibilisés », constate Catherine Vidal. Et même parmi ceux qui prennent en compte ces différences subsistent encore des dissensions sur la place du genre et du sexe dans l'équation.

À l'origine, une revendication féministe

« Cependant, les lignes bougent, surtout aux États-Unis et dans les pays du nord de l'Europe, mais aussi plus récemment en France », souligne la chercheuse. Un découpage géographique qui prend sa source dans l'histoire de la santé des femmes. « Dans les années 1970-1980, les mouve-

ments féministes américains revendiquent le droit à l'avortement et à la contraception, et critiquent le côté paternaliste et moralisateur des gynécologues vis-à-vis des femmes, explique Catherine Vidal. Cela a conduit à une réflexion plus large sur la place des femmes dans la recherche biomédicale et, notamment, le constat qu'elles étaient sous-représentées dans les essais cliniques. »

De fait, le modèle d'étude standard était l'homme, pour protéger les femmes enceintes et les fœtus des risques éventuels encourus lors des expériences, mais aussi parce que les cycles hormonaux de la femme laissaient supposer qu'elle était moins « stable » dans le temps que l'homme et donc plus difficile à évaluer. Un paradigme qui a conduit bien sûr à des discriminations, mais aussi à des aberrations. Ainsi, en 1990, une sénatrice américaine, Olympia Snowe, a dénoncé une étude sur les liens entre obésité et cancers du sein et de l'utérus... menée exclusivement sur des hommes.

« Cette revendication a conduit à une réflexion plus large sur la place des femmes dans la recherche biomédicale et au constat qu'elles étaient sous-représentées dans les essais cliniques »

Dans la foulée, la mobilisation des élues américaines a abouti à deux évolutions. En 1993, une loi, intitulée NIH Revitalization Act (NIH-RA), oblige les National Institutes of Health (NIH), principaux organismes américains chargés de la conduite et du soutien de la recherche médicale aux États-Unis, « à inclure les femmes et les

personnes issues des minorités dans les projets de recherche ; chaque projet devant être conçu et mené pour permettre d'analyser si les variables mesurées dans l'essai clinique les affectent spécifiquement, relate Catherine Vidal. D'autre part, la FDA (Food and Drug Administration) [équivalent américain de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM –, ndlr.] a publié des directives per-

mettant l'inclusion des femmes [dans les études cliniques, ndlr.] à condition qu'elles aient recours à la contraception. Il est aussi exigé des sociétés pharmaceutiques de soumettre des données aussi bien sur les femmes que sur les hommes en rapport avec leurs essais cliniques. » Enfin, depuis 2015, les NIH imposent que le sexe soit

⚡ **Essai clinique.** Étude visant à l'évaluation d'un traitement chez les êtres humains (malades ou volontaires sains)

CL Junien et al. *Médecine/Sciences*, 27 février 2012 ; doi : 10.1051/medsci/2012282017

M. Salle, C. Vidal. *Femmes et santé, encore une affaire d'hommes ?* Belin, septembre 2017

considéré comme une variable biologique, au même titre que l'âge par exemple, dans toutes les études chez l'être humain mais aussi chez l'animal.

Au niveau international, dès 1995, un département Genre et santé de la femme a vu le jour au sein de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). En Europe, au début des années 2000, la Suède, l'Allemagne, les Pays-Bas et l'Irlande se sont dotés de structures travaillant sur la médecine dite genrée. L'Union européenne a quant à elle intégré la dimension du genre, notamment en matière de santé, dans Horizon 2020, son programme de financement de la recherche et de l'innovation, lancé en 2014.

« Il n'est pas question de confondre "différences" et "inégalités" »

En France, le CNRS crée en 2001 la Mission pour la place des femmes, qui s'est attachée tout d'abord à promouvoir ces dernières dans les sciences. En 2013, le Comité d'éthique de l'Inserm se dote d'un groupe de travail

Genre et recherche en santé. La même année, « l'Agence nationale de santé publique [devenue Santé publique France, ndlr.] et la Haute Autorité de santé (HAS) s'engagent sur le principe à lutter contre les inégalités liées au genre », complète Catherine Vidal. Enfin, en 2015, les députées Catherine Coutelle et Catherine

Quéré rédigent un rapport et des recommandations sur la prévention, l'accès aux soins et la prise en charge des femmes, ainsi que sur la santé sexuelle et reproductive.

Si, aujourd'hui, l'accent est mis sur les femmes, c'est surtout parce que les recherches biomédicales ont longtemps porté essentiellement sur les hommes. D'où le retard accumulé. Cependant, « l'objectif de la santé genrée est d'apporter des bénéfices pour les

femmes et pour les hommes, tient à souligner Catherine Vidal. En outre, il n'est pas question de confondre "différences" et "inégalités". » Au contraire, c'est en étudiant les différences que les inégalités seront gommées. Or, en matière d'inégalités, les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose peuvent faire office de cas d'école.

Les maladies cardiovasculaires chez la femme

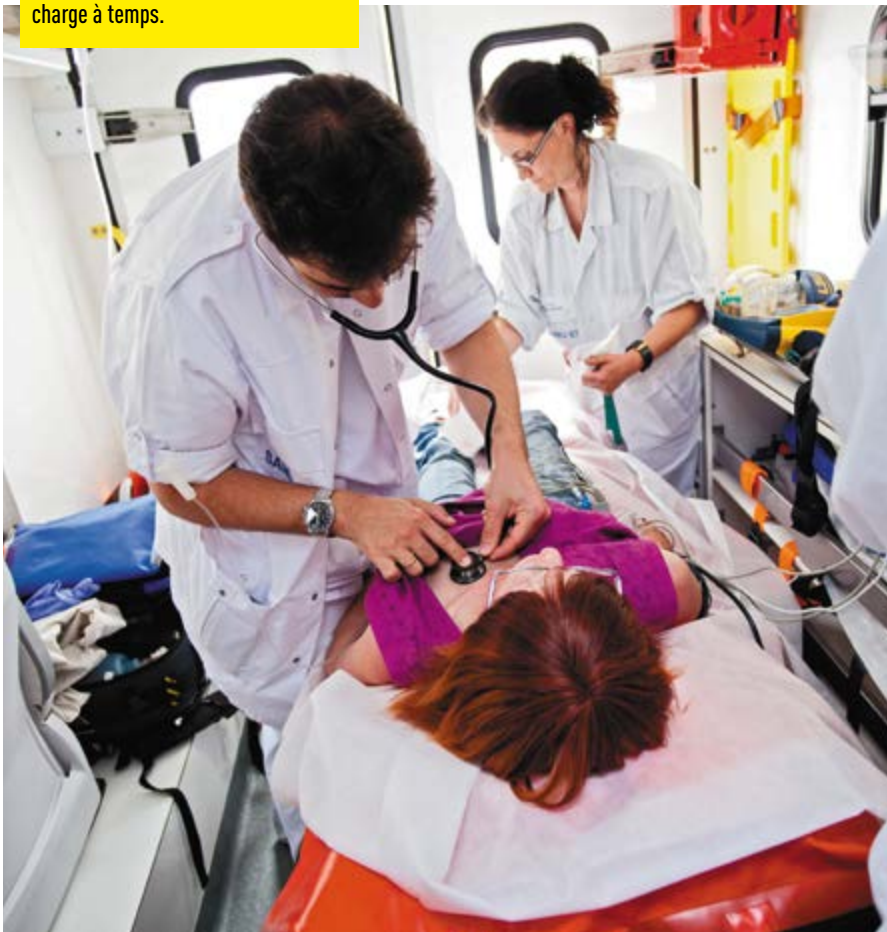
Concernant les maladies cardiovasculaires, « aujourd'hui, si le nombre d'hospitalisations pour un infarctus du myocarde^{❖❖} est stable chez les hommes, il augmente chez les femmes de moins de 55 ans. Or, il y a clairement une perte de chances de guérison pour ces dernières, assure Claire Mounier-Véhier. Aux États-Unis, grâce au travail de l'American Heart Association depuis 15 ans, nous voyons une légère amélioration, mais en France, il faut encore convaincre des spécificités de ces maladies chez les femmes. » Des particularités dues aux intrications du sexe et du genre. « Le système nerveux sympathique^{❖❖} active la pression artérielle et la fréquence cardiaque, explique la cardiologue. Or, il est sensible au stress, à l'isolement social, à la précarité, à la cigarette et à l'environnement hormonal. » Ainsi, par exemple, une femme qui a une plaque d'athérome, c'est-à-dire un dépôt sur la paroi d'une artère, qui fume et qui est stressée – deux notions associées au genre masculin alors qu'elles concernent aujourd'hui aussi les femmes – présente un risque élevé d'infarctus. Schématiquement, le système nerveux sympathique, stimulé par le stress et la cigarette, déclenche un spasme de l'artère et parfois la rupture de la plaque d'athérome ; une rupture qui va amplifier la formation de caillots sanguins provoquée par la cigarette. L'artère étant obstruée, le cœur n'est plus suffisamment oxygéné par le sang et c'est l'accident cardiaque.

❖❖ **Infarctus du myocarde.** La « crise cardiaque » est caractérisée par la mort de cellules sur une zone plus ou moins étendue du muscle cardiaque.

❖❖ **Système nerveux sympathique.** Une des parties du système nerveux autonome, responsable des activités inconscientes de l'organisme, comme le rythme cardiaque ou la contraction des muscles lisses

❖ C. Coutelle, C. Quéré. Rapport d'information fait au nom de la délégation aux droits des femmes et à l'égalité des chances entre les hommes et les femmes, sur le projet de loi (n° 2302) relatif à la santé, 18 février 2015 (www.assemblee-nationale.fr > Documents parlementaires > Rapports d'information > XIV^e législature > N° 2592)

⬇ Dans plus de la moitié des cas, les infarctus féminins se manifestent par des symptômes méconnus des femmes et de certains soignants, ce qui réduit leur chance d'être prises en charge à temps.

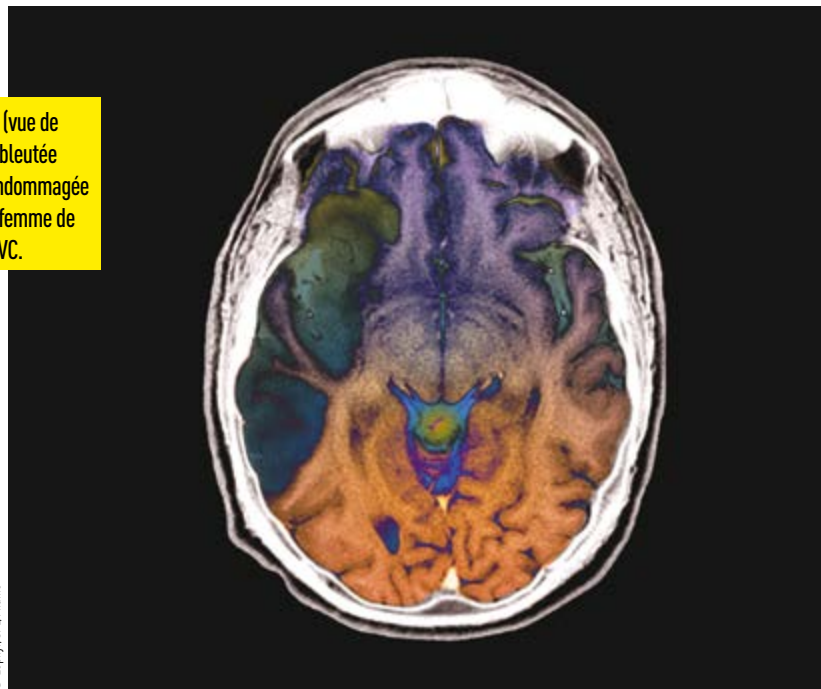


Enfin, à ces éléments, s'ajoutent les maladies associées comme le diabète, l'excès de cholestérol ou l'hypertension artérielle, ainsi que l'état hormonal de la femme. « En l'occurrence, les contraceptifs à base d'œstrogènes de synthèse, qui activent la coagulation, augmentent le risque d'accident artériel, tout comme le font la chute hormonale juste avant les règles, et la diminution puis l'absence des œstrogènes naturels tout au long de la péri-ménopause, rappelle Claire Mounier-Véhier. Dans le même esprit, les bouffées de chaleur de la ménopause qui sont dues à une mauvaise régulation de la température corporelle par le cerveau, suite à la carence en œstrogènes, sont corrélées à un risque accru d'accidents cardiaques. Elles sont la conséquence, en effet, d'une activation anormale du système nerveux sympathique. »

La perte de chances des femmes vient aussi des symptômes qui diffèrent des classiques douleurs thoraciques en étai irradiant au bras gauche et à la mâchoire, bien connues pour les hommes. Comme l'indique la car-

➔ Sur cette IRM (vue de dessous), la zone bleutée reflète la partie endommagée du cerveau d'une femme de 54 ans après un AVC.

© Zéphyr/SP UPhanie



L'AVC : un fléau encore mal cerné pour les femmes

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est l'équivalent pour le cerveau des maladies coronariennes pour le cœur. Et ce n'est pas qu'une image comme le montre l'étude menée au niveau mondial par le groupe WISE (Women Initiative for Stroke in Europe), coordonnée par **Charlotte Cordonnier** de l'Inserm de Lille. Chez les femmes, les chercheurs notent une mortalité et des conséquences plus sévères, des risques accrus en cas de diabète, de fibrillation auriculaire (un trouble du rythme cardiaque) et suite à la survenue d'hypertension durant la grossesse ; le tout associé à une sous-représentation dans les essais cliniques, notamment des plus âgées alors que c'est pour elles que le risque est le plus important. Bilan, au niveau mondial, la prévention, le diagnostic et les traitements au long cours de l'AVC sont moindres pour les femmes.

Charlotte Cordonnier : unité 1171 Inserm/CHRU Lille/Université Lille 2 Droit et santé, Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

↗ C. Cordonnier et al. *Nature Reviews Neurology*, 21 juillet 2017 ; doi : 10.1038/nrneurol.2017.95

diologue, « si elles peuvent aussi ressentir ces symptômes, les femmes auront le plus souvent des symptômes atypiques comme des difficultés à respirer, des palpitations, un essoufflement à l'effort ou au repos, une fatigue persistante ou des troubles digestifs. Or les femmes et les médecins ont tendance à attribuer ces signes à d'autres pathologies – les problèmes respiratoires à une atteinte des poumons surtout chez les fumeuses, les maux d'estomac à un ulcère, etc. – voire à une origine psychosomatique. » Afin d'améliorer la situation, à partir de la cohorte E3N, vient d'être lancée une étude pour mettre en place un outil d'évaluation du risque cardiovasculaire dédié à la femme ; un travail coordonné par **Marie-Christine Boutron-Ruault** du centre de lutte contre le cancer Gustave-Roussy à Villejuif, qui devrait aboutir d'ici 4 ans. En attendant, la méconnaissance des risques et des symptômes entraîne actuellement un retard du diagnostic aux conséquences dramatiques. « Quand un infarctus est diagnostiqué, une femme est aussi bien prise en charge lors de la phase aiguë qu'un homme, mais sa survie à 30 jours est moins bonne, assure Claire Mounier-Véhier. Cette différence vient du fait que, d'une part, les signes précurseurs n'ont pas été repérés ni par les femmes, ni par les médecins, et que,

d'autre part, les patientes appellent les urgences moins vite et les urgentistes eux-mêmes ne pensent pas toujours tout de suite à un infarctus. Quand elles finissent par être prises en charge, leur réseau coronarien, plus fin que celui des hommes, est donc souvent déjà très abîmé. » Ainsi, une étude du centre médical Hull Royal Infirmary en Angleterre a montré que chez les personnes se présentant aux urgences avec une suspicion d'infarctus les taux de non-hospitalisation et de mortalité étaient augmentés pour les femmes de moins de 55 ans, et que les hommes avaient 50 % de chances de plus d'avoir un diagnostic d'infarctus. De fait, 34 % des femmes qui avaient un infarctus n'avaient pas été diagnostiquées, contre 27 % des hommes. Enfin, plusieurs études soulignent que les traitements prescrits au long cours

❖ **Œstrogène.** Hormone responsable du développement et du maintien des caractères sexuels féminins

❖ **Cohorte E3N.** 100 000 femmes adhérentes à la mutuelle MGEN, nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990. Les données collectées ont fait l'objet de nombreuses études, notamment dans le domaine des cancers féminins et leurs facteurs de risque.

Marie-Christine Boutron-Ruault : unité 1018 Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines/Université Paris-Sud 11/Ined, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP)

↗ S. A. Madrid Willingham, E. S. Kilpatrick. *Heart*, février 2005 ; doi : 10.1136/hrt.2004.038497



© Inserm/Patrice Lalton

↑ L'ostéodensitométrie permet d'évaluer la densité minérale osseuse. Du fait de la fréquence de l'ostéoporose féminine, on a tendance à oublier que cette maladie peut également toucher les hommes.

aux femmes et aux hommes diffèrent. À risques et troubles similaires, les femmes reçoivent moins de traitement préventif anti-cholestérol, puis moins de traitements curatifs de types bêta-bloquants et statines. De plus, le registre international CLARIFY montre que les femmes ne bénéficient pas autant des techniques de revascularisation du cœur comme le pontage coronarien et la pose de stents, ces petits ressorts qui maintiennent les artères ouvertes. Et pourtant, les progrès techniques ont fait diminuer les complications rencontrées dans ce type d'interventions faites chez les femmes. Les auteurs de l'étude suggèrent donc que ces différences – aussi bien en matière de revascularisation que de prescription de médicaments – pourraient s'expliquer par le fait que les médecins perçoivent la maladie comme moins sévère chez les femmes. Une analyse que partage Claire Mounier-Véhier, laquelle conclut que « les ordonnances ne sont pas toujours optimales pour les femmes. »

L'ostéoporose au masculin

Si les femmes sont lésées au niveau cardiologique, les hommes le sont en matière d'ostéoporose et, là encore, c'est une question de sexe et de genre, même si ce domaine est encore beaucoup moins étudié.

Ainsi, Karine Briot de l'hôpital Cochin et ses collègues de l'hôpital Lariboisière à Paris ont noté que le nombre de fractures de la hanche augmente chez les plus de 84 ans, et notamment chez les hommes, dont l'espérance de vie croît. « Or la mortalité dans l'année qui suit est de 30 % chez les hommes et de 10 % chez les femmes, indique la rhumatologue. Et pourtant, que ce soit pour cette fracture ou d'autres, il est très rare que l'on pense à l'ostéoporose pour les hommes et donc qu'on leur propose un traitement. »

Ce défaut de prise en charge tient à plusieurs éléments. Chaque individu constitue son capital osseux jusqu'à la fin de l'adolescence avec deux maximums : entre 0 et 3 ans, puis au moment de l'apparition des règles pour les filles et vers 16-17 ans pour les garçons. « La moindre perturbation lors de ces moments clés – troubles alimentaires, maladies qui nécessitent la prise de cortisone, excès d'activité physique qui entraîne une certaine maigreur – peut entraver l'acquisition de la masse osseuse, précise Karine Briot. Toutefois, quand tout se passe bien, les hommes partent avec un pic de masse osseuse supérieur à celui des femmes ; un capital qui pour ces dernières va diminuer plus vite du fait des grossesses, de la contraception hormonale et des modifications hormonales de la ménopause. Chez les

hommes, c'est essentiellement le vieillissement osseux qui va faire diminuer ce capital. » Étant plus fréquente chez les femmes, l'ostéoporose est devenue une maladie exclusivement féminine dans les esprits.

Aujourd'hui, il n'existe d'ailleurs pas de valeur seuil de la densitométrie osseuse en deçà de laquelle les médecins peuvent affirmer qu'un homme est victime d'ostéoporose. « Conséquence : il n'y a aucune recommandation pour les hommes, regrette la rhumatologue. Pourtant, concernant le diagnostic, l'ostéoporose étant liée à d'autres maladies, quand un homme fume, est maigre, a des atteintes cardiaques ou une broncho-

⚡ **Bêta-bloquant.** Médicament qui ralentit et renforce les contractions du cœur

⚡ **Statines.** Molécules hypolipémiantes utilisées dans la prévention des maladies cardiovasculaires

⚡ **Registre CLARIFY.** Registre qui inclut des malades suivis depuis 5 ans dans 45 pays pour des troubles cardiaques

⚡ **Pontage coronarien.** Greffe d'un vaisseau sanguin à l'endroit où une artère coronarienne est bouchée. Cela permet de rétablir le flux sanguin jusqu'au cœur.

📖 S. Dey et al. *Heart*, 7 mai 2008 ; doi : 10.1136/hrt.2007.138537

📖 C. Koopman et al. *European Heart Journal*, 17 septembre 2013 ; doi : 10.1093/eurheartj/eh368

📖 R. Ferrari et al. *International Journal of Cardiology*, 15 septembre 2012 ; doi : 10.1016/j.ijcard.2012.08.013

📖 K. Briot et al. *Bone*, 9 juillet 2015 ; doi : 10.1016/j.bone.2015.07.009

pneumopathie chronique obstructive, une maladie chronique pulmonaire, il devrait être suivi systématiquement. » Et même lorsque le diagnostic est posé, la situation n'est pas brillante. « La majorité des traitements ne peut pas être prescrite aux hommes car ces derniers n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. C'est le cas par exemple du récent dénosumab, qui n'est autorisé que pour les hommes traités pour le cancer de la prostate, lequel entraîne une perte osseuse, complète Karine Briot. Au final, même en cas de fractures multiples ou de profil à risque, très peu d'hommes sont correctement pris en charge alors que les effets de l'ostéoporose sont plus délétères sur eux. »

Maladies digestives et stress

Si la nécessité de prendre en compte l'influence du sexe et du genre semble évidente dans les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose, elle concerne aussi d'autres pathologies, mais cette approche reste souvent complexe car les connaissances sont moins importantes. C'est le cas par exemple des maladies digestives. « Pour l'ulcère gastroduodénal[❧], il existe une vraie différence de prévalence entre les hommes et les femmes. Chez celles-ci, les hauts niveaux d'œstrogènes diminuent la production d'acides dans l'estomac et favorisent la production de bicarbonate dans le duodénum, la première partie de l'intestin. Cette combinaison d'effets va atténuer l'acidité dans l'intestin et donc les protéger de l'ulcère, indique **Éric Houdeau** de l'Inra de Toulouse. En revanche, dans le syndrome du côlon irritable[❧] ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin[❧], certaines études montrent une plus forte susceptibilité des femmes, d'autres non. L'épidémiologie n'est donc pas claire. Or, si nous y regardons de plus près, les femmes ne sont pas plus fragiles que les hommes. » À nouveau, cette situation vient majoritairement des œstrogènes, mais aussi de la progestérone, une autre

➔ Le statut hormonal de la femme sur lequel agit la pilule contraceptive devrait être pris en compte dans de nombreuses maladies.

© Fotolia



hormone féminine. De fait, elles ont une action sur l'inflammation, la perméabilité de l'intestin et son transit. En outre, les œstrogènes augmentent aussi la perception de la douleur.

Autrement dit, les symptômes de ces maladies digestives sont intimement liés aux cycles hormonaux tout au long de la vie des femmes, auxquels s'ajoutent la prise de la pilule contraceptive et des traitements

hormonaux de substitution, ainsi que des facteurs comme l'alimentation ou le stress. « Chez les femmes, cela rend donc le diagnostic de ces maladies complexe car elles ne s'expriment pas de la même manière en fonction de l'âge, mais aussi du moment du cycle menstruel, complète le chercheur. De plus, les traitements sont les mêmes pour les hommes et les femmes ; ils

ne prennent donc pas en compte le statut hormonal de la femme. »

Il y a des situations où les paramètres sexe et genre sont encore plus délicats à caractériser, notamment pour le stress. Comme le relate **Marie-Pierre Moisan** de l'Inra de Bordeaux, « à la fois le sexe et le genre peuvent expliquer les différences de réactivité au stress entre hommes et femmes. En effet, une partie des différences de réponse peut être liées aux fluctuations des hormones sexuelles féminines pendant le cycle ovarien ; celles-ci interagissent avec celles du stress, les glucocorticoïdes, et modulent la structure du cerveau au cours du développement. Les différences peuvent aussi provenir de gènes portés par le chromosome X ou par le chromosome Y et impli-

qués dans le développement du cerveau. Enfin, les études qui font intervenir les rôles du genre ont révélé sa contribution dans ces différences. » Ainsi, celle menée par l'équipe de Laura Stroud de l'université Brown de Providence, aux États-Unis, a montré que les hommes sont plus sensibles au stress lié à la réalisation de performance, et les femmes à celui provoqué par le rejet social, du fait, pense-t-elle, de la place des hommes et des femmes dans nos sociétés occidentales, c'est-à-dire par un effet de genre. Jens Pruessner de l'université McGill de Montréal, au Canada, a aussi constaté des différences de sensibilités à divers types de stress. D'après cette équipe, ces variations viendraient d'une éducation genrée, qui déclencherait des modifications épigénétiques agissant sur le cerveau dans la petite enfance et façonnerait ainsi la réactivité au stress selon le sexe. Cependant,

Éric Houdeau : UMR 1331 Inra/Université Toulouse III - Paul Sabatier/École nationale vétérinaire de Toulouse/École d'ingénieurs de Purpan, TOXALIM

Marie-Pierre Moisan : UMR 1286 Inra/Université de Bordeaux, Nutrition et neurobiologie intégrée

❧ **Ulcer gastroduodénal**. Plaque profonde qui se forme dans la paroi interne de l'estomac ou dans la première partie de l'intestin, le duodénum

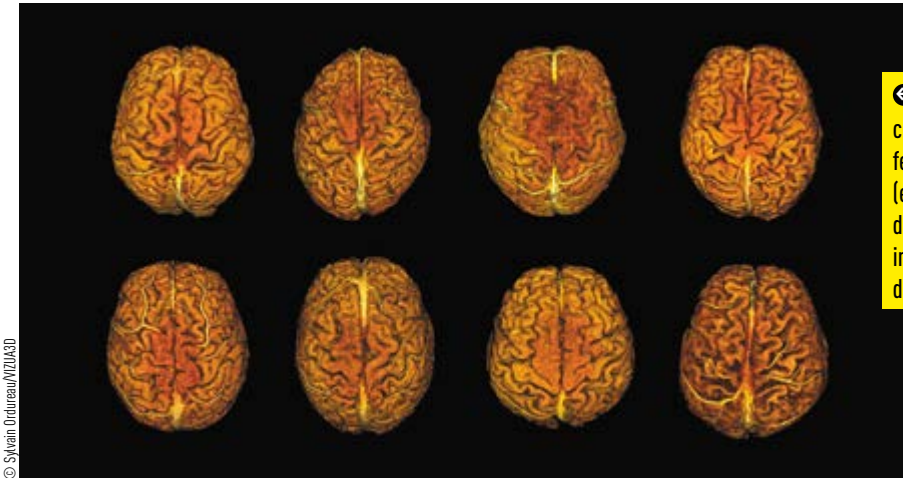
❧ **Syndrome du côlon irritable**. Trouble fréquent de l'intestin, non destructif, sans causalité identifiée, marqué notamment par des douleurs abdominales ou intestinales

❧ **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**. Pathologies qui regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et qui se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif

✎ É. Houdeau. *Sex Differences in Physiology*, 20 mai 2016 ; doi : 10.1016/B978-0-12-802388-4.00008-2

✎ A.-M. Devreux (dir.). *Les sciences et le genre, déjouer l'androcentrisme*, Presses universitaires de Rennes, juillet 2016

✎ L. R. Stroud et al. *Biological Psychiatry*, 15 août 2002 ; doi : 10.1016/S0006-3223(02)01333-1



👁 Images IRM du cortex cérébral sain de plusieurs femmes (en haut) et hommes (en bas) montrant les différences anatomiques entre individus indépendamment du sexe

« Jens Pruessner précise que ces dimorphismes – l'existence de deux formes distinctes – ne sont pas uniformes dans la population et que des différences individuelles existent », indique Marie-Pierre Moisan. La chercheuse souligne par ailleurs que « cette hypothèse reste à démontrer, ce qui suppose que biologistes et sociologues travaillent ensemble pour améliorer les connaissances sur le stress. Or, cela ne se fait pas ou très peu en France. » Cette approche pluridisciplinaire pourrait, par exemple, conduire à mieux diagnostiquer et prendre en charge la dépression, notamment chez les hommes. En effet, la dépression est perçue comme une maladie plutôt féminine, qui se traduit par des accès de tristesse, une faiblesse ou une fra-

« Le cerveau se façonne en interaction avec l'environnement physique, affectif, social, culturel »

gilité émotionnelle. Or, une étude menée par Derek M. Griffith de l'université du Michigan aux États-Unis en 2013 a montré qu'en incluant d'autres symptômes – accès de colère, agressivité, abus de substances et prise de risque –, il y a la même proportion de femmes et d'hommes dépressifs. Plus largement, les neurosciences sont un domaine dans lequel l'intrication du sexe et du genre complique grandement les études ; « une intrication qui doit pourtant être impérativement prise en compte, souligne Catherine Vidal. Il n'est pas rare que des études en neuro-imagerie interprètent les différences cérébrales entre les sexes comme le résultat d'un déterminisme biologique inné qui expliquerait les différences d'aptitudes et de rôles sociaux des

femmes et des hommes. Or, cette vision n'est plus défendable face aux progrès des connaissances sur la plasticité cérébrale, qui montrent que le cerveau se façonne en interaction avec l'environnement physique, affectif, social, culturel. Rien n'est à jamais figé dans le cerveau, quels que soient le sexe et les âges de la vie. » Autrement dit, les clichés de neuro-imagerie faits à un instant T s'inscrivent dans une évolution du cerveau au cours de laquelle le sexe et le genre interagissent en permanence.

Faire évoluer la recherche fondamentale

Ces exemples soulignent que lorsque les études précliniques⁺⁺ et cliniques ne sont menées que chez un seul sexe, au final, l'autre est moins bien diagnostiqué et pris en charge. D'où la nécessité des recherches fondamentales intégrant les différences mâles et femelles.

⁺⁺Études précliniques. Études d'un futur traitement faites sur des modèles non humains (animaux, cellules)

📄 L. A. Martin et al. *JAMA Psychiatry*, 28 août 2013 ; doi : 10.1001/jamapsychiatry.2013.1985

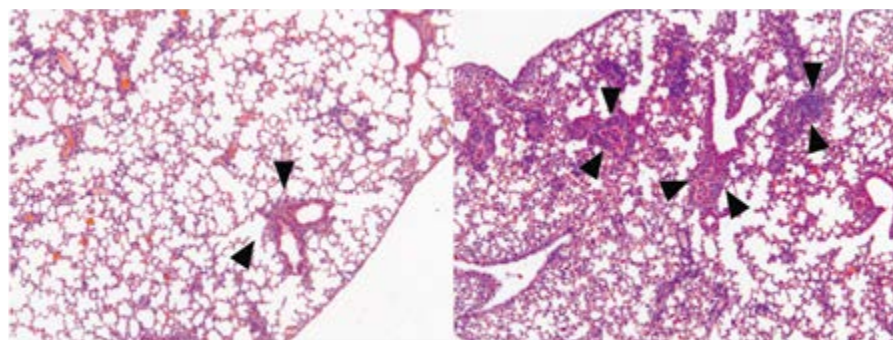
Les mouches femelles : des modèles à part entière

Pour étudier l'influence du patrimoine génétique et du sexe chez la drosophile, la mouche à vinaigre, Courtney E. Lessel de l'Université Laurentienne, au Canada, a inactivé chez ces dernières le gène codant pour la superoxyde dismutase (cSOD), une protéine anti-oxydante. Celle-ci capte les radicaux libres, des composés issus de la « respiration » des cellules. Cette inactivation a entraîné des symptômes variés d'une lignée à l'autre. En outre, au sein d'une même lignée, les effets ont été parfois très différents entre mâles et femelles, voire opposés. Enfin, les résultats n'étaient pas plus variables au sein d'un même groupe de femelles que d'un groupe de mâles. Ces travaux confirment que les femelles ne sont pas de simples mâles déviants – une théorie qui a longtemps guidé les recherches –, mais des modèles à part entière. Il est donc indispensable de mener des études chez les deux sexes.

📄 C. E. Lessel et al. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 7 août 2017 ; doi : 10.1534/g3.117.043836



👁 Tri et sélection de drosophiles au laboratoire de l'équipe Génétique et physiologie de la croissance chez la drosophile à l'Institut de biologie Valrose (ex iBDC) à Nice.



© Inserm/L. Pelletier

Souris mâle + IL-33

Souris femelle + IL-33

⬆ Coupes de poumon de souris mâle ou femelle ayant reçu l'interleukine 33 (IL-33). La molécule agit sur les ILC2 présents dans les poumons et entraîne des réactions inflammatoires en cascade. Chez les femelles, les cellules liées à cette réaction (flèches noires) sont beaucoup plus nombreuses que chez les mâles.

Ainsi, l'équipe de **Jean-Charles Guéry**, du Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan, vient d'identifier un mécanisme qui pourrait expliquer pourquoi l'asthme allergique, dû à une hyper-réaction du système immunitaire, est moins fréquent chez les garçons après la puberté comparé aux filles. « Dans les poumons, il y a des cellules particulières, les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), qui servent de sentinelles au système immunitaire, relate le chercheur. Or, en étudiant l'asthme allergique chez des souris mâles et femelles, nous avons découvert que ces cellules sont moins nombreuses chez les mâles, et mis en évidence que les androgènes [les hormones mâles, ndlr.] agissent via leur récepteur pour contrôler le développement et l'expansion des ILC2. Ce mécanisme qui reste à démontrer chez l'Homme, pourrait expliquer pourquoi les mâles sont mieux protégés face à cette pathologie. Enfin, certaines études ont mis au jour, chez la souris et l'Homme, un effet protecteur dans l'asthme des molécules ap-

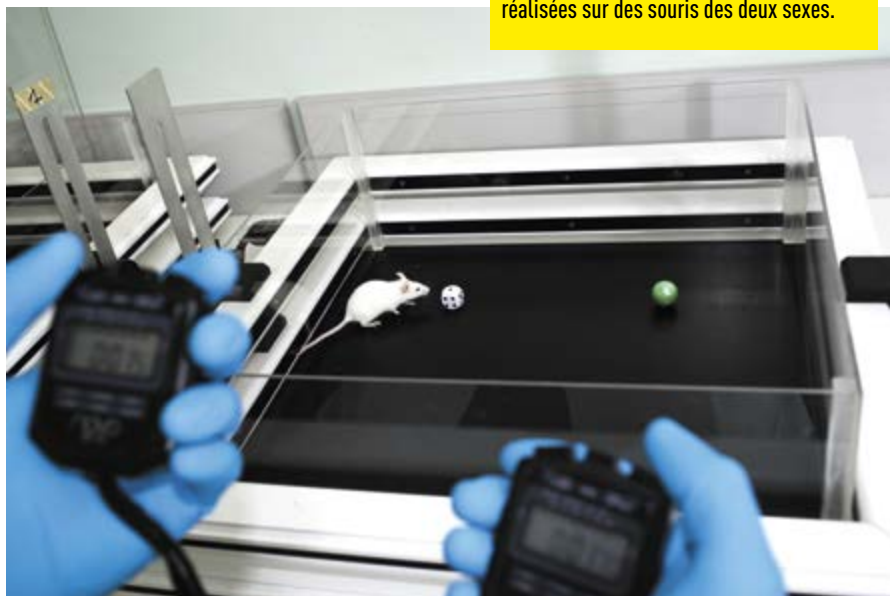
parentées aux androgènes. La recherche de molécules qui ciblent tout ou partie de ce mécanisme pourrait donc représenter de nouvelles pistes thérapeutiques dans les maladies allergiques. »

Plus largement, **Yann Héroult**, directeur de l'Institut clinique de la souris (ICS) de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Illkirch, est convaincu que « les projets qui impliquent des animaux pour la connaissance de la fonction des gènes ou la recherche de traitements doivent systématiquement intégrer des mâles et des femelles, sous peine que leurs conclusions ne soient transposables qu'à une moitié de l'humain. »

« nité. » Un avis étayé par l'étude récemment publiée par le Consortium international de phénotypage de la souris, dont l'ICS fait partie. Pour quantifier les différences entre les souris mâles et femelles, les chercheurs ont comparé les effets de l'inactivation d'un gène chez des animaux des deux sexes. Plus précisément, au sein des 10 centres que compte le consortium, ils ont analysé 14 000 souris « saines », ou témoins, et 40 000 souris mutantes issues de plus de 2 000 inactivations de gènes. Dans chaque centre, 234 caractéristiques ont été évaluées : des « traits continus ou quantitatifs », comme la masse osseuse, les taux des composants du sang, etc., et des « traits discontinus ou qualitatifs », comme la forme de la tête, la couleur du pelage, le comportement, etc.

Les résultats sont sans équivoque. « Chez les animaux témoins, le sexe a eu un impact sur 56,6 % des traits quantitatifs et sur 9,9 % des traits qualitatifs ; chez les souris mutantes, le sexe a modifié l'effet de la mutation dans 13,3 % des traits qualitatifs et jusqu'à 17,7 % des traits quantitatifs. En outre, l'effet de la mutation pouvait varier plus ou moins d'un sexe à l'autre, mais dans certains cas il était carrément inverse, relate le chercheur. Il est clair aujourd'hui que pour étudier correctement les maladies et les traitements il faut travailler avec des animaux

⬇ Quelles que soient les expériences, ici un test de mémoire, elles doivent être réalisées sur des souris des deux sexes.



© Inserm/Patrice Laiton

Jean-Charles Guéry : unité 1043 Inserm/CNRS/Université Toulouse III-Paul Sabatier, Centre de physiopathologie Toulouse Purpan (CPTP)

Yann Héroult : unité 964 Inserm/CNRS/Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC)

⬆ S. Laffont et al. *Journal of Experimental Medicine*, 8 mai 2017 ; doi : 10.1084/jem.20161807

⬆ S. Laffont et al. *Frontiers in Immunology*, 10 février 2017 ; doi : 10.3389/fimmu.2017.00108

⬆ N. A. Karp et al. *Nature Communications*, 26 juin 2017 ; doi : 10.1038/ncomms15475

⬆ K. Dedovic et al. *Developmental Psychology*, janvier 2009 ; doi : 10.1037/a0014433

des deux sexes ; d'autant que grâce à ces travaux, nous avons des caractéristiques précises aussi bien pour les mâles que pour les femelles. »

En revanche, le chercheur reconnaît qu'intégrer la notion du genre dans ces études avec les animaux lui semble difficile. « Il faudrait sans doute réfléchir à des conditions d'élevage en fonction du sexe et à des protocoles adaptés, mais cela nécessiterait d'intégrer un très grand nombre de paramètres et de définir la notion de genre chez les animaux », conclut-il.

Malgré sa complexité, cette question mérite d'être posée car, comme le montrent trois études publiées en 2014, l'environnement peut influencer sur les animaux. Brian J. Prendergast et ses collègues des universités de Berkeley et de Chicago ont ainsi souligné que les conditions de vie peuvent interférer sur les résultats des études. Des souris mâles hébergées dans une même cage se battent, alors que les souris femelles non. Pourtant, quand les mâles sont séparés et donc ne se battent pas, la variation des résultats au sein du groupe pour une même expérience ne baisse pas par rapport à des cages collectives, alors que c'est le

cas pour les femelles. Dans le même ordre d'idée, des chercheurs canadiens rappellent que la perte de pelage fréquente chez les souris de laboratoire et la disparition des chaleurs chez les femelles placées dans une même cage sont susceptibles de biaiser les études. Enfin, plusieurs équipes internationales ont démontré que les rongeurs exposés à des manipulateurs hommes développent un stress qui inhibe la douleur ; un autre biais potentiel.

Sensibiliser médecins et chercheurs

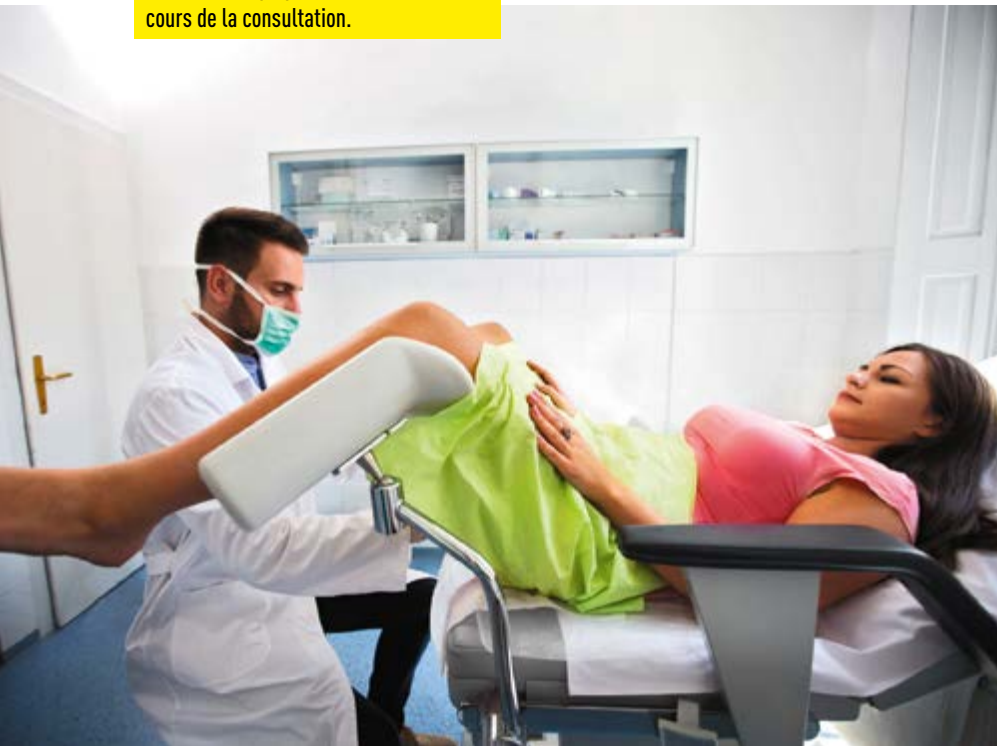
Même si mimer le genre sur les paillasse de laboratoire est loin d'être simple et si mener des recherches chez des modèles animaux et cellulaires des deux sexes est synonyme de surcoûts, « développer la santé genrée est aujourd'hui un enjeu de société », assure Catherine Vidal.

Un des axes de développement de cette approche réside sans doute dans une meilleure représentation des femmes parmi les médecins et les chercheurs. L'idée est qu'étant directement concernées elles pourraient être plus sensibles à ces questions. Un constat fait par Claire Mounier-Véhier, « car chez mes patientes, je note des différences de prévention et de prise

en charge selon que leur médecin traitant ou leur gynécologue est un homme ou une femme. » Or, ne serait-ce qu'à l'Inserm, les femmes restent sous-représentées dans les métiers scientifiques même s'il y a un frémissement dans l'évolution des carrières. Selon le bilan social 2016, les femmes représentent 67 % des ingénieurs, mais seulement 46 % des chercheurs, soit sensiblement les mêmes taux qu'en 2012. Cependant, les chargées de recherche sont beaucoup moins nombreuses, 39 % au lieu de 53 %, au profit des directrices de recherche dont le taux est passé de 39 % à 51,5 %. Enfin, le plan d'action 2018 de l'Agence nationale de la recherche (ANR) précise « qu'elle déclinera la question du genre de manière transversale à toutes ses actions afin de contribuer au déploiement d'une politique ayant pour ambition de réduire les inégalités entre les femmes et les hommes dans l'enseignement supérieur et la recherche. »

Pour autant, l'augmentation du nombre de femmes scientifiques n'est pas la solution miracle. « Il faut faire évoluer les mentalités et mieux informer les médecins et les scientifiques », assure Catherine Vidal. Et en la matière, le travail est colossal. En effet, « même si ça évolue dans le bon sens chez les jeunes médecins, la majorité des cardiologues, par exemple, n'est pas encore convaincue de la nécessité de travailler avec tous les interlocuteurs des femmes, plus nombreux que ceux des hommes, afin d'avoir une vision globale des patientes », témoigne Claire Mounier-Véhier. Une incrédulité à laquelle se heurte aussi Karine Briot. « Ni les orthopédistes, ni mes collègues rhumatologues ne sont sensibilisés à l'ostéoporose masculine », regrette-t-elle. Concernant les modèles animaux, la situation est moins tranchée. « Les NIH ayant imposé que les études portent sur des mâles et des femelles, la question ne se pose plus pour les équipes qu'ils financent : elles impliquent systématiquement les deux sexes, indique

⬇ Le sexe du gynécologue constitue un des facteurs qui peuvent influencer sur le cours de la consultation.



⬇ B. J. Prendergast et al. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20 janvier 2014 ; doi : 10.1016/j.neubiorev.2014.01.001

⬇ S. A. Ritz et al. *The FASEB Journal*, 20 septembre 2013 ; doi : 10.1096/fj.13-233395

⬇ R. E. Sorge et al. *Nature Methods*, 28 avril 2014 ; doi : 10.1038/nmeth.2935

⬇ Inserm. *Bilan social 2016*, avril 2017 (www.inserm.fr > Qu'est-ce que l'Inserm > Documents stratégiques).

⬇ ANR. *Plan d'action 2018*, 5 septembre 2017 (www.agence-nationale-recherche.fr > Financer votre projet)

CŒUR, ARTÈRES ET FEMMES

AUJOURD'HUI, LES FEMMES SONT MOINS
PROTÉGÉES QUE LES HOMMES



La Fédération Française de Cardiologie finance :
prévention, recherche, réadaptation et gestes qui sauvent
grâce à la générosité de ses donateurs.



☛ L'une des campagnes de la Fédération française de cardiologie pour laquelle la lutte contre les maladies cardio-vasculaires chez les femmes représente une priorité de santé publique

parcours de soins qui rassemble, autour de la femme, médecins de ville et du travail, gynécologues, pharmaciens, cardiologues, radiologues. Aujourd'hui, elle œuvre à sa diffusion sur l'ensemble du territoire. Enfin, le 8 mars prochain, elle espère organiser une demi-journée d'information à l'attention des médecins et des chercheurs, à l'Académie de médecine avec Claudine Junien.

Depuis 2013, le groupe Genre et recherche en santé du Comité d'éthique de l'Inserm a quant à lui publié régulièrement des rapports, des lettres d'information et des recommandations pour les maladies cardiovasculaires et la neuro-imagerie. L'objectif : sensibiliser médecins et chercheurs à prendre en compte l'articulation entre sexe et genre dans les protocoles de recherche, les essais cliniques et l'interprétation des résultats. Le groupe mène aussi des actions de vulgarisation et d'information auprès du grand public grâce à des clips vidéo disponibles sur Internet depuis novembre. Par ailleurs, c'est dans

cette démarche de sensibilisation que s'inscrit le colloque international sur le thème « Sexe et genre dans les recherches en santé : une articulation innovante », qui va avoir lieu le 23 novembre à l'hôpital Necker à Paris dans le cadre des Journées recherche et santé (JRS) de l'Inserm.

Enfin, le rapport parlementaire de 2015 visant à améliorer la prise en charge médicale des femmes montre que le politique commence à s'intéresser à la santé genrée. Cependant, il n'est pas encore question d'obligations réglementaires comme celles mises en place aux États-Unis. Pas sûr donc que, dans un avenir proche, nous progressions vers une médecine plus égalitaire pour les femmes et les hommes en France, même si de plus en plus d'acteurs – médecins, chercheurs, mais aussi malades et politiques – œuvrent dans ce sens. ■

Pour en savoir plus

M. Salle et C. Vidal

Femmes et santé, encore une affaire d'hommes ?

Belin, septembre 2017

Cl. Junien

Le Corps ce grand oublié de la parité. Institut Diderot, février 2017

É. Peyre et J. Wiels (dir.)

Mon corps a-t-il un sexe ? Sur le genre, dialogues entre biologies et sciences sociales. La Découverte, février 2015

Journée recherche et santé

Sexe et genre dans les recherches en santé :
une articulation innovante



Depuis 2014, le groupe de réflexion Genre et recherche en santé du Comité d'éthique de l'Inserm travaille sur les enjeux éthiques des inégalités de santé entre les femmes et les hommes et sur les moyens d'améliorer les pratiques de recherche et de clinique. Pour sensibiliser les médecins, les chercheurs et les acteurs de la société civile investis dans la santé publique, le comité organise une conférence internationale (JRS Inserm) sur le thème « Sexe et genre dans les recherches en santé » qui se tiendra le 23 novembre prochain à Paris.

Institut Imagine, hôpital Necker-Enfants malades, Paris 15^e

Inscription obligatoire sur :

<http://jrsgenre-recherche-sante-dakini.fr>

Genre et santé, attention aux clichés !

films réalisés par Véronique Kleiner*

Disponibles depuis novembre 2017 sur la banque d'images de l'Inserm

www.serimedis.inserm.fr

* Voir S&S n° 38, Bloc-notes « Genre et santé, attention aux clichés ! », p.48

☞ Académie des sciences. *Dimorphisme sexuel*, 1^{er} décembre 2015 (www.academie-sciences.fr > Vie scientifique > Colloques, conférences et débats)

☞ Académie nationale de médecine. *Parité en santé*, 5 juin 2016 (www.academie-medicine.fr > Articles du Bulletin)

☞ Fédération française de cardiologie. *Cœur, artères et femmes* (www.fedecardio.org > Notre documentation > Prévention)

☞ Inserm. *Les groupes de réflexion thématique du comité d'éthique* (www.inserm.fr > Qu'est-ce que l'Inserm > L'éthique à l'Inserm)

Yann Héroult. *En revanche, en France, cette démarche est encore peu portée par les organismes de recherche.* » Enfin, comme l'indique Claudine Junien, « *même mes collègues masculins de l'Académie de médecine sont encore sceptiques, voire réticents, quant à la nécessité de prendre en compte les différences hommes et femmes en médecine.* »

Fort de ce constat, différents acteurs se mobilisent pour sensibiliser et diffuser les informations. Suite au colloque sur le dimorphisme sexuel, organisé en décembre 2015 par l'Académie des sciences et l'Académie nationale de médecine, cette dernière a publié, en juin 2016, une information sur le thème « Parité en santé : la recherche scientifique et la médecine ne peuvent plus ignorer les différences biologiques entre les sexes. » Avec la Fédération française de cardiologie, Claire Mounier-Véhier multiplie les interventions auprès du grand public et des professionnels de santé grâce notamment à la plaquette « Cœur, artères et femmes ». Par ailleurs, elle a mis en place depuis 2013, à Lille, un

« La recherche scientifique et la médecine ne peuvent plus ignorer les différences biologiques entre les sexes »

ART BIOPRINT

IMPRIMER LE VIVANT

Le rêve de la bioimpression est-il devenu réalité ? En partie. Les chercheurs du nouvel **accélérateur de recherche technologique (ART) BioPrint**, à Bordeaux, parviennent en effet à déposer des cellules, couche après couche, selon une organisation en trois dimensions, programmée pour mimer au plus proche celle des tissus natifs. Leurs outils ? Des bioimprimantes assistées par laser, jet d'encre et micro-extrusion, les trois technologies majeures de la bioimpression. Cependant les « tissus » imprimés vont évoluer au cours du temps, ajoutant une quatrième dimension à l'impression 3D. Pour ce faire, ils doivent être nourris et oxygénés. Une limitation majeure pour imprimer un organe reste donc l'obtention d'un réseau vasculaire permettant la perfusion de la totalité des tissus. Pour autant, les structures cellulaires et organoïdes – modèles d'organe simplifiés – bioimprimés offrent déjà aux chercheurs la possibilité de tester différentes organisations de cellules, l'effet d'une radiothérapie ou encore de médicaments.

Inauguré le 12 octobre dernier, l'ART a pour mission principale d'accélérer la diffusion des technologies de bioimpression dans toute la communauté scientifique Inserm et d'appliquer les connaissances de cette équipe multidisciplinaire à différents domaines (ingénierie tissulaire, oncologie, pharmacologie...), pour faciliter le développement de projets de recherche innovants dans toutes les unités. Visite.



Jean-Christophe Fricain est directeur de l'ART BioPrint et de l'unité de bioingénierie tissulaire (BioTis, unité Inserm 1026), qui l'héberge dans ses locaux. « *Nous sommes les seuls à disposer des trois technologies de bioimpression, se réjouit-il. Les combiner permet d'obtenir une large gamme de fabrication allant de la cellule unique à l'organe.* »

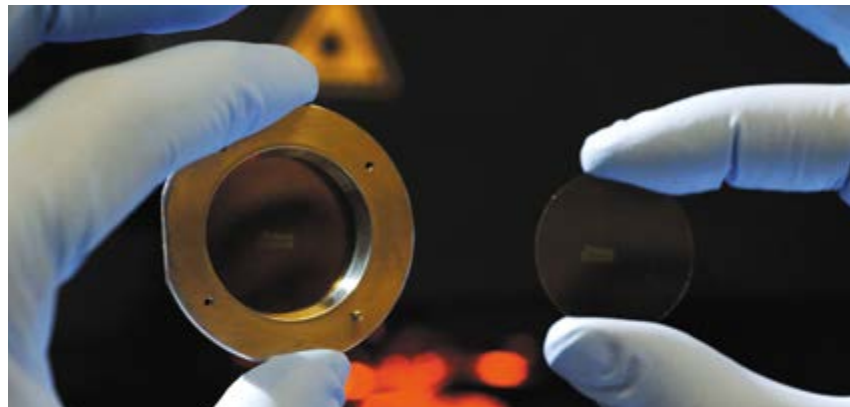
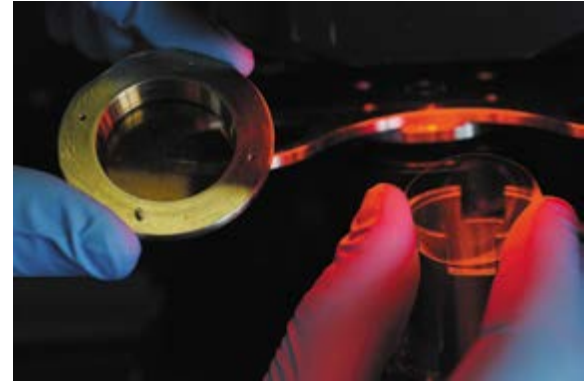


L'équipe de l'ART, (de g. à d.) Hugo de Oliveira, coordinateur scientifique de l'ART, spécialiste biomatériaux et impression jet d'encre et extrusion, Davit Hakobyan, expert en bioimpression assistée par laser, Jean-Christophe Fricain, directeur de l'ART, et Nathalie Dusserre, responsable du pôle cellules et qualité, s'attaque au déemballage de la nouvelle imprimante multimodale Modulab, qui combine laser et jet d'encre.

LE LASER, RAPIDE ET PRÉCIS



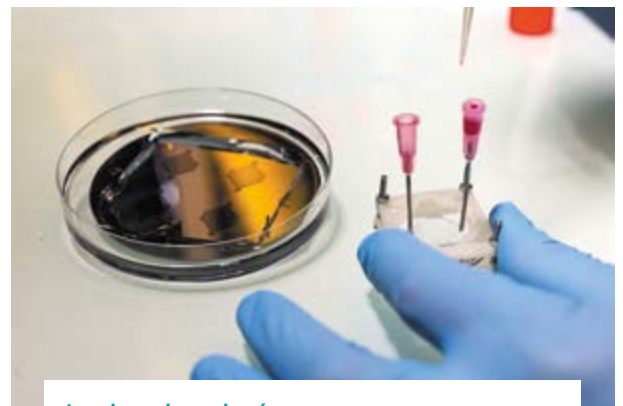
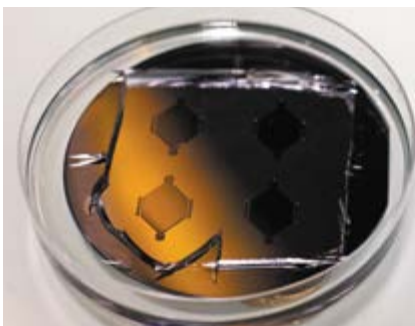
La bioencre bleue, une suspension cellulaire, est étalée sur la lame « donneuse ». Puis, Davit Hakobyan la place, bioencre dessous, dans le carrousel de l'imprimante. Un faisceau laser, guidé par l'ordinateur, va ensuite venir balayer le dessus de la lame suivant le modèle conçu à l'aide de l'ordinateur.



À chaque impulsion du laser, une nanogouttelette se détache de la lame donneuse (à gauche) et est transférée sur la lame receveuse (à droite), pour former, dans cet exemple, le logo *Science&Santé*. Le laser est la technologie qui permet la meilleure résolution et la plus grande viabilité cellulaire.

LE DÉFI DE LA PERFUSION

Pour perfuser un tissu imprimé, une des approches utilisées est de produire des chambres microfluidiques (en forme de losange) dans un gel. L'objectif ? Permettre la circulation à travers des structures bioimprimées du milieu de culture qui leur est nécessaire.

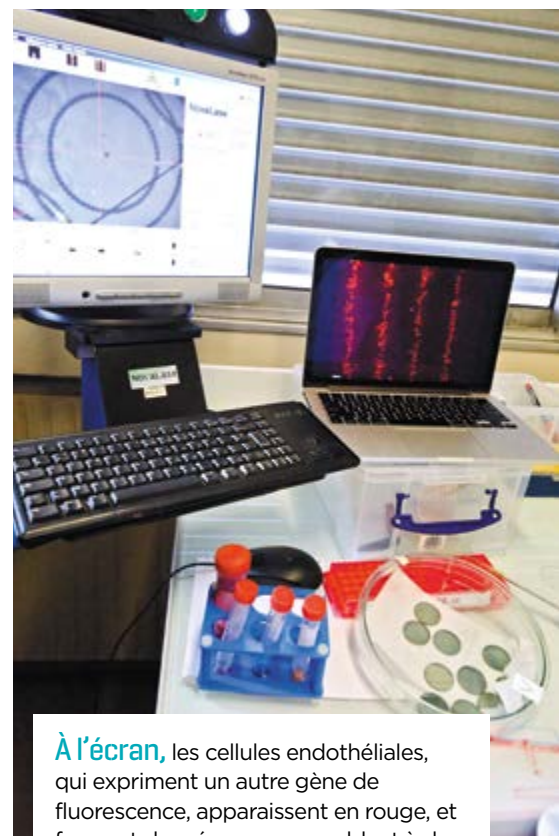


Le tissu imprimé contenant des cellules endothéliales est placé dans la chambre. Celle-ci est ensuite connectée à un système de perfusion dynamique permettant la maturation d'un réseau capillaire au sein du tissu.

DES CELLULES SOUS HAUTE SURVEILLANCE



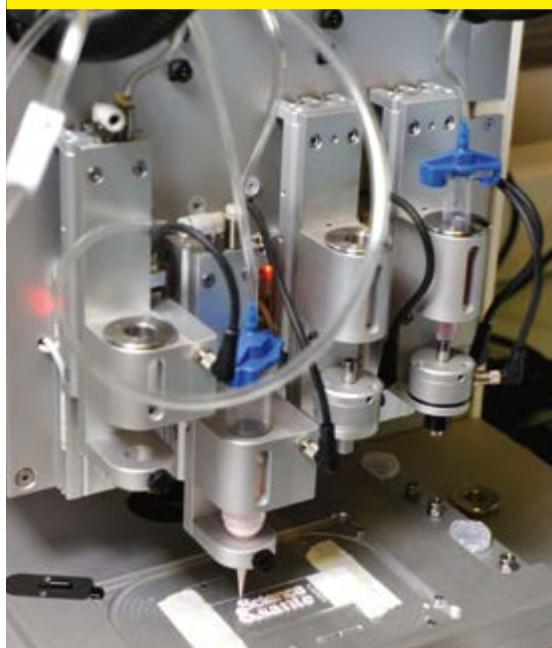
Pour observer l'évolution des cellules une fois qu'elles sont bioimprimées, celles-ci doivent avoir été marquées auparavant, avec un gène de fluorescence vert par exemple. Nathalie Dusserre s'assure que c'est le cas pour ces cellules de glioblastome, une tumeur du cerveau.



À l'écran, les cellules endothéliales, qui expriment un autre gène de fluorescence, apparaissent en rouge, et forment des réseaux ressemblant à des capillaires.

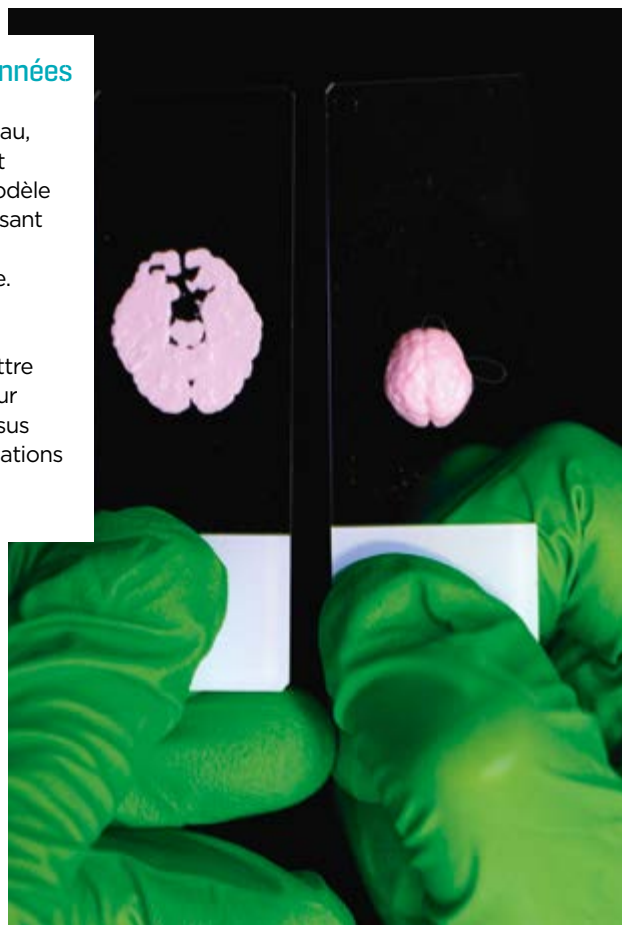
LA COMPLÉMENTARITÉ

MICRO-EXTRUSION ET JET D'ENCRE



Grâce aux données acquises par IRM d'un cerveau, la machine peut imprimer un modèle en 3D, reproduisant fidèlement la structure initiale. Dans le futur, cette approche pourrait permettre l'impression « sur mesure » de tissus pour des applications de médecine régénérative.

Combiner les grands volumes de la micro-extrusion et la précision du jet d'encre, c'est l'avantage de cette plateforme. Les têtes d'impression sont constituées de microseringues qui permettent de délivrer des biomatériaux contenant des cellules vivantes, toujours selon une organisation programmée par ordinateur.



IMCHECK THERAPEUTICS

Les anticorps
qui valaient
des millions

En avril dernier, ImCheck Therapeutics a achevé sa première levée de fonds de 20 millions d'euros. Un montant qui reflète le potentiel des molécules anticancer que développe cette jeune spin-off de l'Inserm.

L'immunothérapie anticancéreuse a le vent en poupe. Pour preuve, les levées de fonds de plusieurs millions d'euros réalisées aujourd'hui par les start-ups spécialisées dans le domaine. ImCheck Therapeutics en est un des derniers exemples. La spin-off de l'Inserm créée en 2015 a finalisé sa première levée de fonds au printemps 2017 avec 20 millions d'euros à la clé. Un montant élevé à la hauteur des coûts que vont générer les études précliniques que l'entreprise lancera en 2018 sur deux traitements en oncologie.

Pour en arriver là, beaucoup d'efforts de recherche ont été nécessaires, notamment ceux de **Daniel Olive**, un des fondateurs d'ImCheck Therapeutics et un des grands spécialistes mondiaux de l'immunothérapie, qui consiste à administrer des traitements pour stimuler les défenses immunitaires de l'organisme.

Un parcours spécialisé

Dès le début des années 1980, Daniel Olive, alors médecin interniste, s'intéresse à l'immunologie, discipline naissante à l'époque. Il rejoint l'équipe d'immunogénétique humaine de **Claude Mawas**, alors directeur adjoint du Centre d'immunologie

« Les anticorps monoclonaux permettent de moduler les fonctions du système immunitaire »

de Marseille-Luminy (CIML). Il y débute ses travaux dans l'immunomodulation, dont là encore le principe est d'inhiber ou d'activer le système immunitaire dans des contextes thérapeutiques (greffes et cancers notamment). « Lors de mon DEA

puis de ma thèse au CIML, je me suis spécialisé dans les anticorps monoclonaux ou, plus précisément, la manière de moduler les fonctions du système immunitaire avec des anticorps monoclonaux », raconte le professeur d'immunologie. Ce type d'anticorps est le fruit de manipulations complexes réalisées en laboratoire : ils sont issus d'une seule lignée de cellules immunitaires

et ne reconnaissent qu'une seule et même partie d'un antigène. Depuis, Daniel Olive explore en parallèle leurs actions dans l'inhibition de la réponse immunitaire dans les greffes d'organe, afin d'éviter le rejet des greffons, et dans son activation et afin de détruire des cellules tumorales. En 1988, le scientifique rejoint Claude Mawas devenu directeur de l'unité 119 Inserm, futur Centre de recherche en cancérologie de Marseille, à l'institut Paoli-Calmettes. Dans les années 1990, la communauté



↑ Forte de son équipe en pleine expansion, ImCheck Therapeutics espère mener ses anticorps monoclonaux aux études cliniques d'ici 2019.

© Inserm/François Guénet

scientifique découvre que certaines cellules tumorales possèdent des mécanismes qui permettent de bloquer le système immunitaire. L'idée a donc été d'utiliser des anticorps monoclonaux, comme les anti-PD1 sur lesquels Daniel Olive a travaillé dès les années 2000, pour le déverrouiller.

L'apprentissage par l'échec

En 2007, Daniel Olive crée une première entreprise avec Alem Truneh, également immunologiste, et deuxième cofondateur d'ImCheck. Mais c'est un échec. « Pour une société dans ce secteur, explique-t-il, il faut plusieurs éléments : un p.-d.g., ce que je ne veux pas être, bien maîtriser la technologie, ce que je ne sais pas faire, connaître le monde de la finance, qui n'est pas du tout le mien, et enfin, mettre rapidement 4 millions d'euros sur la table pour produire à l'échelle industrielle des

Daniel Olive : unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Aix-Marseille Université, Centre de recherche en cancérologie de Marseille, équipe Immunologie et cancer

Claude Mawas : ancien directeur de l'unité 119 Inserm - Institut Paoli-Calmettes, Cancérologie et thérapeutique expérimentales

www.imchecktherapeutics.com

anticorps destinés aux études précliniques et cliniques. » Trop compliqué pour le chercheur académique, qui continue à déposer des brevets avec Inserm Transfert pour d'autres molécules. Pendant ce temps, le début des années 2010 voit apparaître sur le marché les premiers anticorps monoclonaux anticancéreux. Depuis, le secteur de l'immunothérapie est en plein boom. En 2013, la licence d'exploitation de l'un des brevets de Daniel Olive est accordée à GlaxoSmithKline (GSK), un laboratoire où a notamment officié Alem Truneh.

Des investisseurs confiants

L'opération avec GSK relance les réflexions entrepreneuriales de Daniel Olive, qui se dit : « *C'est maintenant ou jamais.* » Le chercheur s'entoure d'Alem Truneh et de Benjamin Charles, alors responsable du développement chez Inserm Transfert. Daniel Olive rencontre le fond d'investissement Boehringer Ingelheim, aussitôt très intéressé. En 2014, le fond allemand décide, avec Idinvest Partners et Kurma Partners, deux fonds français, d'investir. Ils injectent un million d'euros dans ImCheck Therapeutics, qui est créée en juillet 2015 par les trois cofondateurs. Les discussions avec Inserm Transfert pour l'exploitation des brevets par la start-up sont lancées et prendront plus d'un an.

En septembre 2016, constatant les progrès scientifiques réalisés par l'entreprise, les trois fonds envisagent d'accroître leur investissement à la condition de recruter un dirigeant expérimenté. En novembre 2016, Pierre d'Epenoux est nommé président de la société. Quand il prend la tête d'ImCheck Therapeutics, cet homme affiche plus de 20 ans passés dans l'univers pharmaceutique et des biotech. Il a notamment été responsable du département Stratégie et développement Europe chez Sanofi de 2009 à 2013. Il a également accompagné différentes sociétés de biotechnologie. Forte de l'expérience de l'équipe ainsi rassemblée, l'entreprise boucle les accords de licence et se met en quête de renforcer ses capacités financières. « *À ce moment-là, nous avons plus de cinq programmes de développement thérapeutique, dont deux avancés, qui nécessitent près de 6 millions d'euros chacun dans les 24 mois* », explique Pierre d'Epenoux. Le nouveau tour de table est bouclé en avril 2017 et voit l'arrivée de deux autres investisseurs, Gimv et Life Sciences Partners.



➡ Pierre d'Epenoux, p.-d.g. et Daniel Olive, cofondateur d'ImCheck Therapeutics

© Jean-Marie Huron pour ImCheck

➡ La cellule de culture d'ImCheck Therapeutics, installée à l'institut Paoli-Calmettes à Marseille



© Inserm/François Guénet

Aujourd'hui, avec ses 20 millions d'euros au total, ImCheck Therapeutics compte mener, à l'aide de ses onze salariés et d'une dynamique de recrutement, leurs deux anticorps monoclonaux en développement jusqu'aux portes des études cliniques d'ici fin 2019. Les cancers visés ? Pierre d'Epenoux ne souhaite pas encore le préciser : « *Rien n'est encore décidé. La réflexion est en cours et sera alimentée par la prise en compte des besoins ainsi que*

des résultats d'études précliniques sur les combinaisons possibles avec d'autres produits. » Si aucune cible thérapeutique n'est pour l'instant divulguée, des tests in vitro ont d'ores et déjà été réalisés sur des leucémies, lymphomes, mélanomes, cancer du pancréas, ainsi que sur des leucémies in vivo chez la souris. « *Nous en testons d'autres à l'heure actuelle. Mais il est difficile de dire ce qu'il en sera au final* », conclut Daniel Olive.

Pascal Nguyen

Effets indésirables des médicaments Peut-on y échapper ?

Alors que 2,6 millions de malades utilisent le Lévothyrox® du laboratoire Merck pour compenser les déficiences hormonales de leur thyroïde, la composition du médicament a été modifiée en mars à la demande des autorités de santé françaises parce qu'il se dégradait dans le temps. Cette nouvelle formule a suscité plus de 14 600 déclarations d'effets indésirables : maux de têtes, perte de cheveux, vertiges, troubles de mémoire... au point qu'elle a été retirée mi-septembre par le ministère de la Santé après une pétition et la menace d'une enquête judiciaire, désormais en cours. L'ancienne formule est à nouveau en vente et d'autres laboratoires vont la produire mais tout n'est pas réglé : une défiance s'est installée à l'égard des autorités de santé, des laboratoires ou de la médecine en général. Elle rejoint l'hostilité aux vaccins, croissante en France et principalement motivée par leurs effets indésirables. Peut-on rêver d'un monde où les médicaments ne feraient que du bien ? Sous les effets indésirables se cachent d'autres questions, relatives à l'organisation du système de soins, aux besoins psychologiques des patients et au partage des connaissances.

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

⚡ **Comorbidités.** Maladies associées à une pathologie principale

*Voir S&S n° 38, Actualités « C'est ailleurs », p.18

**Antoine
Pelissolo**

professeur de psychiatrie à
l'université Paris-Est Créteil-
Val de Marne, chercheur
à l'Institut Mondor de
recherche biomédicale
(unité 955 Inserm)



©Tijana Feterman

NON...

Dans toute prise de médicament, l'impact émotionnel est incontournable. Il n'est

pas rare que le patient s'inquiète d'effets
« indésirables » peu spécifiques ou qui

passent d'habitude inaperçus. Dans le cas récent du Lévothyrox®, la nouvelle formule a peut-être causé un déséquilibre de la thyroïde chez certains, mais la plupart des plaintes recensées étaient assez banales et multifactorielles : crampes, vertiges... Difficile d'être certain que le médicament en était à chaque fois la cause ! Les patients, conscients que le contrôle de leur maladie est délicat, sont hypervigilants. Plus encore, l'effet émotionnel d'un médicament est influencé par la communication qui l'accompagne. Or la société, de plus en plus sécurisante, accepte de moins en moins bien toutes formes d'événements indésirables et les médiatise à outrance. La toute-puissance de la médecine est une idée qui a la vie dure ! Par cet effet de loupe, la nouvelle formule du Lévothyrox® est ainsi apparue à certains comme source d'effets indésirables, au point qu'ils ont pu en avoir les symptômes (outre les troubles éventuellement causés par cette reformulation). C'est ce qu'on appelle l'effet nocebo*, qui cause des souffrances bien réelles. D'ailleurs, 15 à 20 % des volontaires en essais clinique ressentiraient un effet nocebo ou placebo (amélioration non causée par le principe actif). Sur 2,6 millions de patients traités au Lévothyrox®, 14 600 signalements ne semblent donc pas excessifs ! Mais la base du traitement reste le dialogue patient-médecin. En l'absence d'écoute réciproque, les forums Internet et les réseaux sociaux servent de caisse de résonance à l'inquiétude, voire alimentent diverses idéologies et actions militantes (théories du complot, mouvements anti-vaccins qui visent l'industrie pharmaceutique...).

Jacques Guillet

conseiller scientifique
de l'Association française
des malades de la thyroïde



©Catherine Guillet

Antoine Pariente

directeur de l'équipe
Médicament et santé des
populations au Bordeaux
Population Health Research
Center (unité 1219 Inserm)



©Inserm/François Guillet

**NON,
MAIS...**

La question n'est pas de savoir si la société refuse les risques causés par les médicaments en général : les malades de la thyroïde acceptent un certain nombre d'effets indésirables liés à leur traitement.

Il s'agit plutôt de s'assurer que les autorités de régulation et les industriels prennent suffisamment en compte la réalité de ces risques. Pourquoi les associations ont-elles demandé le retour à l'ancienne formule du Lévothyrox® ? La nouvelle améliorerait la stabilité du principe actif. Elle avait d'abord été mise sur le marché en raison de sa « bioéquivalence » avec l'ancienne : à part une différence d'excipients – le lactose a été remplacé par du mannitol –, le médicament, identique, devait être aussi bien assimilé par l'organisme. Sauf que cette bioéquivalence n'est que statistique, et non clinique. Elle concerne 95 % d'une population saine. Et combien en cas d'interactions médicamenteuses ? Nul ne le sait. Les associations de malades, comme les pharmaciens et les médecins, ont d'abord répercuté le message rassurant des pouvoirs publics, puis la confiance s'est rompue devant l'afflux des plaintes : 14 600 signalements, mais sans doute dix fois plus de personnes touchées !

Le problème n'aurait pas été aussi massif si, au lieu d'un numéro vert saturé qui délivrait des réponses toutes faites, il y avait eu assez d'endocrinologues sur le territoire national pour écouter les malades et adapter leur traitement. Ce qui se joue ici, c'est une aversion, non pas au risque, mais aux décisions technocratiques – comme, déjà en 2011, le projet, finalement abandonné, de soutenir un générique qui n'était pas non plus cliniquement équivalent au Lévothyrox®. Cette révolte a révélé encore une fois à quel point le système de décisions sanitaires est éloigné des patients.

NON...

La responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable est évaluée de façon très différente à l'échelle d'un individu et à celle de la population.

Au niveau individuel, on est rarement capable de certifier que l'événement observé est bien causé par le médicament : dans le cas du Lévothyrox®, nous ne pouvons pas savoir s'il provient de la reformulation du médicament ou d'autres facteurs, des interactions médicamenteuses, des comorbidités ou même d'un effet nocebo renforcé ici par une intense couverture médiatique. Cette difficulté individuelle explique que la régulation des médicaments repose sur une évaluation populationnelle des bénéfices et des excès de risque. Aucun médicament n'étant sans risque, ces choix sont parfois difficiles. Si un médicament très efficace contre la maladie d'Alzheimer implique une augmentation modérée du risque d'infarctus du myocarde dans la population, nous pouvons imaginer qu'il sera autorisé – même si cela peut représenter beaucoup de cas supplémentaires chez les utilisateurs du médicament. Ce raisonnement statistique, indispensable aux politiques de santé, peut être difficile à comprendre ou à admettre pour la population et les médias, d'autant que ceux-ci produisent leurs propres chiffres d'effets indésirables observés. En tant que professionnels de la santé ou de l'information, nos explications sont cruciales pour échapper à une impression de cacophonie sur le nombre réel de cas indésirables et éviter que certains n'arrêtent à tort certains traitements – ou ne les refusent, comme ceux qui surévaluent les risques des vaccins par rapport aux bénéfices pour la population. Faute d'une communication adaptée, une méfiance envers la science s'installe, notamment par des réseaux virtuels, et contamine la discussion en mettant sur le même plan la conviction personnelle et la vérité scientifique formulée en l'état des connaissances.

« Faire de la France une terre d'accueil des chercheurs persécutés »

Le Programme national d'aide à l'accueil en urgence des scientifiques en exil (PAUSE) a été lancé le 16 janvier 2017 sous l'égide du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Le Collège de France pilote ce programme, dont l'Inserm est membre du comité de direction. Alain Prochiantz, administrateur du Collège de France, nous explique les enjeux de l'accueil en France des chercheurs menacés, à l'heure où les désordres géopolitiques s'installent aux portes de l'Europe.

Science&Santé : L'accueil des migrants préoccupe aujourd'hui l'ensemble de la communauté internationale, celui des scientifiques n'y échappe pas. PAUSE se donne pour objectif d'y répondre. Rappelez-nous comment est né ce programme.

A. P. : En octobre 2016, le Collège de France a consacré son colloque de rentrée au thème « Migrations, réfugiés, exils ». C'était une réunion savante, mais précédée d'une table ronde plus politique, réunissant Pascal Brice, directeur général de l'Office français de protection des réfugiés et apatrides (OFPRA), Leoluca Orlando, maire de Palerme en Italie, Ousmane Oumarou Sidibé de l'Université de Bamako au Mali, Dimitri Christopoulos de la Fédération

internationale des droits de l'Homme (FIDH). Parallèlement, et à la demande de Thierry Mandon, alors secrétaire d'État à la Recherche, la sociologue Liora Israël de l'École des hautes études en sciences sociales (EHESS) à Paris avait rédigé un rapport sur l'accueil des scientifiques. Thierry Mandon, qui avait souhaité ouvrir le colloque, a annoncé le lancement du programme PAUSE et sa coordination par le Collège de France.

S&S : Avant cela, la France n'avait donc pas de politique spécifique d'accueil des scientifiques ?

A. P. : De tels programmes existent aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Allemagne, mais, curieusement, la France en était dépourvue. Le seul précédent historique était le Comité d'accueil et d'organisation du travail des savants étrangers, lancé en 1936 par le biochimiste d'origine russe Louis Rapkine, pour offrir refuge aux chercheurs menacés lors des persécutions anti-juives en Europe centrale et orientale et au cours de la guerre d'Espagne. Dissous au début de la seconde guerre mondiale, le comité de Rapkine avait été oublié et la France n'avait plus de politique d'accueil. Les désordres géopolitiques des années récentes aux frontières de l'Europe ont remis à l'ordre du jour cette nécessité.

S&S : Quels sont les moyens mobilisés pour PAUSE et pour l'accueil des chercheurs exilés ?

A. P. : Outre les bénévoles, une cellule de trois personnes à temps plein s'occupera du suivi du programme et de la recherche de financement. Des locaux au sein de la Sorbonne, mis à la disposition de PAUSE par le rectorat, ont été rénovés par la mairie de Paris. Sur un plan financier, le secrétariat d'État à



Alain Prochiantz

administrateur
du Collège de France

« Il y a donc eu dans l'ensemble un remarquable et rapide engagement de l'État et des acteurs publics »

la Recherche a débloqué 1 million d'euros pour l'année 2017, somme doublée en mars de la même année sur arbitrage du Premier ministre, Bernard Cazeneuve. Le CNRS s'est engagé à hauteur de 250 000 euros, le Collège de France de 50 000 euros. Les premiers dons privés sont venus de la Fondation Michelin, de Capital Fund Management et du cabinet d'avocats Bredin Prat. La Fondation de France aide pour organiser la collecte et recevoir les dons. Le Quai d'Orsay et le ministère de l'Intérieur se sont investis pour assurer les questions diplomatiques et les formalités administratives. Le Centre national des œuvres universitaires et scolaires (CNOUS) est aussi mobilisé pour la gestion des logements des chercheurs accueillis et de leur famille. Il y a donc eu dans l'ensemble un remarquable et rapide engagement de l'État et des acteurs publics.

S&S : Comment les chercheurs menacés peuvent-ils solliciter leur accueil dans le cadre de ce programme ?

A. P. : Dans la presque totalité des cas, les chercheurs contactent directement des universités ou des établissements publics à caractère scientifique et technologique, comme l'Inserm, qu'ils connaissent déjà, souvent parce qu'ils y ont préparé leur doctorat ou effectué un stage post-doctoral. Ce lien humain et scientifique facilite l'engagement du processus. Les établissements de





© Inserm/Patrice Laron

➔ Pour Alain Prochiantz, la solidarité dans le cadre du programme PAUSE constitue une ressource de savoirs d'un intérêt majeur pour le monde académique et la recherche scientifique et, au-delà, la société dans son ensemble.

recherche et d'enseignement montent le dossier scientifique, en garantissent la qualité et définissent le poste d'accueil. La candidature est ensuite envoyée au comité de parrainage que je co-préside avec la généticienne Edith Heard. Celui-ci est composé à majorité de scientifiques, mais aussi de représentants de la société civile, comme Lilian Thuram ou Agnès B. La demande est évaluée selon quatre niveaux mesurant l'intensité du risque auquel sont exposés le chercheur et sa famille dans leur pays d'origine.

S&S : Après les neuf premiers mois d'existence, quel premier bilan peut-on tirer ?

A. P. : Depuis le début de l'année 2017, nous avons reçu 300 dossiers. Le rythme ne faiblit pas, la demande est hélas très forte et indique la gravité des menaces qui pèsent aujourd'hui sur les scientifiques et les intellectuels. Les

dossiers ont été évalués lors de deux premières sessions d'examen des candidatures, une troisième se tenant cet automne. À ce jour, 63 financements ont été accordés, pour des collègues qui viennent essentiellement de Turquie et de Syrie, également du Yémen. Il y a autant d'hommes que de femmes parmi les bénéficiaires, et autant de chercheurs en sciences « dures » qu'en sciences humaines et sociales, ou encore des domaines littéraires. Dans 48 % des cas, ce sont des chercheurs confirmés, sinon ce sont des doctorants ou post-doctorants.

S&S : Quel avenir pour PAUSE ?

A. P. : Au regard de nos premiers mois d'expérience, nous aimerions déjà consolider un financement de 3 à 4 millions d'euros permettant d'aider 100 à 150 chercheurs par an. Des dons privés d'industriels, associations ou fondations nous permettraient bien sûr d'élever notre ambition, car nous sommes obligés de refuser certains dossiers. Aussi faut-il faire connaître au public cette possibilité d'aider à accueillir des chercheurs en exil. L'enjeu est bien sûr humanitaire : sauver des vies menacées, préserver la liberté de pensée et de recherche. Mais c'est aussi un gain potentiel pour notre pays. En effet, ces chercheurs sont de haut niveau, leur présence conforte le rayonnement de la France et renforce la qualité de sa recherche. Même si les intellectuels ainsi accueillis ne s'établissent pas définitivement en France, les liens qui se nouent dans cette situation dramatique de l'exil sont des liens forts et durables, qui engagent des coopérations scientifiques à long terme.

Propos recueillis par Charles Muller

Pour en savoir plus :

<http://www.college-de-france.fr/site/programme-pause>

EN BREF

Preprints

Une révolution en marche

Depuis plus de deux décennies, les communautés de la recherche pratiquent, de manière complémentaire à la publication d'articles scientifiques selon les modalités classiques, la diffusion de manuscrits avant leur évaluation par les pairs (*preprints*, en anglais). Ce mois d'octobre, les alliances nationales de recherche AllEnvi et Aviesan ont signé simultanément un accord de positionnement reconnaissant que « *les preprints sont une forme recevable de communication scientifique* » en vue de constater la réalité de leur existence en biologie et de baliser leur utilisation par quelques principes généraux. Une véritable révolution dans la publication en sciences de la vie et de la santé qui s'inscrit dans celle, plus large, de la « science ouverte* ». **M.-C. F.**

*Voir S&S n° 37, Stratégie « L'information scientifique doit être libre ! », p. 44-45

www.aviesan.fr

www.allenvi.fr

ERC

Consolidator Grants

Dix ans après sa création, la réussite scientifique et politique du Conseil européen de la recherche (ERC) est incontestée. L'Inserm continue de s'impliquer fortement et invite ses chercheurs qui ont obtenu leur thèse entre 7 et 12 ans avant le 1^{er} janvier 2018 à répondre à l'appel à proposition pour les Consolidator Grants 2018. Date limite : 15 février 2018. **M.-C. F.**

<https://erc.europa.eu/funding/consolidator-grants>

➔ Ali Sammuneh, astronome syrien bénéficiaire du programme PAUSE



© Observatoire de Paris

LIVRE

LE SEXE DES ANGES



2017, EDP Sciences/
Inserm, 132 p., 20 €

Sans elle, les filles n'auraient pas le monopole de l'utérus ! Indispensable à la différenciation des sexes, l'hormone anti-Müllérienne, produite par le testicule et l'ovaire, est désormais largement utilisée en endocrinologie et en gynécologie. C'est à cette molécule que Nathalie Josso, pédiatre spécialisée en endocrinologie et directrice de recherche émérite Inserm, a choisi de consacrer sa carrière et aujourd'hui un ouvrage plein d'humour pour partager avec nous son itinéraire de chercheuse, à défaut de trancher l'épineuse question du sexe des anges !



Nathalie Josso

unité 1133 Inserm/CNRS/
Université Paris Diderot-Paris 7

Science&Santé : Pourquoi avez-vous décidé de prendre la plume pour vous raconter ?

Nathalie Josso :

Chercheuse à l'Inserm, je suis souvent interrogée sur le sujet de mes travaux. J'ai donc eu envie de répondre à cette question dans un livre qui retrace l'histoire de l'hormone anti-Müllérienne (AMH), mais surtout mon parcours et ma vie de chercheuse. Il est destiné à un public non spécialiste et plus particulièrement aux jeunes attirés par le monde de la recherche.

S&S : On y croise toute une galerie de personnages, des chercheurs aux ouvriers de la Villette en passant par des kangourous et des lapins...

N. J. : Faire de la recherche, ce n'est pas vivre en vase clos. On a besoin d'être

soutenu par sa famille et en prise avec le monde extérieur. Mon livre contient certes des passages scientifiques, mais je me suis surtout attachée à montrer la continuité des travaux sur l'AMH en faisant le portrait de celles et ceux qui ont contribué à cette aventure. J'ai aussi voulu faire découvrir au lecteur la vie quotidienne des chercheurs, avec ses difficultés et ses joies.

S&S : Peut-on dire que la découverte de l'AMH a bouleversé notre compréhension des mécanismes de différenciation des sexes ?

N. J. : Oui, et cette révolution, nous la devons à l'endocrinologue Alfred Jost, qui le premier a fait l'hypothèse que la testostérone n'était pas la seule hormone testiculaire foetale et qu'il devait en exister une autre, l'AMH, responsable de la régression de l'utérus chez les mâles. Notre travail a ensuite consisté à lui donner un visage biochimique, une origine cellulaire, une identité génétique. Autant de connaissances qui nous ont permis de mieux comprendre les anomalies de la différenciation sexuelle et de progresser dans la prise en charge de l'infertilité.

S&S : Et comment est-elle utilisée dans ce domaine ?

N. J. : L'AMH est produite par le testicule foetal mais aussi par les follicules ovariens qui contiennent les ovules. Plus les follicules sont nombreux, plus le taux d'AMH dans le sérum sanguin est élevé.

À partir de 25 ans, l'ovaire perd progressivement ses follicules. La quantité d'AMH diminue alors en parallèle jusqu'à disparaître à la ménopause. Doser l'AMH nous renseigne donc sur les chances qu'a une patiente de débuter une grossesse. En deçà d'un certain taux, une grossesse, spontanée ou induite par une fécondation in vitro, est peu probable.

S&S : Un exemple qui montre combien la recherche fondamentale fait progresser la médecine...

N. J. : Absolument.

Quand mon collègue Jean-Yves Picard et moi nous efforçons de purifier l'AMH testiculaire, nous n'imaginions pas un instant que son dosage pourrait avoir un intérêt médical. Les découvertes majeures en matière de prise en charge de l'infertilité proviennent et proviendront sans doute à l'avenir de recherches n'ayant *a priori* rien à voir avec la gynécologie ou la procréation médicalement assistée. Pour faire avancer la médecine, financer la recherche fondamentale est indispensable !

**Propos recueillis par
Hélène Perrin**

Différenciation sexuelle. Développement chez le fœtus des caractéristiques sexuelles dictées par les hormones sexuelles, testostérone et AMH

SANTÉ EN
QUESTIONSMUSIQUE, DANSE :
UNE NOUVELLE GAMME
THÉRAPEUTIQUE

La musicothérapie apporterait de nombreux bénéfices aux patients notamment dans la prise en charge des maladies neurodégénératives ou encore de la dyslexie. Quels liens entre musique, danse et cognition ? Quelles pistes thérapeutiques ? L'Inserm propose une conférence en duplex avec, à Paris, Hervé Platel, professeur de neuropsychologie et chercheur Inserm à l'Université de Caen, France Mourey, maître de conférences, chercheuse Inserm à l'Université de Bourgogne, et l'association France Alzheimer et, à Marseille, Michel Habib, neurologue.

9 novembre, 19 h - 20 h 30
Cité des sciences et de l'industrie
Paris 19^e - En duplex avec la
Bibliothèque de l'Alcazar à Marseille
> <https://www.inserm.fr/conferences-citoyennes-sante-en-questions>



© Ina/Frédia

RENCONTRES

LES CHERCHEURS
ACCUEILLENENT LES
MALADES

Ces rencontres organisées par l'Inserm ont pour thème l'audition. L'Institut ouvre ses centres d'investigation clinique (CIC), en partenariat avec de nombreuses associations de malades. Découvrez leurs activités, les essais en cours et les enjeux de leurs recherches.

13 - 18 novembre
Grenoble, Lyon, Marseille,
Montpellier, Paris, Tours
> www.chercheurs-malades-inserm.fr

QP2R, QUAND LE
PATIENT RENCONTRE
LA RECHERCHE

© Caroline Simon-Photo Laune Diaz

Les laboratoires d'excellence DEVveCAN et PRIMES et l'association Europa Donna, en partenariat avec l'Inserm, poursuivent l'aventure QP2R. Dans le cadre original de l'aquarium de Lyon, le public est convié à participer à une demi-journée de conférences et débats autour de la prévention, des inégalités face aux cancers et des essais cliniques. À noter, des visites de laboratoires, accessibles sur inscription le jour de l'événement.

24 novembre, 13 h 30 - 20 h
Aquarium de Lyon
Inscription gratuite obligatoire
Tél. : 04 72 43 11 40
> primes.universite-lyon.fr
quandlepatientrencontrelarecherche.over-blog.com
Programme :
> <http://primes.universite-lyon.fr>

7^E RENCONTRE
NATIONALE
RECHERCHE &
ASSOCIATIONS DE
MALADES

Partages des savoirs et perspectives de recherche

L'Inserm développe, depuis plusieurs années, une politique de dialogue et de partenariat avec les associations de malades. Des spécialistes en biologie, en sociologie, en philosophie et en éthique, des académiciens et des décideurs échangent, avec les associations de malades, les malades et leur famille ainsi que le grand public. Une rencontre animée par Paul de Brem, journaliste scientifique.

9 décembre, 9 h 30 - 18 h
Académie des sciences, Paris 6^e
Entrée libre, inscription obligatoire
> <https://www.inserm.fr/associations-de-malades>



© Inserm

FORUMS

NEUROPLANÈTE

Les nouvelles aventures du cerveau

Consacré aux neurosciences et aux extraordinaires pouvoirs du cerveau, le forum Neuroplanète, dont l'Inserm est partenaire, invite chaque année scientifiques et personnalités de tous les horizons à venir à la rencontre du public

pour deux jours de conférences, de débats et d'ateliers.

10 - 11 novembre
Centre universitaire méditerranéen
(CUM), Nice
Entrée gratuite sur inscription
> www.neuroplanete.com



© Maxime Huitiez pour Le Point

Neuroplanète, deux jours d'ateliers consacrés au cerveau et à son fonctionnement

FUTURAPOLIS

Lieu de rencontres et d'échanges, Futurapolis, forum soutenu par l'Inserm, convie chefs d'entreprises, scientifiques, intellectuels mais aussi personnalités publiques et mordus de technologies à réfléchir et débattre sur l'innovation et le high-tech. Pendant deux jours, le forum investit à nouveau des lieux emblématiques de la Ville rose. Le public est invité à découvrir et tester les dernières innovations de pointe dans le « lab », un espace dédié à la démonstration ainsi que sur les allées Jules Guesde.

24 - 25 novembre, Quai des Savoirs, Muséum d'histoire naturelle et Faculté de médecine, Toulouse
> www.futurapolis.com



© Maxime Huitiez pour Le Point



🕒 La mimi-série prend le parti de l'humour et du vintage pour dénoncer les préjugés de genre.



VIDÉOS GENRE ET SANTÉ : ATTENTION AUX CLICHÉS !

Rêveuses et plutôt versées dans les lettres, les femmes seraient aussi plus sensibles à la douleur et davantage sujettes à la dépression que les hommes, là où ces derniers, matheux, sûrs d'eux et endurants, risqueraient davantage l'infarctus. C'est à une femme, Véronique Kleiner, réalisatrice de son état, que l'Inserm a confié la mission de les combattre, à travers une série de mini-films qu'elle a imaginés autour de la question du genre dans le domaine de la santé.



Véronique Kleiner
documentariste

Science&Santé : Pourquoi avoir accepté de participer à ce projet ?

Véronique Kleiner : La question du genre m'intéresse de longue date. J'ai par exemple, en 2013, réalisé pour Arte un documentaire sur le sujet (*Pourquoi les femmes sont-elles plus petites que les hommes ?*, toujours accessible en ligne sur le site de la chaîne). J'ai donc naturellement répondu à la proposition du groupe de travail dédié du Comité d'éthique de l'Inserm de réaliser cette

mini-série de 6 films qui traitent des préjugés de genre liés à la santé. Les deux premiers films, sur le cerveau et la douleur, s'adressent en priorité aux chercheurs. Deux autres, consacrés aux problèmes cardiovasculaires et à l'ostéoporose, intéresseront plutôt les médecins. Enfin, les derniers, qui traitent de la dépression et la durée de vie, sont plus généralistes. Mais chacun de ces films se veut accessible à tous, chercheurs, médecins ou patients.

S&S : Grâce notamment à leur ton, volontairement décalé ?

V. K. : Oui. Pour battre en brèche ces préjugés de genre, nous avons fait sur cette mini-série le pari de l'humour. Code des romans photos à l'eau de rose, incrustation d'images vintage, animations légères et ironiques... l'univers graphique et sonore que nous avons adopté joue sur ce registre.

S&S : Quels sont les préjugés les plus courants ?

V. K. : Par exemple, on pense à tort que l'ostéoporose est, comme la dépression, une maladie qui affecte principalement les femmes. Or, chez les hommes, un tiers des fractures de la hanche sont bel et bien liées à cette diminution de la densité osseuse. À l'inverse, les problèmes cardiaques toucheraient quant à eux surtout les hommes. C'est tout à fait inexact.

S&S : Mais ces clichés affectent-ils la prise en charge des patients ?

V. K. : Malheureusement oui. La première cause de mortalité des femmes,

ce sont les problèmes cardiovasculaires. Non pas parce que la recherche est en retard sur ce sujet, mais parce que ces pathologies sont mal diagnostiquées chez les patientes, à cause des *a priori* du corps médical. Le même type de biais est observé en recherche. Certains scientifiques sont encore convaincus que les différences observées entre les cerveaux féminin et masculin sont uniquement liées au sexe et présentes dès la naissance. Cela ferme des champs entiers d'exploration en biologie comme en sciences humaines, ce qui est très problématique !

S&S : Au-delà du monde médical, la question du genre est actuellement très présente dans le débat public.

V. K. : Bien sûr. Questionner le genre revient au final à interroger les fondements de nos sociétés, qui se sont construites, qu'on le veuille ou non, sur la domination de la gent masculine sur les femmes. Dénoncer ces inégalités, faire évoluer les choses est un travail énorme. Couple, famille, études, accès au monde du travail, rémunération : pas un domaine de notre société n'y échappe.

**Propos recueillis par
Hélène Perrin**

Six vidéos réalisées avec le soutien de l'Inserm, du CNRS, du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, de l'université Paris Diderot et de l'université Paris-11.

Disponibles :

- sur la chaîne Youtube Inserm

www.youtube.com.inserm

- sur demande sur SérImédis, la banque d'images de l'Inserm

www.serimedis.inserm.fr

CULTURE

DE LA SCIENCE
À L'OPÉRA

En utilisant des approches multiples, des sciences aux arts ou de la philosophie à la technique, De la science à l'opéra permet, le temps d'un week-end, de partager les savoirs, les découvertes et l'imaginaire autour des sciences. Cet événement, organisé par l'association S[cube] en partenariat avec l'Inserm, propose des activités différentes pour chaque public : un moment familial et grand public, un moment pour un public plus averti, un temps professionnel ou encore des ateliers pour les scolaires.

17 - 19 novembre, 10 h - 18 h

Opéra de Massy (91)

Entrée libre sur inscription

Tél. : 09 83 04 10 13 ou

> www.partageonslessciences.com



© Centre Sciences

PROJECTION-
DÉBATNEUROSCIENCES
ET MÉMOIRE

Le Centre-Sciences, centre de culture scientifique, technique et industrielle de la région Centre-Val de Loire, organise un événement sur le thème des neurosciences, cofinancé par l'Union européenne, en partenariat avec le centre de recherche Inra Val de Loire, l'Inserm et l'université de Tours. La projection du film *Je me souviens donc je me trompe* sera suivie d'un débat avec Vincent Camus, psychiatre et membre de l'unité Inserm Imagerie et cerveau de Tours.

9 novembre, 18 h 30, Cinéma Le Balzac, Château-Renault (37)

Entrée libre

> www.grand-ouest.inserm.fr

© DR

FESTIVAL

LES SCIENCES AU
CINÉMA EN OCCITANIE

L'association Carrefour des sciences et des arts propose des soirées où sciences et cinéma se mêlent. Rendez-vous dans 13 cinémas d'Occitanie pour une sélection de très courts métrages produits par le CEA, Universcience, l'Inserm, le CNRS et des centres de médiation de culture scientifique technique et industrielle (CCSTI) sur l'environnement, l'astronomie, l'art et les sciences, la physique, les acteurs de la recherche, etc.



© Carrefour des sciences et des arts

octobre 2017 - février 2018

Entrée libre

> <http://carrefour-sciences-arts.over-blog.com>

CONFÉRENCE DU
JARDIN DES
SCIENCES

Génétique et épigénétique des cancers : de la genèse aux adaptations thérapeutiques

Une conférence animée par Alexandre Gries, doctorant de l'équipe Inserm 1113 qui s'intéresse au stress du développement et à la signalisation cellulaire dans les cancers digestifs et urologiques.

29 novembre, 20 h

Casino Barrière,

Niederbronn-les-Bains (67)

> <http://jardin-sciences.unistra.fr/conferences>

EXPOSITION

IL ÉTAIT UNE FOIS,
LA SCIENCE DANS
LES CONTES

Cette exposition interactive destinée aux enfants de 7 à 11 ans met en scène des concepts et des phénomènes scientifiques dans un univers merveilleux tiré de l'imaginaire des contes de fées. Physique, chimie, mathématiques, géologie, biologie et sciences sociales sont abordées au travers d'expériences amusantes.

3 octobre 2017 - 26 août 2018

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

> www.cite-sciences.fr

CONFÉRENCE

DÉTOURS EN
SCIENCES

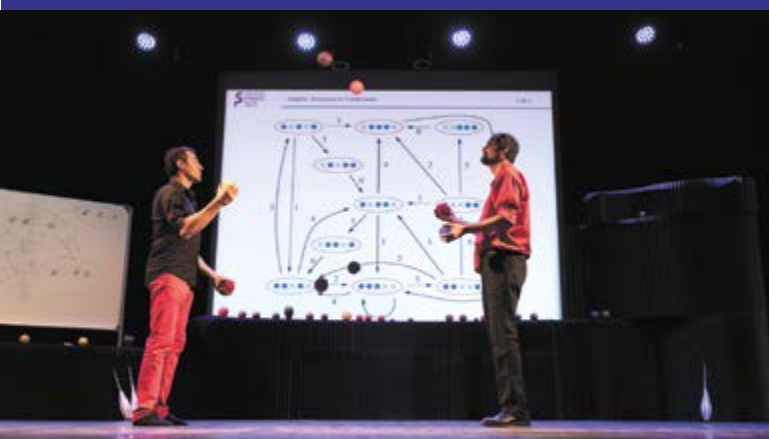
Dans le cadre des conférences déTours en Sciences, Nathalie Heuzé-Vourc'h, chercheuse Inserm au sein du Centre d'étude des pathologies respiratoires, propose une conférence sur l'enjeu sociétal des maladies respiratoires et les nouvelles modalités de traitement par aérosol.

5 décembre, 18 h 30

Salle de conférences Léopold Senghor, Tours (37)

> <http://www.centre-sciences.org>

© Angélique Glison



⬆ L'événement De la science à l'opéra propose, le 18 novembre à l'opéra de Massy, une conférence-spectacle qui mêle mathématiques et jongleries.



© Fingueur in zenzo / Thinkstock

VIENT DE PARAÎTRE

Tous addicts, et après ?**Changer de regard sur les dépendances****Laurent Karila et William Lowenstein**

septembre 2017, Flammarion, coll. « Documents », 360 p., 17 €

Alors qu'il y a eu ces dernières années de vrais progrès dans la connaissance des addictions, la société est restée figée dans le jugement, enfermant les malades dans la culpabilité et l'isolement. *Tous addicts* fait le point sur les nouveaux comportements addictifs, les approches actuelles des traitements, mais aussi sur les potentiels de la prévention. William Lowenstein est médecin spécialisé en addictologie, fondateur de SOS Addictions, et Laurent Karila est psychiatre et chercheur dans l'unité Inserm Neuroimagerie et psychiatrie à Orsay.

**Et si nous aimions nos ados****Alerte ! Adolescents en souffrance****Marie Rose Moro**

septembre 2017, Bayard, 130 p., 14,90 €

Marie Rose Moro, pédopsychiatre, chef de service de la Maison de Solenn (unité Inserm 1178) à Paris, a dirigé l'année dernière une grande étude sur le bien-être et la santé des jeunes en France. À la lumière des résultats, elle lance aujourd'hui une alerte et affirme que l'éducation à la santé, les campagnes de prévention, le repérage des souffrances et les soins s'inscrivent dans le projet national de justice et d'égalité des chances porté par notre République.

**Les données génétiques****Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)**

octobre 2017, La Documentation française, coll. « Point CNIL », 216 p., 9,70 €

L'exploitation des données génétiques, initialement circonscrite à la sphère médicale et à l'identification judiciaire tend à se développer dans des domaines de plus en plus diversifiés. Les lois sur la protection des données personnelles sont venues actualiser ce cadre juridique. À ce titre, la CNIL joue un rôle prépondérant. L'ouvrage présente un état des lieux, rappelle quelles ont été les lois votées en France depuis 1994 et fait le point sur les dernières avancées en matière de recherche génétique comme de protection de ces données personnelles.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran

**Diabète : vrais espoirs ?****De la recherche aux soins****Fabrizio Andreelli et Chloé Amouyal**

septembre 2017, Vigot, 192 p., 12 €

Fabrizio Andreelli, chercheur Inserm à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris (unité 1166) et Chloé Amouyal, médecin en diabétologie, font le point sur les connaissances scientifiques dans le domaine des diabètes : pancréas artificiels, techniques de mesure de la glycémie ou découvertes sur les bactéries de l'intestin.

réflexion pluridisciplinaire s'impose. Les neurosciences et la médecine croisent ici la philosophie, la science informatique et l'histoire, pour mettre en lumière la complexité de nos mémoires. Cet ouvrage est dirigé par Francis Eustache, directeur de l'unité Inserm 1077 à Caen.

**Comment lire avec les oreilles**
Et 40 autres histoires sur le cerveau humain**Laurent Cohen**

septembre 2017, Odile Jacob, coll. « Sciences », 272 p., 23 €

Que vaut-il mieux croire, ses yeux ou ses oreilles ? Pourquoi accordons-nous plus de poids aux bonnes nouvelles qu'aux mauvaises ? Répondre à toutes ces questions, et à beaucoup d'autres, avec précision et clarté, sans oublier l'humour ni négliger la dernière avancée scientifique, tel est le défi que relève Laurent Cohen, chercheur à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (unité Inserm 1127) à Paris.

**Ma mémoire et les autres****Sous la dir. de Francis Eustache**

septembre 2017, Le Pommier/Observatoire B2V des mémoires, coll. « Essais », 176 p., 17 €

Dans un monde hyper-connecté, où des événements majeurs bouleversent les devenirs individuels, comme c'est le cas des attentats, une

Science
& santé

#38

Novembre - Décembre 2017

Abonnement gratuit, écrire à :
science-et-sante@inserm.frInserm, 101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
www.inserm.fr

Directeur de la publication Yves Lévy **Directeur de la rédaction** Arnaud Benedetti **Rédacteur en chef** Yann Cornillier **Secrétaires de rédaction** Marie-Charlotte Ferran, Annie Metais **Cheffe de rubrique** Julie Coquart **Assistante d'édition** Annie Metais **Ont collaboré à ce numéro** Kheira Bettayeb, Alice Bomboy, Oriane Dioux, Françoise Dupuy Maury, Alexandra Foissac, Gabrielle Mérite, Charles Muller, Pascal Nguyen, Julie Paysant, Hélène Perrin, Vincent Richeux, Nicolas Rigaud, Angeline Rouers, Bruno Scala **Conception graphique** Primo&Primo **Direction artistique** Myriem Belkacem, Primo&Primo **Iconographie** Cécile Depot **Photos Inserm disponibles sur** www.serimedis.inserm.fr ; **audiovisuel@inserm.fr** **Crédit de couverture** Illustration : DAQ/Agent 002 **Impression** Aubin Imprimeur
N° ISSN : 2267-0572 **Dépôt légal : Novembre 2017**



Ce produit est 100 % recyclé.

toulouse
métropole

Le Point

PRÉSENTE



FUTURA 2017 POLIS

Le festival de l'innovation

Rendez-vous sur
futurapolis.com

Le Point Innovation



TOULOUSE
24-25 NOVEMBRE

QUAI DES SAVOIRS - FACULTÉ DE MÉDECINE - MUSEUM D'HISTOIRE NATURELLE



AVANT

"QUEL LOSER !
IL N'A AUCUNE
VOLONTÉ
POUR ARRÊTER"

"L'ALCOOL ? AUCUN DANGER,
IL MATTRISE !"

"IL DESSOULE PAS
DU MATIN AU SOIR,
C'EST UNE VRAIE LOQUE"

CHOC

santé

LES MALADES
NE CHANGENT PAS,
MAIS NOTRE REGARD
SUR LA MALADIE
PEUT CHANGER !



APRÈS

"DEPUIS
QUINZE JOURS,
IL NE BOIT PLUS,
IL SE SOIGNE"

"IL A FAIT LES TESTS,
IL EST DÉPENDANT À L'ALCOOL"

"SON MÉDECIN,
SES POTES, TOUS VONT
L'AIDER À S'EN SORTIR"



Instituts
thématiques  **Inserm**

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

 **lemuscadier**
www.muscadier.fr

 **Inserm**

MAGAZINE GRATUIT
NE PEUT ÊTRE VENDU