

# Science & santé

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

Fibromyalgie  
L'invisible douleur

Synthétiseur vocal  
Sur la bonne voie !

Grippe 2016  
Particulièrement virulente ?



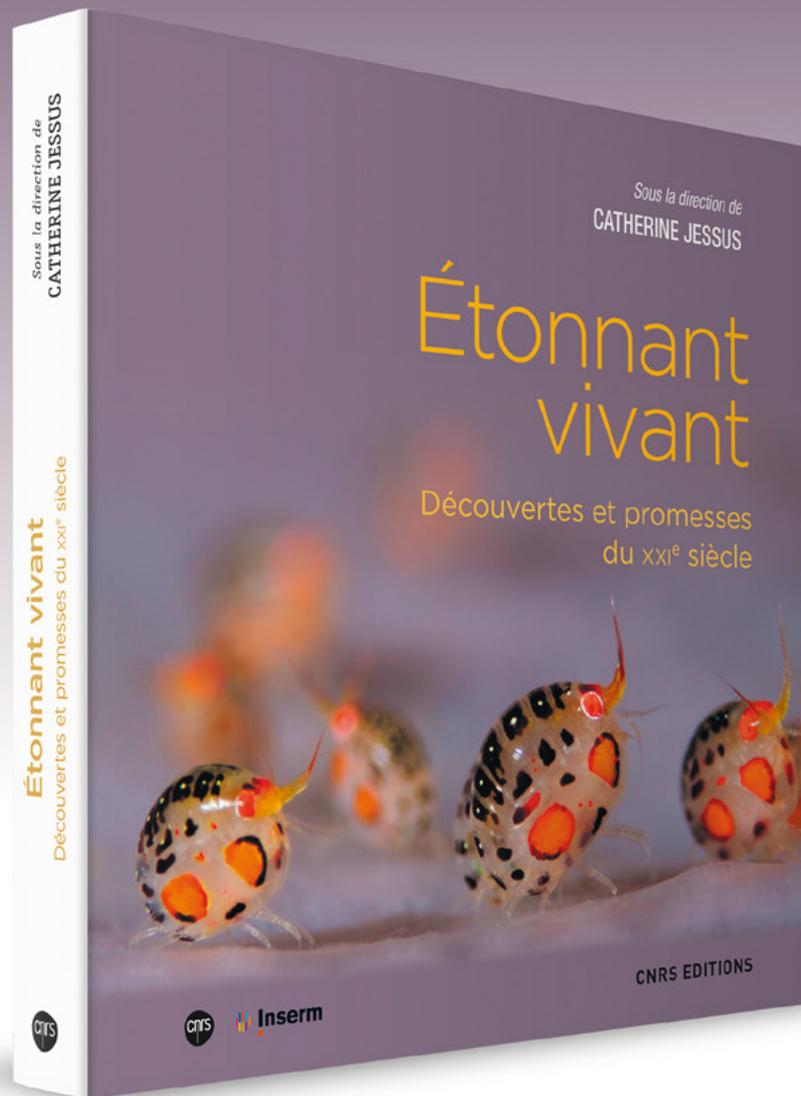
## Sommeil

La santé vient  
en dormant

# 35

MARS  
AVRIL 2017

Inserm



Un voyage à travers les grandes découvertes  
et les promesses portées par les sciences  
du vivant au XXI<sup>e</sup> siècle,

*sous la direction de Catherine Jessus*

En vente en librairie ou sur [www.cnrseditions.fr](http://www.cnrseditions.fr)

**CNRS EDITIONS**



**Inserm**

## ÉDITO



Illustration de Benjamin

### Joëlle Adrien

Neurobiologiste, directrice de recherche Émérite Inserm, Hôtel-Dieu de Paris (AP-HP) - Université Paris-Descartes, Présidente de l'Institut national du sommeil et de la vigilance

## Manque de sommeil : attention danger !

**Les alertes sont lancées depuis plus de 10 ans mais le phénomène s'emballé.** Nous, acteurs de la société contemporaine, ne dormons pas suffisamment. Petits ou grands, nous reléguons notre sommeil au presque dernier rang de nos priorités. Pas seulement derrière la performance ou le travail mais également derrière les loisirs. Ainsi on néglige, consciemment ou pas, les conséquences souvent graves d'un sommeil insuffisant sur ses facultés physiques et mentales ainsi que sur sa santé. Problème de santé publique, le manque de sommeil est également un enjeu sociétal car, à l'ère des nouvelles technologies de l'information et de la communication, nous vivons dans une civilisation du 24 h sur 24 et 7 jours sur 7. Résultat, nous ne ménages ni temps ni espace préservés des stimulations exté-

rieures, condition indispensable au déroulement d'un « bon » sommeil. Civilisation de l'hyperconnexion mais aussi horaires sociaux tardifs le soir entraînent le retardement de l'heure de l'endormissement sans pour autant différer celle du lever. Au contraire, certains prônent maintenant les bienfaits du lever très matinal, sans préciser que cette pratique nécessite d'aménager son heure de coucher afin d'avoir suffisamment de sommeil. Enfin, le souci croissant du « bien-être » - autre course à la performance - est intensifié par les objets connectés et les diverses applications qui y sont dédiées. Il faut bien préciser qu'en aucun cas ceux-ci ne sont capables d'analyser le sommeil, contrairement à ce que prétendent leurs concepteurs. Cette réserve faite, ils peuvent être utiles pour renseigner sur son niveau d'activité physique ainsi que sur la régularité de ses horaires. Ils peuvent alors aider à une prise de conscience de l'impact du rythme de vie sur le sommeil et, par là même, des enjeux de celui-ci sur la santé.

## SOMMAIRE

- 4 À LA UNE**  
Fibromyalgie L'invisible douleur
- 6 ACTUALITÉS**  
**C'EST FONDAMENTAL**  
Cardiologie Quand le cœur fait du gras  
Syndrome métabolique La *junk food* modifie le cerveau  
Toxicologie Des cellules de peau jouent les boules de cristal
- 12 C'EST NOTRE SANTÉ**  
Vieillesse Plus d'équilibre pour moins de chutes
- 16 C'EST POUR DEMAIN**  
Innovation technologique  
Un synthétiseur vocal sur la bonne voie
- 19 C'EST AILLEURS**  
États-Unis/Diabète de type 2  
Efficacité prouvée pour le sémaglutide !
- 20 TÊTES CHERCHEUSES**  
**À L'HONNEUR**  
Olivier Delattre Pour la recherche, pour la médecine, pour les enfants !

- 22 L'INSTANT OÙ**  
Françoise Benoit-Vical « J'étais alors la seule biologiste au sein d'un laboratoire de chimistes »
- 23 PREMIER SUCCÈS**  
Brooke Tata Le cerveau, siège de l'infertilité
- 36 REPORTAGE**  
Centre de recherche en neurosciences de Lyon La pensée passe à l'action
- 40 ENTREPRENDRE**  
ElyssaMed L'espoir d'une immunothérapie contre le cancer du poumon
- 42 OPINIONS**  
Grippe hivernale Une épidémie particulièrement virulente ?
- 44 STRATÉGIES**  
« L'anatomopathologie ? Par excellence, une discipline à l'interface »
- 46 BLOC-NOTES**  
Livre Améliorer son cerveau, oui mais pas n'importe comment !  
Exposition Viral, du microbe au fou rire, tout s'attrape

## GRAND ANGLE



## SOMMEIL

La santé vient en dormant

## FIBROMYALGIE

L'invisible  
douleur

© Inserm / Étienne Bergouen



⤴ La stimulation magnétique transcrânienne peut soulager la douleur chez les patients fibromyalgiques.

**On en ignore les causes, les traitements sont peu efficaces contre elle et ceux qui en souffrent ont du mal à être diagnostiqués... Elle ? La fibromyalgie. À l'occasion de la remise du rapport parlementaire sur ce sujet, Science&Santé donne la parole au député Patrice Carvalho, à la chercheuse Nadine Attal et à la présidente d'une association de malades, Nadine Randon, pour mettre en lumière ce syndrome méconnu.**

« J'ai mal partout », « C'est comme si j'étais passé sous un rouleau compresseur », « Je suis fatigué »... autant d'expressions que les patients fibromyalgiques peuvent utiliser lors d'une consultation médicale. Et « C'est dans votre tête » est une des réponses qu'ils peuvent malheureusement parfois entendre. Car il est bien là, le souci, pour la fibromyalgie : il n'existe pas de marqueurs de la maladie. Entendez par là que les examens radiologiques ou d'imagerie ne révèlent aucun problème. Pourtant,

**Nadine Attal, Serge Perrot** : unité 987 Inserm - Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur

la fibromyalgie est bien une maladie. Encore que. Pour l'Organisation mondiale de la santé, c'est le cas : la fibromyalgie est une maladie classée en rhumatologie et possède son propre code, M79-7, depuis 1992. Alors qu'en France, on parle de syndrome, c'est-à-dire « une constellation de symptômes dont les causes peuvent être multiples », explique **Nadine Attal**, directrice du Centre d'étude et du traitement de la douleur (CETD), à l'hôpital parisien Ambroise-Paré.

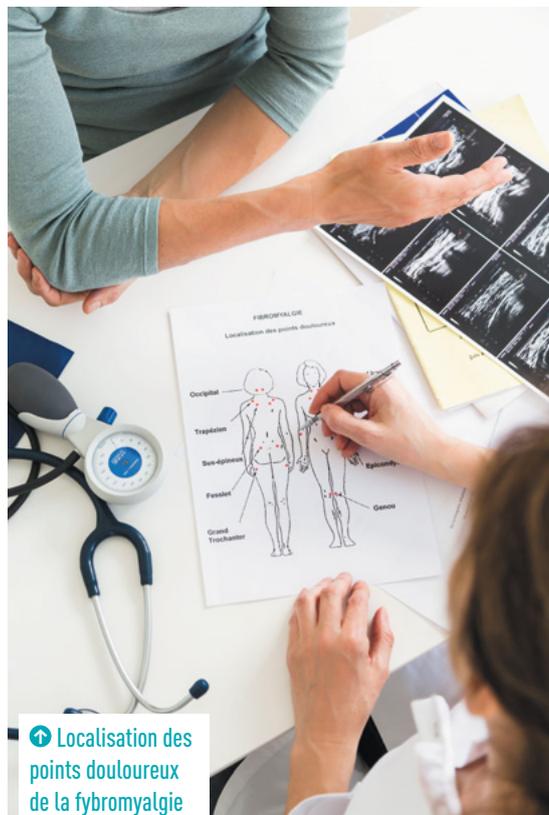
### Un besoin de reconnaissance

Simple problème de sémantique ou reflet d'un mal plus profond ? Pour Nadine Randon, présidente de l'association Fibromyalgie SOS, si la reconnaissance de la fibromyalgie comme une maladie peut être pertinente, ce serait surtout par rapport à l'entourage. « En effet, pour les proches des personnes qui en souffrent, le terme syndrome ne veut souvent pas dire grand-chose. Or, si les fibromyalgiques vivent si mal leur pathologie, c'est essentiellement par un manque de reconnaissance de leur souffrance. » Une attente entendue par le député Patrice Carvalho, à l'initiative d'une enquête parlementaire sur le sujet. Dans

le rapport remis en octobre dernier, la première des vingt propositions porte sur la substitution du mot maladie au mot syndrome. Si le député s'est emparé de cette question de santé – chose rare au Parlement –, c'est parce qu'il y a été confronté, par le biais de la femme d'un collègue. « À force de consulter et de s'entendre dire qu'elle n'avait rien, elle en arrivait à se demander si elle était folle », se souvient-il. S'il n'y a pas de signes cliniques mesurables, les marqueurs, c'est en partie car l'origine de la fibromyalgie demeure inconnue. « Ce que l'on constate chez ces patients, c'est un abaissement du seuil de sensibilité à la douleur, souligne Nadine Attal. Mais ce n'est pas une explication sur les mécanismes défaillants. »

### Un diagnostic tardif

Cette absence de marqueurs provoque également une longue errance pour le patient avant que le diagnostic ne soit posé. L'enquête menée en 2014 auprès de 4 500 personnes par l'association de patients Fibromyalgie SOS montre que même si le délai entre les premiers signes et le diagnostic diminue, il est encore d'environ 6 ans, pour les personnes diagnostiquées après 2010. Il existe cependant des critères physiques, proposés par l'*American college of rheumatology*, fondés sur l'autoévaluation de la douleur par le patient au niveau de 18 points du corps. Sont pris en compte aussi la présence de symptômes associés : fatigue, troubles cognitifs, insomnie... De plus, deux questionnaires sont à disposition des médecins : l'un, *Fibromyalgie*



➔ Localisation des points douloureux de la fibromyalgie

## Quels traitements pour la fibromyalgie ?

En plus de son difficile diagnostic, le syndrome est également ardu à combattre. Côté pharmacologique, le paracétamol fonctionne peu. « Certains antidépresseurs et certains antiépileptiques peuvent apporter un soulagement, mais ils sont inconstamment et modérément efficaces », soulignent Nadine Randon et Nadine Attal. Pour la chercheuse, la psychothérapie est essentielle pour accompagner les patients et leur apprendre à gérer la douleur et le stress inhérent. Quant au reconditionnement à l'effort – une reprise de l'activité physique qui a, en général, été abandonnée à cause de la douleur –, il doit se faire de façon graduelle. À ces prises en charge, Nadine Randon ajoute les bienfaits procurés par les cures thermales, qui aident à gérer le stress et soulagent le corps douloureux. La stimulation magnétique transcranienne\* (TMS), qui induit des courants électriques sur les neurones grâce à une bobine magnétique posée à la surface du crâne, est utilisée au CETD de l'hôpital Ambroise-Paré et a prouvé son efficacité dans deux études. « Certainement car elle a un effet sur le renforcement des systèmes qui contrôlent la douleur », estime Nadine Attal. Surtout, les deux femmes insistent sur deux points essentiels : l'écoute du patient et l'importance de la relation patient-médecin.

\* Voir *S&S* n°22, Grand angle « Douleur. Bientôt sous contrôle ? », p. 24-35

➤ A. Mhalla et al. *Pain*, juillet 2011, doi: 10.1016/j.pain.2011.01.034

➤ G. Cruccu et al. *Eur J Neurol*, octobre 2016, doi: 10.1111/ene.13103

*Impact Questionnaire*, cible plus précisément l'état du patient : il mesure l'activité physique, les possibilités de travail, la dépression, l'anxiété, le sommeil, la douleur, la raideur, la fatigue et la sensation de bien-être. Quant au *Fibromyalgia Rapid Screening Tool* (FIRST), mis au point par **Serge Perrot**, vice-président de la Société française d'étude et de traitement de la douleur, il permet de dépister rapidement, en 6 questions, la probabilité d'une fibromyalgie. Cependant, Nadine Attal explique que le diagnostic se fait après élimination d'autres maladies qui présentent des symptômes communs comme la fatigue chronique, la spondylarthrite ou encore un lupus.

### Une expertise de l'Inserm à venir

Pour Patrice Carvalho, il est clair que « nous ne pouvons pas abandonner 2 millions de Français qui souffrent. » Car bien que peu connue, la fibromyalgie n'est pas une maladie – ou un syndrome – rare, et concerne entre 3 et 5 % de la population, majoritairement des femmes. Sans que cette prédominance féminine soit clairement expliquée. Les recherches doivent donc continuer – c'est une autre des propositions du rapport – afin d'éclairer les nombreuses zones d'ombre qui entourent la fibromyalgie. Au cours de l'année 2017, l'Inserm va ainsi mener une expertise collective afin d'identifier les axes à privilégier. Avec l'espoir pour les patients d'une meilleure compréhension, et prise en charge, de cette douleur invisible.

Julie Coquart

⚡ **Spondylarthrite.** Inflammation chronique des articulations

⚡ **Lupus.** Maladie inflammatoire chronique auto-immune liée à un dysfonctionnement des défenses immunitaires

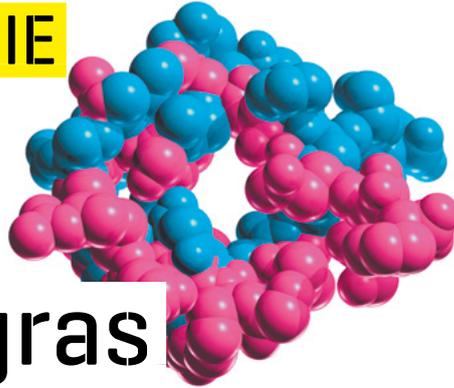
### Retrouvez le rapport parlementaire :

<http://www2.assemblee-nationale.fr/documents/notice/14/rap-enq/r4110/index/depots>

[www.fibromyalgiesos.fr](http://www.fibromyalgiesos.fr)  
[www.fibromyalgie-france.org](http://www.fibromyalgie-france.org)

## CARDIOLOGIE

# Quand le cœur fait du gras



© Laguna / SJP / Photea

lesquels nous avons pu marquer ces cellules souches et vérifier qu'en effet, elles se différenciaient in vivo en adipocytes. »

Des analyses in vitro ont permis d'aller plus loin : en testant les caractéristiques des différentes protéines présentes dans le myocarde, les chercheurs ont identifié la molécule en charge du recrutement des cellules souches et de leur différenciation en tissu gras : « Le myocarde sécrète lui-même un facteur qui favorise cette accumulation de gras ; il s'agit d'une molécule très connue : le peptide natriurétique auriculaire (ANP) », explique Stéphane Hatem. En effet, l'ANP est une hormone qui régule la pression artérielle et dont la sécrétion augmente avec l'activité du cœur. Selon l'hypothèse de Stéphane Hatem, une forte activité cardiaque induirait une importante synthèse d'ANP et donc de tissu gras afin de répondre aux besoins énergétiques du cœur. Mais cette accumulation, lorsqu'elle devient excessive, l'exposerait à des risques de fibroses.

Ces travaux sont primordiaux car, comme le rappelle Stéphane Hatem, l'incidence de la fibrillation auriculaire ne cesse d'augmenter, du fait du vieillissement de la population. Elle est en effet de 1 % chez les plus de 60 ans et de 10 % au-delà de 80 ans. Ces résultats et ceux qui détermineront le rôle du tissu gras cardiaque ouvrent ainsi la voie à une prise en charge plus précoce des personnes à risque. In fine, l'objectif des chercheurs est « d'identifier des cibles très en amont de l'arythmie pour éviter cette dérive du myocarde vers le substrat de l'arythmie ».

Bruno Scala

**Lorsqu'il est en excès, le tissu gras qui s'accumule autour du cœur augmente les risques de survenue d'arythmies cardiaques, notamment la plus fréquente d'entre elles, la fibrillation auriculaire. Ce tissu gras est pourtant synthétisé par des cellules issues du cœur lui-même, selon des mécanismes qui viennent d'être découverts.**

**Le cœur, ou myocarde, fonctionne selon un mécanisme simple : le sang y pénètre par les oreillettes et ressort par les ventricules.** Ce mécanisme obéit à une synchronisation minutieuse, dont le dérèglement – on parle d'arythmie – peut avoir des conséquences graves. L'une des principales arythmies concerne les oreillettes et est appelée fibrillation auriculaire (ou atriale), première cause cardiaque d'accident vasculaire. Des travaux issus de la collaboration de trois équipes Inserm, à Paris et Marseille, mettent en lumière le processus qui mène à ces conséquences délétères. Des travaux antérieurs avaient montré que le tissu adipeux qui se trouve autour

du cœur, alors même que celui-ci sert comme carburant, favorise la fibrose du myocarde quand il est en excès. Or, la fibrose – une modification de la structure des tissus qui fait généralement suite à une inflammation – peut ensuite entraîner une fibrillation auriculaire. Les chercheurs de l'Inserm ont cette fois-ci découvert comment ce tissu gras se forme : « Nous avons montré que des cellules souches résidant dans la paroi de l'oreillette participent à l'accumulation de ce gras, car elles peuvent se transformer en tissu adipeux », résume Stéphane Hatem, à Paris, qui a encadré ces recherches. « À partir d'échantillons d'oreillettes humaines, nous avons pu isoler ces cellules souches, les localiser dans le tissu, puis les mettre en culture afin d'induire leur différenciation en adipocytes, les cellules spécialisées dans le stockage du gras, détaille le chercheur. Nous avons aussi développé des modèles de souris qui reproduisent ces phénomènes d'accumulation de gras, chez

⇨ **Cellules souches.** Type de cellules capable de se différencier en de nombreux autres types

⇨ **Différenciation.** Processus aboutissant à la formation de cellules spécialisées

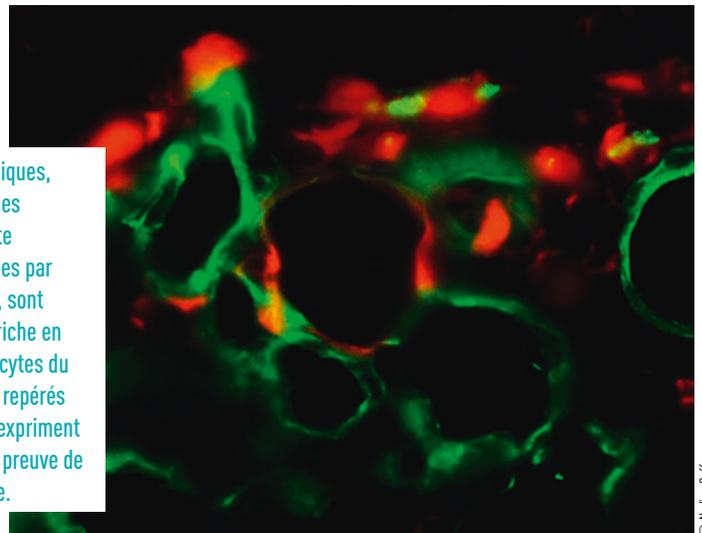
**Unité 1166 :** Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie, Unité de recherche sur les maladies cardiovasculaires, du métabolisme et de la nutrition, équipe Nutriomique : Nutrition et Obésité ; Approches Systémiques (NutriOmics)

**Unité 910 :** Inserm – Aix-Marseille Université, Génétique médicale et génomique fonctionnelle

**Stéphane Hatem :** unité 1166 Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie, Unité de recherche sur les maladies cardiovasculaires, du métabolisme et de la nutrition, équipe Physiopathologie de l'excitabilité cellulaire

N. Suffee et al. PNAS, 17 janvier 2017, doi : 10.1073/pnas.1610968114

⇨ Des souris transgéniques, dont les cellules souches de la paroi de l'oreillette (épicarde) sont marquées par un fluorochrome rouge, sont soumises à un régime riche en graisse. Certains adipocytes du tissu gras épicardique, repérés par un marquage vert, expriment le fluorochrome rouge, preuve de leur origine épicardique.



© Nadine Suffee

## CANCER

# Les BH3 mimétiques préfèrent les BCL-2 libres



© Equipe Philippe Juin / U1232 / Inserm

➔ En vert, une cellule tumorale de cancer du sein traitée avec une molécule BH3 mimétique est en train de mourir.

Les molécules BH3 mimétiques sont un traitement anti-cancer en développement, très prometteur. Elles doivent leur nom à la présence d'une partie similaire au domaine BH3 d'une protéine, dont elles reproduisent la capacité à favoriser la mort cellulaire programmée, en bloquant l'activité de protéines baptisées BCL-2. Problème : ce traitement laisse souvent des cellules cancéreuses survivantes. **Philippe Juin** et ses collègues viennent d'expliquer pourquoi : les BH3 mimétiques sont beaucoup plus efficaces

contre les BCL-2 flottant à l'intérieur de la cellule, dans le cytosol, que contre celles qui sont fixées aux membranes des mitochondries (des structures intracellulaires), plus difficiles à atteindre. L'équipe tente désormais d'élucider les mécanismes permettant la mobilité des BCL-2 des mitochondries vers le cytosol, pour augmenter l'efficacité des traitements. **K. B.**

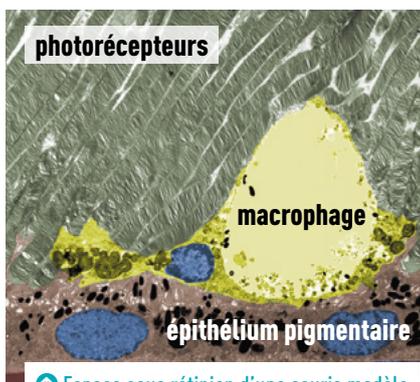
**Philippe Juin** : unité 1232 Inserm/CNRS/Université d'Angers – Université de Nantes, Centre de recherche en cancérologie et immunologie de Nantes-Angers

📄 J. Pécot *et al. Cell Reports*, 30 décembre 2016, doi : 10.1016/j.celrep.2016.11.064

## DMLA

## Un rôle du facteur H explicité

Quel est le lien entre la péritonite, une inflammation du péritoine, et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ? Une histoire de facteur H du complément (CFH), une molécule impliquée dans la phagocytose et l'immunité innée, et de macrophages, cellules du système immunitaire chargées d'absorber et digérer les corps étrangers. Sur des modèles murins de DMLA et de péritonite, **Florian Sennlaub** et son équipe à l'Institut de la vision ont démontré que le CFH se lie aux macrophages et inhibe l'activation de leurs récepteurs CD47, étape nécessaire à leur élimination dans la phase résolutive d'inflammation aiguë. Un variant du CFH, nommé CFH H402, constitue un facteur de risque majeur pour la DMLA : il retarde plus fortement cette élimination, ce qui peut expliquer l'accumulation chronique de macrophages pathogéniques dans la DMLA. Tout en explicitant l'implication du variant CFH H402 dans la DMLA, ces résultats suggèrent un nouveau rôle du CFH dans l'inflammation et une nouvelle stratégie thérapeutique jouant sur l'activation de CD47 pour induire la résolution des inflammations chroniques. **A. F.**



➔ Espace sous-rétinien d'une souris modèle de la DMLA, observé en microscopie électronique à transmission en fausse couleur. L'accumulation de macrophages dans cet espace est un signe de la maladie.

🔴 **DMLA.** Maladie qui touche la macula, zone centrale de la rétine, chez les personnes de plus de 50 ans, et peut entraîner la perte de la vision centrale.

🔴 **Complément.** Système d'une trentaine d'enzymes impliquées dans la réponse immunitaire

🔴 **Phagocytose.** Ingestion et destruction de particules ou microorganismes

**Florian Sennlaub** : unité 968 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Institut de la vision, équipe Inflammation, dégénérescence et remodelage vasculaire dans les pathologies rétinienne

📄 B. Calippe *et al. Immunity*, 21 février 2017

## EN BREF

## Cancer du foie

## L'insuline néfaste ?

Si l'insuline est bien connue pour son rôle clé dans la régulation de la glycémie, elle l'est moins pour ses effets déclenchant ou aggravant dans de nombreux tumeurs. Les travaux d'**Anne-Françoise Burnol**, à l'Institut Cochin, ont montré que l'insuline a des effets prolifératifs dans le foie et qu'ils sont sous le contrôle de Grb14, un inhibiteur de l'activité du récepteur de l'hormone. De plus, en s'intéressant à 86 patients atteints d'hépatocarcinomes, les chercheurs ont montré que l'expression de Grb14 est fortement diminuée dans 60 % des cas dans le tissu cancéreux. Grb14 pourrait donc constituer un levier d'inhibition de la prolifération des cellules du foie. **J. C.**

**Anne-Françoise Burnol** : unité Inserm 1016/CNRS 8104 – Université Paris-Descartes, équipe Signalisation de l'insuline et du glucose, et glucotoxicité

📄 L. Morzyglod *et al. Hepatology*, 16 décembre 2016, doi : 10.1002/hep.28972



## Revu et corrigé

Dans le S&S n°34, l'article « Leucémie. Quand le PCNA migre, les cellules cancéreuses festoient », p.6, les références de la publication sont : D. Ohayon *et al. Scientific Reports*, 19 octobre 2016, doi : 10.1038/srep35561

Véronique Witko-Sarsat et Didier Bouscary sont membres de l'Institut Cochin.

## SYNDROME MÉTABOLIQUE

La *junk food* modifie  
le cerveau

**Notre alimentation interfère avec notre cerveau. Manger gras et sucré enflamme ainsi l'hypothalamus, ce qui a des conséquences délétères sur notre métabolisme. L'équipe de Daniela Cota, à Bordeaux, a cependant trouvé le moyen d'inhiber ce phénomène.**



© Syda Productions / Fotolia

**Nous sommes ce que nous mangeons.** L'adage vient encore une fois d'être validé par les découvertes de l'équipe Inserm de **Daniela Cota**, au Neurocentre Magendie, à Bordeaux. En collaboration avec les équipes de **Djoher Nora Abrous**, dans le même centre, et de Sophie Laye, à l'Inra, les chercheurs ont révélé que la consommation de *junk food*, à savoir un mélange de graisses saturées, celles d'origine animale, et de sucres, peut altérer le fonctionnement du cerveau et mener à l'obésité et au diabète. Ces deux maladies, qui représentent un important enjeu sociétal, sont connues pour être associées à l'inflammation. « Nous avons montré qu'en agissant au niveau du cerveau, on peut empêcher cette réaction dans l'ensemble du corps », souligne Daniela Cota. Comment les chercheurs s'y sont-ils pris ? Ils ont nourri durant trois semaines des souris avec des aliments riches en graisses saturées et en sucres, comme des gâteaux. Ils ont découvert que ces rongeurs, outre une augmentation de l'appétit, de leur poids et de leur masse grasseuse, développaient en parallèle une prolifération anormale, puis une réponse inflammatoire, de la microglie hypothalamique, un type de cellules qui forme la principale défense immunitaire du cerveau. « Cela suggère que ce mécanisme de prolifération cellulaire a un rôle clé dans le déclenchement

des troubles métaboliques associés à la prise de poids », commente la chercheuse. Une inflammation était également présente dans le reste du corps avec une augmentation des niveaux de plusieurs marqueurs sanguins d'inflammation, comme les hormones leptine et interleukine-1 bêta, et celui de cellules immunitaires liées à l'inflammation, les macrophages.

Les chercheurs ont alors émis l'hypothèse que le blocage de la prolifération de la microglie pourrait supprimer l'inflammation. Ils ont administré aux souris de l'arabinofuranosyl cytidine (AraC),

⬇ Sur cette reconstruction en 3D, la co-localisation d'un marqueur de prolifération cellulaire (BrdU, en vert) et d'un marqueur de la microglie (Iba-1, en rouge) montre l'augmentation de ce type de cellules chez les souris nourries à la *junk food*.



© Inserm / Caroline André

une molécule antimétabolique, c'est-à-dire capable d'empêcher les divisions cellulaires, et donc la prolifération cellulaire. Cela a suffi pour que la microglie hypothalamique conserve son aspect normal, que les souris retrouvent un appétit similaire à celui qu'elles possédaient avant leur régime gras-sucrés, et que la leptine et les autres marqueurs d'inflammation dans le sang retrouvent un niveau normal. Par ailleurs, les chercheurs ont remarqué que seul le régime riche en gras saturés et en sucres provoquait l'inflammation délétère. Des souris nourries d'aliments riches uniquement en sucres, ou en graisses, ou en sucres et en graisses insaturées (d'origine végétale) ne présentaient pas, elles, ce type de modifications. L'équipe de Daniela Cota tente maintenant de comprendre précisément quelles molécules présentes dans le gras saturés interfèrent avec l'hypothalamus. Avec l'espoir de perspectives cliniques pour lutter contre l'obésité et le diabète.

**Agnès Noël**

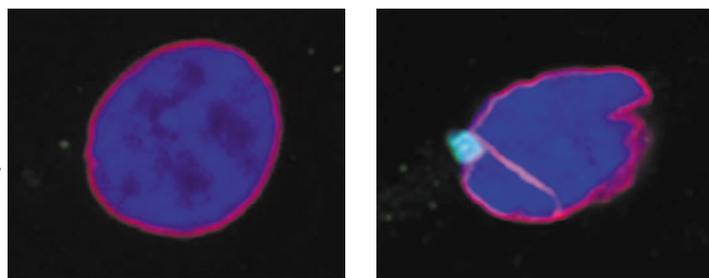
**Daniela Cota** : unité 1215 Inserm – Université de Bordeaux, Balance énergétique et obésité

**Djoher Nora Abrous** : unité 1215 Inserm – Université de Bordeaux, Neurogenèse et physiopathologie

⚡ C. André et al. *Diabetes*, 30 novembre 2016, doi : 10.2337/db16-0586

## Maladie neurodégénérative

### L'origine de FXTAS mieux comprise



© Nicolas Charlet-Berguerand

⬆ Noyaux de neurones dérivés de cellules de patients sains (à gauche) et malades (à droite). En bleu, le noyau et, en rouge, l'enveloppe nucléaire. Chez les malades, la protéine FRMpolyG (en vert) interagit avec l'enveloppe nucléaire et la déstabilise.

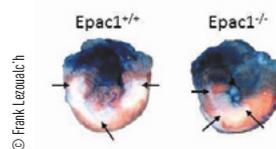
Le syndrome d'ataxie et de tremblement lié à l'X fragile (FXTAS) est une maladie neurodégénérative rare. Incurable à ce jour, elle induit des troubles de la motricité et un déclin cognitif chez les hommes de plus de 50 ans. Il était bien établi que des répétitions anormales de 3 nucléotides – les éléments de base des gènes – CGG dans le gène *FMR1* étaient à l'origine de FXTAS, mais les mécanismes précis n'étaient pas connus. Grâce à des travaux menés sur des cellules neuronales de patients, dérivées de cellules de peau, et des souris génétiquement modifiées, **Nicolas Charlet-Berguerand**, à Strasbourg, montre que la maladie résulte de l'expression – ou traduction – des nucléotides CGG en une protéine pathogène : FMRpolyG, différente de celle normalement codée par *FMR1* (FMRP). La traduction des répétitions CGG en protéine FMRpolyG a lieu en l'absence d'un élément habituellement indispensable à cette étape : une séquence de nucléotides particulière, dite codon d'initiation AUG. Elle débute ici grâce à un codon différent : ACG. Désormais, l'équipe tente de voir si la protéine FMRpolyG peut servir de biomarqueur pour prédire l'apparition ou l'évolution de la maladie. Avec l'espoir de stratégies thérapeutiques. **K. B.**

**Nicolas Charlet-Berguerand** : unité 964 Inserm/CNRS – Université de Strasbourg, Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire

📄 C. Sellier *et al.* *Neuron*, 18 janvier 2017, doi : 10.1016/j.neuron.2016.12.016

## INFARCTUS CARDIAQUE

### Une nouvelle piste thérapeutique ?



© Frank Lezoualc'h

⬆ Coupes de cœur de souris après infarctus du myocarde. La zone nécrosée (en blanc, repérée par les flèches noires) est réduite en absence de la protéine Epac1 (à droite, Epac1<sup>-/-</sup>).

Inhiber la protéine Epac1, exprimée principalement dans les cellules cardiaques, pourrait constituer un traitement de choix pour diminuer les conséquences de l'infarctus du myocarde (IDM). Frappant 120 000 Français chaque année, celui-ci induit la nécrose d'une zone plus ou moins vaste du muscle cardiaque, le myocarde. Sur des cellules cardiaques de souris cultivées en laboratoire, le biologiste toulousain **Frank Lezoualc'h** et ses collègues ont observé qu'en cas de manque d'oxygène – situation analogue à celle d'un IDM –, Epac1, dont le rôle est encore mal établi, est activée, et induit la mort des cellules cardiaques. D'où l'idée d'« éteindre »

son gène chez des souris modifiées génétiquement. Puis de provoquer un IDM chez ces rongeurs. Bingo : la surface cardiaque lésée est divisée par deux, et le nombre de cellules cardiaques mortes diminué de 45 % ! Prochaines étapes pour l'équipe : développer des inhibiteurs pharmacologiques de la protéine Epac1, et les tester chez l'animal pour voir s'ils confèrent une protection cardiaque similaire à celle observée dans cette étude.

**K. B.**

**Frank Lezoualc'h** : unité 1048 Inserm-Université Toulouse III, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires

📄 L. Fazal *et al.* *Circulation Research*, 17 janvier 2017, doi : 10.1161/CIRCRESAHA.116.309859

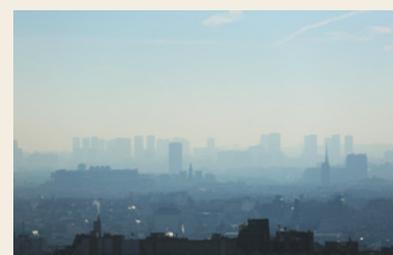


QUESACO

## Particules fines

Pic de pollution et circulation alternée riment souvent avec taux élevés de particules fines... Ces dernières sont aussi désignées par l'expression « matières particulaires » (*Particulate Matter* ou PM, en anglais). Si une partie d'entre elles sont d'origine naturelle, l'autre est due aux activités humaines (transformation d'énergie, combustion d'énergies fossiles...). Réparties en différentes catégories selon leur diamètre, elles ont été classées « cancérigènes certains » par le Centre international de recherche

sur le cancer, une agence de l'OMS. Ainsi les PM<sub>10</sub> (diamètre inférieur à 10 micromètres) peuvent-elles atteindre les bronches, les PM<sub>2,5</sub> les alvéoles pulmonaires et les PM<sub>1</sub> la circulation sanguine en franchissant la barrière alvéolo-capillaire. Avec une longue liste d'effets néfastes : atteintes des voies respiratoires, cancer du poumon, AVC, infarctus du myocarde... Dans le cadre de la cohorte européenne ESCAPE, **Rémy Slama**, épidémiologiste, a montré que l'exposition des femmes enceintes aux particules fines est associée à la naissance de bébés de poids inférieurs à 2,5 kg, particulièrement vulnérables. **J. C.**



© frdnia

**Rémy Slama** : unité 1219 Inserm/CNRS – Université de Grenoble Alpes, Centre de recherche Institut Albert Bonniot

📄 M. Perdson *et al.* *Environ Health Perspect.*, janvier 2016, doi : 10.1289/ehp.1409546.

[www.escapeproject.eu](http://www.escapeproject.eu)

## TOXICOLOGIE

## Des cellules de peau jouent les boules de cristal



Cellules contractiles du cœur marquées par différentes couleurs

provenaient majoritairement du groupe des patients les plus sensibles. Par ailleurs, une analyse de l'expression des gènes dans la cellule cardiaque a révélé l'implication potentielle de cinq d'entre eux : *DLG2*, *KCNE4*, *CAMKV*, *PTRF* et *HTR2C*. Ils interviendraient dans la régulation du fonctionnement des canaux ioniques de la cellule cardiaque, impliqués dans l'état de repos ou d'excitation de la cellule. D'autres recherches sont encore nécessaires pour comprendre l'interaction et le rôle exact de ces cinq gènes.

Bien que le type de test ne soit pas encore défini, « nous pouvons réfléchir à une approche plus personnalisée pour prédire ce risque cardiotoxique à l'échelon individuel », explique Jean-Sébastien Hulot. La même méthodologie à base de cellules de peau reprogrammées pourrait être appliquée pour déterminer la sensibilité des patients à d'autres médicaments.

Jean Fauquet

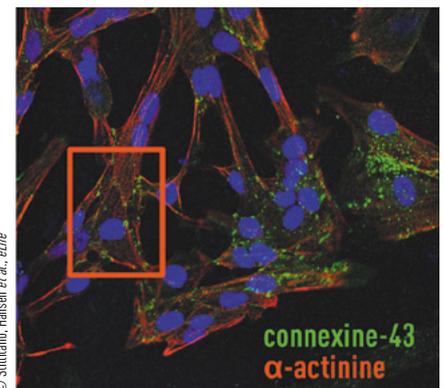
Grâce à la reprogrammation de cellules de la peau, des chercheurs ont reproduit, en laboratoire, les effets secondaires toxiques pour le cœur de divers médicaments. Ainsi, ils parviennent à prédire la susceptibilité d'un individu à développer des troubles graves du rythme cardiaque.

**Les médicaments n'apportent pas toujours que des bénéfices !** Certains, comme des anti-allergiques, des antibiotiques ou encore des anesthésiques, provoquent des effets secondaires dont la survenue reste imprévisible. Il en résulte un fonctionnement anormal des cellules du cœur. Habituellement, elles se contractent sous l'effet d'une stimulation électrique. Mais certains médicaments peuvent altérer ce signal. Les cellules excitées ne reviennent alors pas à leur état de repos avant la stimulation suivante. Cela se traduit par un risque de développer des troubles graves du rythme cardiaque qui conduisent parfois à la mort. « Mieux dépister ces réactions est donc un enjeu majeur », affirme Jean-Sébastien Hulot, cardiologue pharmacologue dans l'unité parisienne Maladies cardiovasculaires, du métabolisme et de la nutrition. Cependant, ces effets secon-

dares, dits cardiotoxiques, n'affectent qu'une petite partie des personnes traitées. Il se pourrait qu'une prédisposition génétique en soit la cause. Mais, impossible de le vérifier sans un moyen d'étudier directement les cellules cardiaques des individus à risque.

À défaut de pouvoir réaliser une biopsie du cœur, comment améliorer le dépistage de ces effets secondaires ? Pour apporter une solution, l'équipe de Jean-Sébastien Hulot s'est associée avec le Mount Sinai Hospital à New York. Ensemble, les chercheurs ont réuni 92 patients traités avec un médicament anti-arythmique, le Sotalol®. Paradoxalement, il est bien connu pour induire des troubles du rythme cardiaque. Les chercheurs ont formé deux groupes selon le niveau de sensibilité des cœurs des patients à ce médicament : les dix individus les plus sensibles et les dix moins affectés. Des cellules de la peau, des fibroblastes<sup>1</sup> dermiques, ont ensuite été prélevées sur ces vingt patients. L'objectif ? Modifier, in vitro, ces cellules spécialisées en cellules pluripotentes induites, capables de se transformer en n'importe quel type cellulaire de l'organisme. Celles-ci sont, à leur tour, justement modifiées en cellules contractiles du muscle cardiaque, des cardiomyocytes. Bien que cette technique fondée sur l'utilisation des cellules souches soit déjà connue, « ce qui est original, ici, c'est que nous avons démontré que la susceptibilité d'origine d'un patient à développer plus ou moins d'effets secondaires à un médicament est conservée dans ces cellules reprogrammées et modifiées. Et ça, nous ne le savions pas », précise Jean-Sébastien Hulot. En effet, parmi les cardiomyocytes exposés in vitro au Sotalol®, ceux qui présentaient des effets secondaires

Mise en évidence de la transformation des cellules de peau en cellules du muscle cardiaque. En haut, la troponine T, protéine musculaire cardiaque, est bien présente. Tout comme, en bas, l' $\alpha$ -actinine est propre aux cellules musculaires et la connexine-43 au cœur. Les noyaux sont en bleu.



Jean-Sébastien Hulot : unité 1166 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, équipe Biologie et pharmacologie du remodelage cardiovasculaire

<sup>1</sup> F. Stiliatano, et al. eLife, 30 janvier 2017, doi : 10.7554/eLife.19406

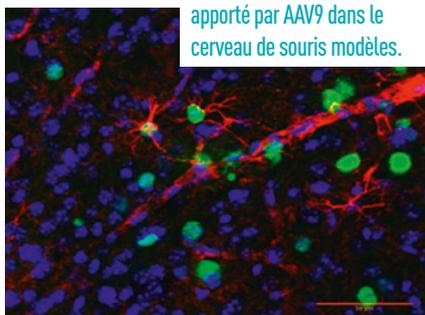
**Fibroblastes.** Cellules de soutien du tissu conjonctif qui sécrètent les composés de la matrice extracellulaire et les protéines du tissu conjonctif.

## SYNDROME DE RETT

# L'espoir d'une thérapie génique ?

Caractérisé par des troubles neurologiques, moteurs et respiratoires, le syndrome de Rett est la deuxième maladie, en matière de prévalence, responsable de retards mentaux d'origine génétique chez les filles. La maladie étant due à des mutations sur le gène *Mecp2*, **Jean-Christophe Roux** et son équipe marseillaise ont étudié, sur un modèle de souris, l'effet de l'administration intravasculaire d'un codon<sup>⇨</sup> du gène *Mecp2* grâce à un virus adéno-associé<sup>⇨</sup> (AAV9). Sur ces souris jeunes mais présentant déjà des signes cliniques de la maladie, ils ont constaté une augmentation du niveau d'expression de *Mecp2* dans le cerveau mais aussi l'amélioration des symptômes, notamment de l'arythmie respiratoire. Cette étude montre que le gène peut s'insérer dans les cellules neuronales visées quand

⇨ La couleur verte prouve l'expression du gène *Mecp2* apporté par AAV9 dans le cerveau de souris modèles.



© Jean-Christophe Roux

on l'injecte par simple intraveineuse. Cette recherche translationnelle dessine l'espoir d'une possible future thérapie génique contre le syndrome de Rett, actuellement sans traitement : la restauration d'un gène *Mecp2* fonctionnel, même après le début de la maladie, permettrait d'améliorer la survie et les symptômes des patientes. **A. F.**

**Jean-Christophe Roux** : unité 910 Inserm – Aix-Marseille Université, Génétique médicale et génomique fonctionnelle

⇨ V. Matagne *et al.* *Neurobiol Dis*, 11 décembre 2016, doi : 10.1016/j.nbd.2016.12.009

⇨ **Codon**. Partie fonctionnelle du gène, permettant à partir de l'ARN messager et de séquences de trois nucléotides, de définir la structure en acides aminés de la future protéine

⇨ **Virus adéno-associé**. Petit virus à ADN, non pathogène, utilisé pour insérer des gènes dans le génome de cellules-cibles

## Alzheimer

### On en sait plus sur les formes précoces

Démence neurodégénérative la plus répandue dans le monde, la maladie d'Alzheimer est caractérisée au niveau physiopathologique par la présence de plaques amyloïdes<sup>⇨</sup> et d'agrégats de protéines Tau<sup>⇨</sup>. L'équipe d'**Anne Rovelet-Lecrux** et Dominique Campion s'est intéressée aux variations du nombre de copies de gènes dans les formes précoces d'Alzheimer. En séquençant les parties codantes du génome – celles exprimées pour produire les protéines – de 522 patients, les chercheurs ont repéré une microduplication d'une zone précise du chromosome 17 appelée 17q21.31. Cette mutation génétique, entraîne une augmentation de l'expression du gène *MAPT* codant pour la protéine Tau.

Elle a été identifiée chez 7 patients, qui présentaient seulement certains signes cliniques de la maladie d'Alzheimer et les agrégats neuronaux de Tau mais pas de plaques amyloïdes. La découverte de cette nouvelle entité clinico-pathologique qui mime un Alzheimer précoce, apporte un éclairage nouveau sur les 20 % de cas diagnostiqués, mais ne présentant pas de plaques amyloïdes. **A. F.**

⇨ **Plaques amyloïdes**. Agrégation extracellulaire pathologique de peptides  $\beta$ -amyloïdes

⇨ **Protéine Tau**. Protéine présente à l'état normal dans les neurones où elle stabilise les microtubules. Son accumulation anormale entraîne une dégénérescence des neurones.

**Anne Rovelet-Lecrux** : unité 1245 Inserm - Université de Rouen, Génomique et médecine personnalisée dans le domaine du cancer et des maladies neuropsychiatriques

⇨ K. Le Guennec *et al.* *Mol Psychiatry*, 13 décembre 2016, doi : 10.1038/mp.2016.226

## Epstein-Barr

### À chaque souche, sa tumeur

On estime à 90 % la part de la population mondiale adulte infectée par le virus Epstein-Barr (EBV), souvent de façon asymptomatique. Mais ce virus de la famille des herpès est aussi en cause dans 2 % des pathologies malignes notamment lymphoïdes et épithéliales, en particulier en Asie et Afrique. **Henri-Jacques Delecluse** et son équipe ont comparé les capacités de différentes souches EBV à infecter et à transformer les lymphocytes B, ce qui constitue un facteur de risque de cancérisation. Ils ont constaté que le développement et la localisation des tumeurs induites par EBV dépendent, d'une part, du type de souches virales et, d'autre part, du type et de la localisation des cellules qu'elles vont infecter. Ceci suggère que la pathogénicité du virus est sous l'influence de multiples mécanismes et molécules, dont les glycoprotéines de surface virales, impliquées dans les interactions entre le virus et l'hôte. **A. F.**

**Henri-Jacques Delecluse** : unité 1074 Inserm/Deutsches Krebsforschungszentrum, Microbiologie et maladies infectieuses

⇨ MH. Tsai *et al.* *Oncotarget*, 30 décembre 2016, doi : 10.18632/oncotarget.14380



⇨ Parmi ces cellules isolées d'un carcinome gastrique, celles au noyau sombre sont infectées par le virus Epstein-Barr.

© Ming-Han Tsai

## VIEILLISSEMENT

Plus d'équilibre  
pour moins de  
chutes

Les accidents de la vie courante restent une cause importante de décès en France. Les personnes âgées, plus fragiles, en sont les premières victimes, notamment suite à une chute. Pourtant des solutions existent pour réduire ce risque et les traumatismes qui en découlent.

### Chutes, blessures, intoxications et autres accidents domestiques se produisent quotidiennement en France.

À la maison, dans le jardin, sur le terrain de sport ou dans la cour de récréation, dix à douze millions d'accidents de la vie courante sont ainsi recensés en France chaque année selon la Direction générale de la santé. Ils sont généralement sans gravité, mais pas toujours. Ils occasionnent en effet près de cinq millions de recours aux urgences, un demi-million d'hospitalisations et plus de 20 000 morts par an. Ainsi, en 2012, 21 470 Français sont décédés des suites

de tels accidents selon une récente étude de Santé publique France réalisée par Linda Lasbeur et Bertrand Thélot, épidémiologistes. Ce qui représente tout de même 3,8 % du total de la mortalité, toutes causes confondues, cette année-là. Cette étude s'est intéressée à caractériser plus précisément ces accidents de la vie courante. « Nous avons utilisé les données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm au Kremlin-Bicêtre », précise Linda Lasbeur. Résul-

« Le taux de mortalité a baissé en moyenne de 2,2 % par an tous âges confondus »

tat : les chutes représentent la première cause de mortalité par accidents de la vie courante avec un taux de 12 décès par an pour 100 000 habitants. Viennent ensuite les suffocations (3,8/100 000), les intoxications (2,8/100 000), notamment médicamenteuses (66 %) et causées par l'alcool (20 %), les noyades (1,4/100 000) et les accidents causés par le feu (0,6/100 000). Toutefois ces chiffres cachent certaines disparités. « Nous avons observé une surmortalité masculine tous types d'accidents confondus », continue

l'épidémiologiste. Le taux de mortalité est en effet de 37/100 000 pour les hommes contre 21/100 000 pour les femmes. La raison ? À tout âge, les hommes auraient tendance à prendre plus de risques que les femmes.



© SP/Phéa

### Les seniors en première ligne

Mais bonne nouvelle : « Le taux de mortalité a baissé en moyenne de 2,2 % par an tous âges confondus entre 2000 et 2012, se réjouit Linda Lasbeur. Ce recul est particulièrement prononcé chez les enfants de moins de quinze ans avec une diminution de 5,4 % par an. » Malgré cette baisse significative, les accidents de la vie courante restent toujours la première cause de mortalité de l'enfant. En 2012, ils sont la cause de 221 décès, souvent par suffocation pour les plus petits et par noyade pour les plus grands. « La majorité d'entre eux pourrait être évitée par de la prévention, un comportement adéquat des adultes et des réglementations », soutient la chercheuse.

↳ L. Lasbeur et al. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 10 janvier 2017 ; 1 : 2-12

↳ F. El-Khoury et al. *BMJ*, 22 juillet 2015 ; 351 : h3830

Cependant la population la plus touchée par les accidents de la vie courante, tout particulièrement par les chutes, est celle des personnes âgées : 69 % de l'ensemble des décès et 85 % des décès par chute concernent les sujets de 75 ans et plus. Et lorsque ces chutes ne sont pas fatales, elles sont souvent associées à des traumatismes physiques graves (fractures, commotions, blessures) et à des séquelles psychologiques avec de lourdes conséquences sur leur état de santé et leur autonomie. Les prévenir est donc un enjeu important de santé publique. Des programmes de prévention ont donc été mis en place en collaboration avec Santé publique France. Ils reposent principalement sur l'aménagement du domicile pour éviter les chutes. L'Agence nationale de l'habitat (Anah) accorde d'ailleurs des subventions sous certaines conditions, notamment aux personnes aux revenus modestes.

### L'activité physique, clé de la prévention

D'autres solutions existent également. « Des exercices physiques qui comprennent un entraînement spécifique de l'équilibre permettent de réduire le risque de chute de la personne âgée », rassure **Patricia Dargent-Molina**, épidémiologiste

au Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS). C'est en effet le principal résultat de l'étude Ossébo. Supervisée par la chercheuse et Bernard Cassou, gériatre à l'Hôpital Sainte-Périne de Paris, Ossébo avait pour objectif d'évaluer l'impact d'un programme d'exercices physiques de deux ans sur le nombre et la gravité des chutes de personnes âgées qui habitent toujours leur domicile. En 2012, 706 femmes de plus de 75 ans à risque modéré de chutes ont donc été recrutées dans seize villes françaises. Elles ont ensuite été réparties en un groupe témoin et un groupe d'intervention dans lequel les seniors devaient effectuer des exercices qui stimulent l'équilibre statique et dynamique : se tenir sur un pied, se déplacer en évitant des obstacles, marcher en rattrapant un ballon au vol... Des exercices réalisés en petits groupes lors de séance hebdomadaire et, dans la mesure du possible, à domicile. « Ce programme a été conçu et mis en place par Siel Bleu, précise Patricia Dargent-Molina, un groupe associatif qui cherche à améliorer l'autonomie et la

qualité de vie des personnes fragiles. Les membres ont accepté de nous aider en partageant leur réseau et leur expérience en matière d'activités physiques adaptées (APA) avec des personnes âgées. » Les séances d'exercices étaient en effet supervisées par des professionnels de Siel Bleu formés en APA, ces méthodes qui permettent aux personnes aux capacités physiques limitées, par exemple à cause d'une maladie ou d'un handicap, de réaliser des

« Nous avons observé une réduction de près de 20 % du taux de blessure consécutive à une chute »

activités qui améliorent leur santé et leur bien-être.

Deux ans plus tard, les résultats sont là. « Nous avons observé une réduction de près de 20 % du taux de blessure consécutive à une chute chez les femmes qui ont suivi le programme d'exercices, s'enthousiasme la chercheuse. Celles-ci ont également

de meilleures performances aux tests cliniques et affirment se sentir mieux physiquement. » Et leur confiance en soi remonte, éloignant ainsi la peur de tomber. Par ailleurs, associer ce travail de l'équilibre à des exercices d'endurance et de renforcement musculaire des membres, comme la marche nordique, est conseillé. « Ils permettent de mobiliser de la force en cas de déséquilibre et de maintenir dans le temps les capacités physiques fonctionnelles indispensables pour rester autonome : s'asseoir et se relever d'une chaise, monter un escalier... », explique Patricia Dargent-Molina. Les chutes chez le sujet âgé vivant à domicile ne sont donc pas inéluctables. Reste maintenant à diffuser ces résultats pour en faire bénéficier le plus grand nombre. Et à déterminer quels programmes d'exercices pourraient être efficaces pour les personnes âgées les plus fragiles, notamment celles qui vivent en institution. La chercheuse a déjà son idée : « Il faudra probablement associer activités physiques et cognitives. » Pour se sentir mieux dans sa tête, dans son corps et ainsi garder l'équilibre.

**Simon Pierrefixe**

**Patricia Dargent-Molina** : unité 1153 Inserm/Université Paris-Descartes – Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS)



➡ Séance d'exercices dispensée par l'association Siel Bleu et destinée aux seniors dans le but d'améliorer leur équilibre.

## Schizophrénie

### Les maltraitements de l'enfance altèrent la qualité de vie



© Fotolia

Des traumatismes subis dans l'enfance peuvent-ils altérer la qualité de vie des personnes souffrant de schizophrénie ? Pour répondre à cette question, **Guillaume Fond** et son équipe ont questionné 544 patients schizophrènes adultes stabilisés sur leur qualité de vie et l'existence de maltraitance physique, psychologique ou sexuelle dans leur jeunesse. Ils ont également évalué les manifestations dépressives et les symptômes négatifs (perte de motivation et de plaisir, appauvrissement de la pensée) chez ces personnes. Première observation : 406 participants (82,5 %) ont rapporté avoir subi au moins un traumatisme dans leur jeunesse. Sans surprise, ceux dont la qualité de vie est la plus altérée ont plus de manifestations dépressives et de symptômes négatifs. Ils ont aussi été plus souvent exposés à des mauvais traitements dans leur enfance. Pour les auteurs de l'étude, il est capital que ces patients bénéficient de prises en charge spécifiques et que les symptômes dépressifs soient mieux détectés et traités. **St. M.**

**Guillaume Fond** : unité 955 Inserm – Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Institut Mondor de recherche biomédicale

M. Andrianarisoa et al. *Schizophrenia Research*, 18 janvier 2017, doi : 10.1016/j.schres.2016.12.021

## Troubles psychiatriques

### Quelle issue en réanimation ?

Alors que les troubles mentaux sont associés à une mortalité prématurée, et que les patients qui en souffrent sont assez nombreux dans les unités de réanimation, il existe peu de données sur l'impact de ces troubles sur l'issue d'une telle hospitalisation. **Arnaud Gacouin**, au CIC de Rennes,

s'est penché sur les admissions en unité de réanimation à l'hôpital de Rennes, entre 2000 et 2013. Il s'est intéressé aux 13 % des 14 000 personnes admises, chez qui un trouble mental existait (dépression, schizophrénie, bipolarité...). Première donnée : les tentatives de suicide représentent

## MALADIE DE CROHN

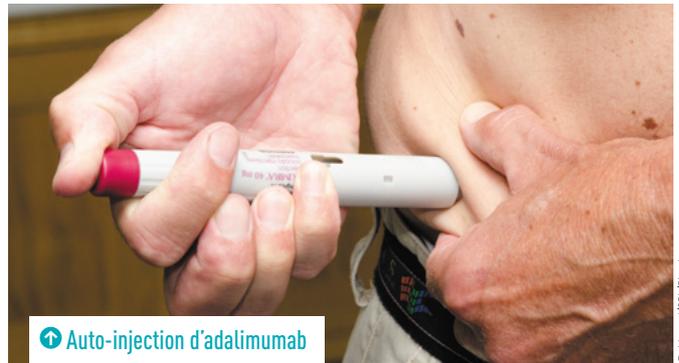
### Prédire la réussite d'un traitement

Dans la maladie de Crohn, une inflammation chronique du tube digestif qui touche près de 100 000 personnes en France, le rétrécissement de l'intestin grêle est la plus fréquente des complications. L'efficacité de traitements tels que l'adalimumab, destiné à lutter contre l'inflammation, est controversée dans cette situation et l'intervention chirurgicale, plus invasive, reste souvent proposée. Pour tenter de prédire l'efficacité du traitement pharmacologique, **Yoram Bouhnik** – avec le Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID) – a attribué un score, s'appuyant sur des paramètres cliniques et issus de l'imagerie,

à 97 patients souffrant de cette complication avant de les soigner avec de l'adalimumab. Après 24 semaines, le traitement a été un succès pour 64 % des patients. Parmi eux, plus de la moitié n'a pas eu à subir d'intervention chirurgicale plus tard. Une réussite qui avait bien été prédite par le score attribué au début de l'étude ! Alors qu'il est parfois difficile pour le praticien de choisir entre le traitement médicamenteux ou la chirurgie, l'utilisation de ce score pronostique pourrait être d'une aide précieuse. **A. R.**

**Yoram Bouhnik** : unité 1149 Inserm/CNRS – Université Paris Diderot-Paris 7, Centre de recherche sur l'inflammation

Y. Bouhnik et al. *Gut*, 24 janvier 2017, doi : 10.1136/gutjnl-2016-312581



Auto-injection d'adalimumab

© Marazzi/SPL/Phanie

réanimation, les causes de l'admission doivent être prises en compte pour considérer leur impact réel sur la mortalité. Et, *in fine*, améliorer la prise en charge. **A. R.**

**Arnaud Gacouin** : CIC Inserm 1414/CHU Rennes – Université de Rennes 1

A. Gacouin et al. *Ann. Intensive Care*, 3 janvier 2017, doi : 10.1186/s13613-016-0221-x

la grande majorité des causes d'admission (75 %), et sont associées à une plus faible mortalité. Les causes de mortalité (respiratoire, neurologique, cardiaque...) varient aussi en fonction de la raison de l'hospitalisation. Parmi les patients atteints de troubles psychiatriques et admis en



© Fotolia

**Pierre-Yves Ancel** : unité 1153 Inserm/Inra/Université Paris 7-Denis Diderot/Université Paris 13-Paris Nord – Université Paris-Descartes

🔴 **Syndrome inflammatoire**. Ensemble de signes cliniques et biologiques qui accompagnent une inflammation.

📄 M. Chevallier et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 16 janvier 2017, doi : 10.1016/j.ajog.2017.01.002

## Grands prématurés

### Quels facteurs de risques des hémorragies cérébrales ?

Chez les très grands prématurés, nés entre 22 et 31 semaines de grossesse, les hémorragies intraventriculaires – qui touchent les structures du cerveau drainant le liquide céphalo-rachidien – demeurent des complications graves survenant après la naissance. Elles peuvent entraîner le décès du nourrisson ou des séquelles chez les enfants survivants. **Pierre-Yves Ancel** et ses collègues ont étudié le risque d'hémorragie intraventriculaire en fonction des complications responsables de l'accouchement avant terme chez 3 495 enfants très grands prématurés. Les résultats montrent qu'un hématome rétro-placentaire (épanchement de sang entre l'utérus et le placenta) et un travail avant terme associé à un syndrome inflammatoire 🔴 chez la mère augmentent le risque d'hémorragie cérébrale grave. Selon les auteurs, s'il est difficile de prévenir les conséquences de l'hématome rétro-placentaire, survenant souvent brutalement, il est important de mieux prendre en charge les femmes qui accouchent après un travail prématuré survenant dans un contexte inflammatoire. **St. M.**

## RÉÉDUCATION PHYSIQUE

### Ne plus craindre d'avoir mal

Bien souvent, le traitement des douleurs musculo-squelettiques passe par des séances de rééducation physique. Mais la peur des mouvements qui pourraient provoquer ou aggraver ces douleurs, appelée kinésiophobie, freine leur prise en charge. Les souffrances peuvent alors devenir chroniques. **Serge Perrot**, à l'hôpital Cochin à Paris, s'est intéressé au profil de 700 patients atteints de douleurs musculosquelettiques et aux facteurs pouvant influencer la kinésiophobie. Il a observé que 80 % des patients craignaient de souffrir

lors des séances de rééducation. Le chercheur a observé un lien entre cette peur et la fréquence et l'intensité des douleurs ressenties lors de ces séances, un âge élevé, une activité physique faible et la kinésiophobie du médecin prescripteur lui-même. La prise d'antidouleurs avant les séances et la formation du médecin à la prise en charge de la souffrance amélioraient la satisfaction des patients après rééducation. **St. M.**



© Contraste/istockphoto

📌 **Kinésiophobie : quand la peur d'avoir mal freine la prise en charge de la douleur.**

**Serge Perrot** : unité 987 Inserm – Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Physiologie et pharmacologie clinique de la douleur

📄 S. Perrot et al. *Joint Bone Spine*, 3 janvier 2017, doi : 10.1016/j.jbspin.2016.12.014

EN  
BREF

Cancer

### Les inégalités sociales frappent

15 000. C'est le nombre de cas de cancers qui pourraient être évités chaque année en France par l'amélioration des conditions de vie et la promotion de la santé des populations les plus défavorisées. Pour calculer ce chiffre impressionnant, **Guy Launoy**, de l'unité Cancers et prévention, a analysé les données des 16 registres de cancers français membres du réseau Francim 🔴. **J. C.**

🔴 **Réseau Francim**. Réseau français des registres de cancer

**Guy Launoy** : unité 1086 Inserm – Université Caen-Normandie

📄 J. Bryere et al. *BEH*, 7 février 2017

Sentinelles

### Nouveau système de collecte

Depuis 1984, le réseau Sentinelles, coordonné par l'**Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique** permet la constitution de bases de données sur plusieurs maladies, grâce aux informations transmises par les médecins « Sentinelles ». Ils doivent donc saisir deux fois les données : dans le dossier médical du patient, puis dans celui du réseau. Une logistique source d'oublis possibles, et qui peut aussi rebuter certains médecins. Désormais, les données saisies grâce au logiciel Xmed, pour le dossier médical, seront automatiquement transférées vers celui du réseau, après anonymisation. Un double bénéfice donc : gain de temps et exhaustivité. **J. C.**

**Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique** : unité 1136 Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie

<https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb>

## INNOVATION TECHNOLOGIQUE

Un synthétiseur vocal  
sur la bonne voie

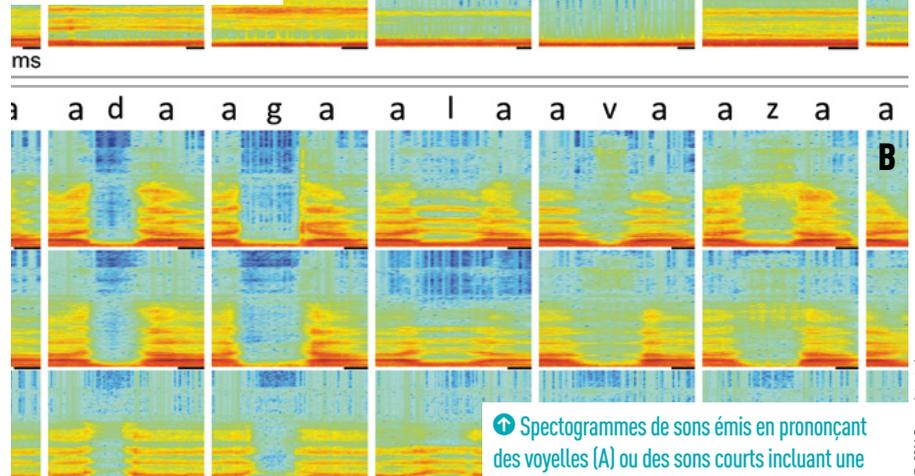
Grâce à des capteurs électromagnétiques et à un logiciel d'apprentissage, des chercheurs ont mis au point un synthétiseur vocal, qui pourrait redonner la voix à des personnes qui en sont privées, suite notamment à un cancer du larynx ou une paralysie. Prochaine étape : retranscrire directement en sons l'activité cérébrale qui contrôle la parole.

Pour redonner la parole à des personnes qui en sont privées, en raison notamment d'une ablation du larynx après un cancer, les dispositifs étudiés se sont longtemps appuyés sur l'image. « La retranscription des mouvements des lèvres s'effectuait à partir des enregistrements d'une caméra vidéo, placée face à la bouche, tandis que les déplacements de la langue étaient visualisés à l'aide d'un capteur à ultrasons, installé sous la mâchoire », explique Thomas Hueber, du laboratoire Grenoble image, parole, signal, automatique (GIPSA-lab). « Les signaux enregistrés étaient alors décodés par un logiciel informatique et convertis en voix de synthèse. » Cependant, malgré une longue phase de calibrage avec la voix réelle de l'utilisateur, « les systèmes antérieurs ne peuvent pas être utilisés sur une autre personne que celle sur laquelle ils ont été entraînés. » Un inconvénient majeur, qui disparaît avec le nouveau synthétiseur vocal mis au point en collaboration avec

Thomas Hueber : UMR 5216 CNRS - Université Grenoble-Alpes, GIPSA-lab

Blaise Yvert, Florent Bocquelet : unité 1205 Inserm - Université Grenoble-Alpes, Braintech Lab

F. Bocquelet et al. PLOS Computational Biology, 23 novembre 2016, doi : 10.1371/journal.pcbi.1005119



ⓘ Spectrogrammes de sons émis en prononçant des voyelles (A) ou des sons courts incluant une consonne (B). Les fréquences sonores de la voix réelle (en haut) sont proches de celles de la voix de synthèse optimale du synthétiseur vocal (au milieu) ou lorsqu'un utilisateur contrôle en temps réel ce synthétiseur en articulant silencieusement (en bas).

l'équipe de Blaise Yvert, du laboratoire Braintech Lab.

## De l'articulation silencieuse...

Dans ce dispositif innovant, neuf capteurs électromagnétiques, en forme de bille, sont posés et répartis sur la langue, le voile du palais, les lèvres et la mâchoire du sujet. Ce dernier se retrouve ainsi placé dans un champ électromagnétique. « Étant donné que les capteurs sont des microbobines aimantées, le moindre déplacement dans ce champ magnétique les amène à produire un courant électrique, dont l'intensité varie selon l'amplitude du mouvement », explique Florent Bocquelet, de l'équipe du laboratoire Braintech à Grenoble, qui a consacré une partie de sa thèse à l'élaboration du système. Ces variations électriques sont alors transmises à un boîtier, où elles sont analysées par un algorithme d'intelligence artificielle. « Après une phase de calibrage d'une à deux heures avec la voix d'un locuteur de référence, le réseau est capable d'associer automatiquement un mouvement articulaire à un son », ajoute le jeune chercheur. Autre avancée : ce nouveau synthétiseur peut reconstruire la parole en temps réel, au gré de l'articulation silencieuse de la bouche. Selon Thomas

Hueber, « l'utilisateur peut ainsi adapter son articulation en ajustant les mouvements de sa bouche, afin d'optimiser l'intelligibilité de la parole de synthèse », ce qui serait plus difficile à mettre en pratique en cas de transcription en différé. Si ce type de dispositif pourrait, à terme, aider des personnes à retrouver la parole, à partir d'une articulation silencieuse, il a surtout été développé dans le cadre d'un projet encore plus ambitieux, baptisé Brainspeak, récemment financé par l'Agence nationale de la recherche et l'Union européenne. « L'objectif est de développer une interface cerveau-machine, avec l'idée d'implanter des microélectrodes, directement au niveau de la zone du cerveau qui contrôle la parole », indique Blaise Yvert, à l'origine du projet. Les études suggèrent, en effet, que l'activité du cortex moteur, liée à la production de la parole, contrôle tout particulièrement l'articulation, notamment les mouvements des lèvres, de la langue et de la mâchoire. « Il s'agit désormais d'établir le lien entre cette

activité et les mouvements articulatoires ». Au final, le synthétiseur vocal serait utilisé, sans enregistrer les mouvements avec les capteurs, mais en retranscrivant directement en sons les signaux émis par le cortex.

### ...aux signaux du cerveau

Pour avancer sur ce projet et vérifier sa faisabilité, les chercheurs doivent, tout d'abord, analyser l'activité de cette région du cerveau. Ils espèrent, pour cela, obtenir des données, en collaboration avec le service de neurochirurgie du CHU de Grenoble, « à l'occasion d'ablations de tumeurs au cerveau, réalisées en chirurgie éveillée<sup>1</sup>, lorsque la zone de la parole est testée pour éviter de la léser. » Autre option possible : exploiter les données obtenues lors des examens menés chez des patients épileptiques, à partir des électrodes implantées plusieurs jours dans le cerveau pour identifier notamment les foyers de leurs crises. « Avec ces enregistrements, nous pourrions vérifier s'il est possible de distinguer les variations d'activité cérébrale, selon les divers mouvements articulatoires, précise Blaise Yvert. Nous espérons, par exemple, pouvoir prédire, avec suffisamment de précision, les mouvements de différentes parties de la langue, des lèvres, de la mâchoire ou encore du voile du palais, en décodant les signaux du cortex. » Pour cela, les chercheurs envisagent de placer des matrices de microélectrodes, en surface ou à l'intérieur du cortex. Espacées de quelques centaines de microns, celles-ci

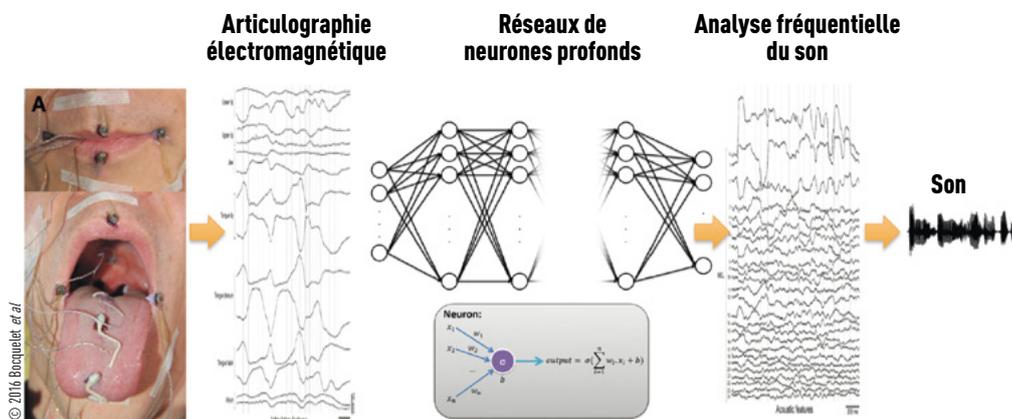
permettraient d'enregistrer avec précision l'activité neuronale des zones de la parole, « quasiment au niveau cellulaire », ajoute le chercheur. « Les électrodes seraient reliées à un dispositif externe basé sur le synthétiseur développé afin de restituer la parole en temps réel, au moment où la région cérébrale s'active pour prononcer des mots. Les signaux émis par le cerveau pour effectuer les mouvements articulatoires seraient alors directement transcrits en sons. » L'utilisation du dispositif pourrait ainsi être élargie aux patients totalement paralysés et aphasiques<sup>2</sup>. Comme dans le cas de maladies neurodégénératives ou du syndrome d'enfermement (locked-in syndrome), un état neurologique qui laisse la personne consciente, mais incapable de parler ou de bouger son corps, excepté les yeux et les paupières. Néanmoins, plusieurs années de recherche seront encore nécessaires à l'équipe du laboratoire Braintech Lab, afin de valider la faisabilité d'un tel dispositif et d'envisager de le proposer aux patients.

**Vincent Richeux**

<sup>1</sup>**Interface cerveau-machine.** Système de liaison directe entre un cerveau et un ordinateur, qui permet de communiquer avec son environnement sans passer par l'action des nerfs périphériques et des muscles.

<sup>2</sup>**Chirurgie éveillée.** Intervention sur des tumeurs ou des lésions cérébrales effectuée pendant que le patient exécute des tests cognitifs. Cette prise en charge vise à préserver les zones fonctionnelles du cerveau.

<sup>3</sup>**Aphasique.** Qui est privé de parole suite à une lésion cérébrale.



👉 Au cours de l'articulation silencieuse, le moindre déplacement d'un capteur électromagnétique génère une impulsion électrique que le logiciel traduit en son, après calibrage sur un locuteur de référence.

## EN BREF

### Alzheimer

#### Projet Dynamo

Créer un modèle numérique de l'évolution du cerveau au cours de la maladie d'Alzheimer, c'est l'ambition des équipes de **Stanley Durrleman** et **Harald Hampel**, à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris. Si certains marqueurs sanguins permettent d'identifier la maladie avant l'apparition des premiers signes cliniques, le diagnostic précoce reste difficile. C'est pourtant ce qui permettrait de traiter au mieux la maladie. En alliant neurosciences, médecine, mathématiques et informatiques, Dynamo (pour *Dynamic Models*) prévoit d'analyser par des modèles mathématiques dynamiques les données collectées auprès de milliers de personnes pour faire apparaître des biomarqueurs fiables. La construction de modèles prédictifs, auxquels comparer les données d'un patient, a pour but d'obtenir *in fine* un outil de médecine prédictive de précision. **J. C.**

**Stanley Durrleman, Harald Hampel :** unité 1127 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie

### Creutzfeldt-Jacob

#### Bientôt un test de dépistage sanguin ?

La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob, comme la forme principale, est due à la présence d'un prion pathologique, capable de transmettre par simple contact son mauvais repliement au prion normal. C'est justement cette capacité que **Daisy Bougard** et **Joliette Coste**, de l'unité Inserm 1058 à Montpellier, ont exploitée pour mettre au point un test de dépistage sanguin. Une priorité dans les domaines de la transfusion sanguine et de la santé publique. **J. C.**

**Daisy Bougard, Joliette Coste :** unité 1058 Inserm/EFS - Université Montpellier 1, Pathogénèse et contrôle des infections chroniques

📄 D. Bougard et al. *Sci Transl Med*, 21 décembre 2016, doi : 10.1126/scitranslmed.aag1257



## ÉTATS-UNIS

MÉDECINE  
RÉGÉNÉRATIVEMoins  
d'oxygène  
pour plus  
de cellules  
cardiaques

Comment stimuler la formation de nouveaux cardiomyocytes, les cellules musculaires du cœur ? Pour répondre à cette question, Heshman Sadek et ses collaborateurs de l'University of Texas Southwestern Medical School, à Dallas, ont réalisé une étude contre-intuitive en privant partiellement des souris d'oxygène (conditions hypoxiques). Pendant deux semaines, elles ont respiré une atmosphère comparable à celle retrouvée au sommet du mont Everest avec une teneur en oxygène de seulement 7 %. Comparativement aux souris témoins, respirant un air à 21 % d'oxygène, elles ont régénéré leurs cardiomyocytes. En fin d'expérience, les souris placées en conditions hypoxiques avaient deux fois plus de cellules cardiaques. Pour aller plus loin, les chercheurs ont montré que l'hypoxie facilitait la récupération d'un cœur murin ayant subi un infarctus en multipliant les cardiomyocytes localement et en revascularisant efficacement la zone lésée. D'autres essais sont nécessaires pour dévoiler les rouages de ce mécanisme biochimique qui permet aux cellules cardiaques de reprendre un nouveau cycle de divisions cellulaires.

Y. Nakada *et al. Nature*, 12 janvier 2017, doi : 10.1038/nature20173



## JAPON

## NEUROPSYCHOLOGIE

La  
métamémoire  
révélée

Peut-on faire confiance à ses souvenirs ? Cette question relève d'un mécanisme cognitif très sophistiqué, nommé métamémoire, qui englobe l'ensemble des connaissances d'un individu sur le fonctionnement de la mémoire en général et de sa propre mémoire.

Dans ce contexte, l'équipe de Yasushi Miyashita, à l'école de médecine de l'université de Tokyo, a réussi à localiser, grâce à l'imagerie fonctionnelle, les deux sièges physiques de la métamémoire dans le cortex cérébral de macaques. L'un est dédié aux souvenirs récents et l'autre, aux réminiscences plus anciennes. L'exploitation de ces résultats permettra de mieux comprendre comment la métamémoire influence les performances mnésiques chez les sujets âgés sains ou atteints de maladies neurodégénératives.

K. Miyamoto *et al. Science*, 13 janvier 2017, doi : 10.1126/science.aal0162.



## ISRAËL

## IMMUNITÉ

Les globules blancs  
passent en force

Comment les globules blancs, circulant dans le sang, franchissent-ils la barrière de cellules endothéliales - celles qui forment la face interne des vaisseaux sanguins - pour atteindre les tissus et assurer leur rôle dans la défense immunitaire ? Des travaux, menés par Ronen Alon de l'Institut des sciences Weizmann de Rehovot, montrent que les globules blancs créent des pores, de plusieurs microns de diamètre, entre deux cellules endothéliales adjacentes, et y insèrent une extension de leur membrane. Puis le noyau, grâce à sa rigidité, exerce une pression entre les cellules, pour passer de l'autre côté. D'un point de vue moléculaire, ce glissement actif du noyau entraîne une désorganisation des filaments d'actine des cellules endothéliales, ce qui facilite leur déformation. Les chercheurs espèrent que leurs observations permettront de décrypter comment certaines cellules cancéreuses migrent dans la circulation sanguine pour coloniser de nouveaux organes.



Un globule blanc se glisse à travers des cellules endothéliales (en gris) pour franchir la paroi du vaisseau sanguin.

**Actine** : Protéine qui confère à la cellule ses propriétés architecturales et mécaniques

S. Barzilai *et al. Cell Reports*, 17 janvier 2017, doi : 10.1016/j.celrep.2016.12.076

CÔTE D'IVOIRE/  
ALLEMAGNE

## OCYTOCINE

L'hormone  
de l'amour...  
et de la  
guerre

© Roman Wittig, Tai Chimpanzee Project

On connaissait déjà l'implication de l'ocytocine, une hormone sécrétée dans le cerveau, dans l'attachement maternel et la sociabilité des mammifères. Pour l'équipe de Roman Wittig et Catherine Crockford de l'Institut Max-Planck d'anthropologie évolutive de Leipzig et du Centre suisse de recherches scientifiques en Côte d'Ivoire, l'ocytocine améliore, en période de conflits, la cohésion et la coopération d'un clan de chimpanzés. En étudiant deux groupes ennemis vivant dans le Parc national de Taï, en Côte d'Ivoire, les primatologues ont découvert que leurs taux d'ocytocine dans les urines doubleraient lorsqu'ils défendaient leur territoire et passaient à l'offensive. Compte tenu de la haute conservation de l'ocytocine au cours de l'évolution et les études précédentes montrant son implication dans les coopérations humaines intragroupe, les chercheurs sont persuadés que ce rôle fédérateur de l'ocytocine est retrouvé aussi chez l'Homme partant au combat.

L. Samuni *et al. PNAS*, 10 janvier 2017, doi : 10.1073/pnas.1616812114.

## DIABÈTE DE TYPE 2

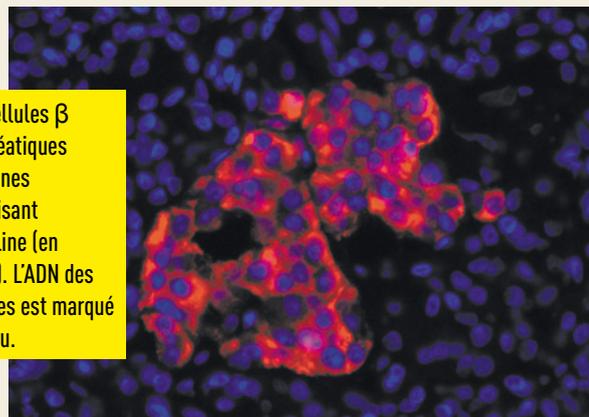
# Efficacité prouvée pour le sémaglutide !



Pour les patients atteints de diabète de type 2, l'augmentation pathologique du taux de glucose dans le sang est favorisée par une défaillance progressive des cellules productrices d'insuline – les cellules bêta du pancréas – et une sensibilité amoindrie des tissus à l'action de cette hormone (insulino-résistance). Que faire alors quand régime alimentaire équilibré et activité physique régulière ne suffisent plus pour réguler sa glycémie ? Au centre de recherche clinique

Billings, dans le Montana, l'équipe de Christopher Sorli a montré que l'injection sous-cutanée hebdomadaire d'une molécule, le sémaglutide, pendant 30 semaines, diminue et rétablit, chez ces patients, un niveau normal d'hémoglobine glyquée (HbA1c) – un marqueur de la glycémie moyenne sur trois mois. Leur taux de HbA1c a diminué de 1,5 % contre 0,2 % en moyenne pour le groupe placebo. Côté poids, les patients ont perdu jusqu'à 4,5 kilogrammes en 7 mois.

➔ Cellules  $\beta$  pancréatiques humaines produisant l'insuline (en rouge). L'ADN des cellules est marqué en bleu.

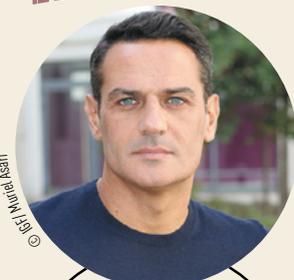


© Inserm/Amicotte, Jean-Sébastien

C. Sorli et al. *Lancet*, 16 janvier 2017, doi : 10.1016/S2213-8587(17)30013-X



## LE POINT AVEC



**Stéphane Dalle**

Chercheur en diabétologie, Institut de génomique fonctionnelle, équipe Physiopathologie des cellules bêta pancréatiques

**Science&Santé : Cette étude américaine montre l'efficacité du sémaglutide contre le diabète de type 2. Pouvez-vous nous décrire son action ?**

**Stéphane Dalle :** Le sémaglutide est en réalité un analogue du GLP-1 (pour *glucagon like peptide*), une hormone synthétisée naturellement par certaines cellules intestinales en réponse à un repas. Le GLP-1 a des effets majeurs sur la cellule bêta du pancréas en favorisant la sécrétion d'insuline.

Cependant, une fois qu'il est libéré dans la circulation, le GLP-1 est rapidement dégradé : il ne peut donc pas être prescrit en thérapeutique comme tel. Les laboratoires synthétisent donc des analogues stables du GLP-1, comme le sémaglutide, qui sont dégradés plus lentement dans l'organisme.

**S&S : En quoi ces résultats sont-ils particulièrement innovants ?**

**S. D. :** Des analogues du GLP-1 sont déjà disponibles, mais aujourd'hui, on demande à un antidiabétique d'avoir, en plus de sa fonction de régulation de la glycémie, un impact bénéfique sur le système cardiovasculaire. C'est dans ce sens que le sémaglutide a fait l'objet de six études cliniques. Cette première étude, nommée SUSTAIN 1, montre la sécurité de son utilisation et son efficacité à réduire l'hyperglycémie et le poids. L'étude SUSTAIN 6, parue en novembre dernier, avait montré sur 3 300 diabétiques de type 2, âgés d'au moins 50 ans avec une maladie cardiovasculaire connue, ou au moins 60 ans et des facteurs de risques cardiovasculaires, que l'administration de sémaglutide pendant 104 semaines avait un effet préventif sur les AVC et les infarctus non mortels. En décembre 2016, des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Europe ont été déposées pour le sémaglutide en injection sous-cutanée. Et, on peut s'attendre à ce qu'il soit bientôt proposé en prise orale.

**S&S : C'est donc une bonne nouvelle pour les patients. Et, comment évolue globalement leur prise en charge actuelle ?**

**S. D. :** Aujourd'hui, les recommandations sont centrées sur le patient. En première intention, la metformine est prescrite pour diminuer la résistance à l'insuline. Puis, en deuxième intention, on peut opter pour un sulfamide hypoglycémiant ou un analogue du GLP-1 ou encore un inhibiteur de l'enzyme qui dégrade le GLP-1 endogène. La tendance est de combiner ces stratégies quand la complémentarité, voire la synergie des modes d'actions a été prouvée. Au-delà de la glycémie à réduire, c'est important de trouver des molécules innovantes pour protéger la survie des cellules bêta du pancréas. Dans un futur proche, l'approche personnalisée du patient, d'un point de vue génétique et physiologique, nous permettra de prévoir sa capacité à répondre à une stratégie thérapeutique donnée.

Propos recueillis par Julie Paysant

S.P. Marso et al. *NEJM*, 10 novembre 2016  
doi : 10.1056/NEJMoa1607141

**Stéphane Dalle :** unité 1191 Inserm/CNRS – Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle, équipe Physiopathologie des cellules bêta pancréatiques

Meilleurs diagnostics, nouveaux traitements... les recherches menées par Olivier Delattre ont toutes des applications cliniques. Aucun hasard dans cette démarche. Chercheur depuis 25 ans, il n'oublie pas qu'il est aussi pédiatre de formation.

## OLIVIER DELATTRE

Pour la recherche, pour la médecine,  
pour les enfants !

**D**irecteur de l'unité Génétique et biologie des cancers à l'Institut Curie à Paris, **Olivier Delattre**, vient de recevoir le Prix Léopold Griffuel de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Dans la présentation de ce 44<sup>e</sup> prix, la fondation indique : « À l'interface de la recherche fondamentale et translationnelle, ses travaux ont eu un impact direct sur la recherche clinique. » Quelques mots qui résument fidèlement le parcours de cet expert des tumeurs de l'enfant, chercheur depuis 25 ans, mais qui a gardé son âme de pédiatre. Tout a en effet commencé pour lui par des études de médecine. « C'est un peu par hasard que j'ai effectué mon premier stage d'internat en pédiatrie, mais très vite j'y ai pris goût. Ainsi, en 1982, je suis parti en coopération à Dakar au Sénégal. Une expérience clinique d'une variété extraordinaire, relate-t-il. De retour en France, je

🔗 O. Delattre *et al.* *Genes Chromosomes Cancer*, novembre 1992, doi : 10.1002/gcc.2870050402

🔗 *Clinical trials* NCT00474760

🔗 D. Olmos *et al.* *The Lancet Oncology*, février 2010, doi : 10.1016/S1470-2045(09)70354-7



me suis orienté vers l'hématologie, l'étude des maladies du sang. Mais j'étais attiré par la recherche car je voulais comprendre comment le savoir scientifique puis médical naissait dans les laboratoires. » Pour assouvir sa curiosité, il suspend son internat et passe un an dans le laboratoire de génétique des tumeurs fondé par Gilles Thomas à l'Institut Curie. Un choix qui ne tient pas au hasard. « À cette époque, les découvertes de la fin des années 1970 des oncogènes responsables de cancers chez l'animal, trouvaient leurs premières applications chez l'Homme. C'était enthousiasmant, se souvient-il. En outre, à la fois polytechnicien, médecin et biologiste, Gilles Thomas était un esprit brillant, doté d'une connaissance encyclopédique. Ce fut mon premier mentor. » L'année suivante, il persévère dans l'équipe de **Richard Breathnach** alors au laboratoire de génétique moléculaire des eucaryotes<sup>1</sup> dirigé par Pierre Chambon à Strasbourg. « Tous deux m'ont aussi marqué, avec une approche plus fonctionnelle de la génétique », précise-t-il. Puis après quelques mois passés au *Massachusetts General Hospital* à Boston aux États-Unis, il revient dans le laboratoire de Gilles Thomas et reprend son internat en oncologie pédiatrique. « Il s'avère que Jean-Michel Zucker, chef du département de pédiatrie à l'Institut Curie, encourageait ses élèves à se former à la recherche. C'était un visionnaire, convaincu que cette démarche était indispensable à la qualité de la recherche clinique et fondamentale, souligne Olivier Delattre à qui on n'a pas eu à forcer la main. Pendant deux ans un peu compliqués, j'étais interne le jour et chercheur la nuit. »

Ses deux doctorats en poche, l'un en médecine et l'autre en biologie moléculaire des organismes eucaryotes, impossible de continuer à ce rythme. Recruté à l'Inserm, il choisit alors la recherche, mais il n'oublie pas les jeunes malades et oriente ses travaux vers l'oncologie pédiatrique. « L'étude des tumeurs de l'enfant est relativement facilitée par le fait qu'elles sont génétiquement stables, très peu influencées par l'environnement, précise-t-il. Ce sont en quelque sorte des "modèles simplifiés" dont les mécanismes peuvent être retrouvés dans les tumeurs des adultes. » Un double constat qui ne se démentira pas. Quelques mois après qu'il ait choisi de rester dans l'équipe de Gilles Thomas, celle-ci identifie et caractérise des gènes remaniés par

translocation chromosomique – c'est-à-dire par l'échange de matériel génétique entre deux chromosomes – à l'origine du sarcome d'Ewing, un cancer des os de l'enfant et du jeune adulte. Depuis cette première mondiale, son équipe a montré que la protéine EWS-FLI (pour *Ewing Sarcoma-Friend Leukemia Integration*), issue de ce remaniement, régule plusieurs voies de signalisation<sup>2</sup> impliquées dans la prolifération anormale des cellules, « en particulier la voie de l'IGF1 (Insulin-Like Growth Factor-1), un facteur de croissance<sup>3</sup> dont l'inhibition a montré une efficacité lors d'un essai clinique de phase I<sup>4</sup> [mené par le laboratoire pharmaceutique Pfizer, ndlr.] », indique-t-il.

Par ailleurs, ces travaux ont amélioré le diagnostic et permis de caractériser une nouvelle famille de cancers, les tumeurs rhabdoïdes, appelées ainsi car elles partagent des traits communs avec les rhabdomyosarcomes, tumeurs musculaires de l'enfant. Celles-ci touchent surtout les reins et le système nerveux central, mais elles peuvent se développer n'importe où dans l'organisme. « Il s'avère qu'elles sont hétérogènes, et certaines formes ressemblent au sarcome d'Ewing. Or, nous avons montré qu'en réalité, elles sont une famille à part entière, caractérisée par l'inactivation d'un gène suppresseur de tu-

<sup>1</sup>**Eucaryote.** Organisme dont la cellule possède un « vrai » noyau, entouré d'une membrane.

<sup>2</sup>**Voie de signalisation.** Ensemble de mécanismes de communication qui régissent le fonctionnement et l'activité des cellules.

<sup>3</sup>**Facteur de croissance.** Molécule qui favorise ou inhibe la multiplication des cellules.

<sup>4</sup>**Essai clinique de phase I.** Étude réalisée sur un nombre restreint de volontaires, avec pour objectif d'observer l'évolution du médicament dans l'organisme et d'évaluer sa toxicité

## DATES CLÉS

**1981.** Interne des hôpitaux de Paris

**1990.** Docteur en médecine

**1991.** Docteur en biologie moléculaire des organismes eucaryotes

**1988-1998.** Chercheur dans l'unité Génétique des tumeurs, Institut Curie

**Depuis 2007.** Directeur de l'unité Génétique et biologie des cancers, Institut Curie

**Depuis 2012.** Directeur du Site de recherche intégré sur le cancer (Siric) de l'Institut Curie

meur, Smarcb1, impliqué dans un complexe protéique chargé du remodelage de la chromatine, la forme condensée de l'ADN dans le noyau de nos cellules », explique le chercheur. À nouveau, ces travaux ont permis d'améliorer le diagnostic et la mise au point d'un traitement. Le tazemetostat, développé par la société EpiZyme, fait actuellement l'objet d'un essai clinique international auquel participe l'Institut Curie. En outre, « il a été montré que des anomalies de ce complexe sont observées dans près de 20 % des cancers adultes », ajoute Olivier Delattre.

Enfin, « initialement à la demande des cliniciens, nous nous intéressons au neuroblastome, un tumeur maligne solide extracrânienne qui touche les jeunes enfants. Son comportement est fascinant : dans certains cas, elle régresse toute seule, dans d'autres, elle est au contraire très agressive et résistante aux traitements, relate le chercheur. Nous avons montré que ces tumeurs sont associées à des anomalies du gène qui code le récepteur membranaire ALK (anaplastic lymphoma kinase). » Schématiquement, quand il est muté, il fonctionne en permanence dans les cellules nerveuses tumorales et provoque leur prolifération, alors que celle-ci s'arrête quand il est bloqué. Là encore, un essai clinique est en cours en France avec le crizotinib, un traitement qui inhibe ALK. Aujourd'hui, le prix de la Fondation ARC permet à Olivier Delattre de renforcer son équipe qui est à l'image de sa démarche, entre recherche fondamentale et clinique. Pour preuve, « au sein de l'unité que je dirige, une équipe est sous la responsabilité de deux pédiatres qui ont, comme moi, réalisé une thèse de sciences » explique-t-il, ravi de faire des émules.

Et il ne manque pas d'arguments pour les convaincre. « Travailler sur le cancer est absolument passionnant, assure-t-il. Pour le médecin, il s'agit d'en trouver le talon d'Achille pour le traiter plus efficacement. Pour le chercheur il s'agit aussi d'étudier un objet biologique étrange, quasi universel au sein du règne animal, dont l'origine et le rôle éventuel dans l'évolution restent très obscurs. »

**Françoise Dupuy Maury**

**Olivier Delattre** : unité 830 Inserm/Institut Curie – Université Paris-Descartes

**Richard Breathnach** : unité 892 Inserm/CNRS/Université d'Angers – Université de Nantes

<sup>1</sup> I. Versteeg *et al.* *Nature*, 9 juillet 1998, doi : 10.1038/28212

<sup>2</sup> I. Janoueix-Lerosey *et al.* *Nature*, 16 octobre 2008, doi : 10.1038/nature07398

**Françoise Benoit-Vical, directrice de recherche Inserm au sein du laboratoire de chimie de coordination (CNRS) à Toulouse, a reçu un *National Junior Award*, un des prix Sanofi-Institut Pasteur, pour ses travaux sur le paludisme. La biologiste revient sur le moment où elle a eu l'opportunité de travailler en synergie avec des chimistes sur la conception de traitements originaux.**

**Alors que j'effectuais ma thèse à Montpellier sur la valorisation de la médecine traditionnelle africaine dans le traitement du paludisme,** j'ai participé à un séminaire sur cette maladie à Toulouse en 1996.

À cette occasion, **Bernard Meunier** du Laboratoire de chimie de coordination m'a proposé un post-doctorat au sein de son équipe. L'objectif de ces chimistes était d'améliorer l'efficacité de l'artémisinine, un traitement antipaludique, grâce à la synergie avec d'autres molécules. J'étais alors la seule biologiste au sein d'un laboratoire de chimistes. Une situation étonnante, mais l'association entre chimie et biologie est exceptionnelle et essentielle.

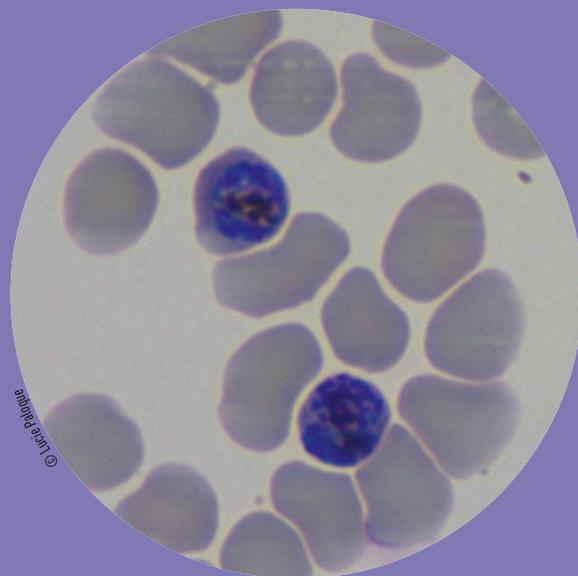
Ainsi, ces travaux d'interface nous ont conduits à sélectionner une souche de *Plasmodium falciparum*, un des parasites responsables du paludisme, mais contre qui l'artémisinine est inefficace, et à mettre en évidence un nouveau mécanisme de résistance : en présence du traitement, le parasite « s'endort », puis se réveille dès l'élimination du médicament, ce qui lui permet d'y échapper. Il s'avère qu'en même temps les premiers cas de résistance sont apparus chez des patients en Asie, mais ces travaux nous avaient donné une longueur d'avance sur le parasite. L'identification en 2013 du gène *K13* impliqué dans cette résistance permet aujourd'hui de surveiller son évolution géographique, tandis que l'étude du mécanisme de résistance offre aux chimistes de l'équipe de nouvelles cibles pour concevoir des traitements spécifiques et originaux. Enfin, grâce au prix Sanofi-Institut Pasteur, nous avons

« J'étais alors la seule biologiste au sein d'un laboratoire de chimistes » »



**Françoise Benoit-Vical**

unité UPR 8241, Laboratoire de chimie de coordination (LCC), équipe Nouvelles molécules antipaludiques et approches pharmacologiques



↑ Culture in vitro de parasites *P. falciparum* à l'intérieur de globules rouges humains

été étoffé l'équipe que je dirige depuis 2009 en recrutant une étudiante en thèse. L'enjeu est de taille car si, en Afrique, continent le plus touché par le paludisme, le parasite n'est pas encore résistant à l'artémisinine, le risque qu'il le devienne est élevé, puisque les échanges internationaux s'intensifient.

**Propos recueillis par Françoise Dupuy Maury**

↳ B. Witkowski *et al.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 16 février 2010, doi : 10.1128/AAC.01636-09

↳ F. Ariey *et al.* *Nature*, 18 décembre 2013, doi : 10.1038/nature12876

↳ J. Straimer *et al.*, *Science*, 11 décembre 2014, doi : 10.1126/science.1260867

**Bernard Meunier** : UPR8241 CNRS / INP Toulouse / Université de Toulouse, Laboratoire de chimie de coordination

# LE CERVEAU, SIÈGE DE L'INFERTILITÉ

**En étudiant le syndrome des ovaires polykystiques, responsable d'infertilité féminine, Brooke Tata a découvert que des neurones du cerveau sont surexcités par une hormone produite par les ovaires. Ces travaux, qu'elle va poursuivre grâce à une bourse L'Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Science, ouvrent la voie à un traitement tant attendu.**

**Brooke Tata, post-doctorante au sein de l'équipe Développement et plasticité du cerveau neuroendocrine dirigée par Paolo Giacobini à Lille,** a reçu une bourse L'Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Science pour ses travaux sur le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Cette maladie cause une infertilité chez la femme, pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. « Jusqu'ici, il était admis que le SOPK n'altérait que les ovaires. Or, chez les malades, il a été observé une augmentation du rythme de production des gonadotrophine (GnRH), des hormones sécrétées par des neurones et qui agissent sur les ovaires. Nous avons donc suggéré que le SOPK impliquait aussi un mécanisme cérébral, décrit la jeune chercheuse. Puis, nous avons constaté chez les malades, une augmentation anormale des taux de l'hormone anti-müllérienne (AMH), impliquée dans l'ovulation. Or, l'équipe dans laquelle je suis vient de révéler que l'AMH agit directement sur les neurones à GnRH. Notre hypothèse semble donc se confirmer et ouvre la voie à un traitement qui régulerait l'AMH, mais il est encore trop tôt pour en parler. » Certes prudente, Brooke Tata reste confiante d'autant que la bourse lui permet de continuer ses travaux à Lille jusqu'en

**Brooke  
Tata**

unité 1172 Inserm/  
Université Lille 1/CHRU Lille-  
Université Lille 2  
Droit et Santé

2020 et de passer le concours de l'Inserm. Mais là n'est pas son seul intérêt. « Originnaire de Géorgie aux États-Unis, l'éducation que j'y ai reçue en tant que fille faisait que je ne m'étais jamais interrogée sur les opportunités qui pouvaient s'offrir à moi, mais un accident de la circulation m'a donné cette chance. De fait, en 2006, au lieu d'être tennismoman professionnelle, j'ai choisi la biologie. Puis en 2011 je suis venue en France pour découvrir d'autres horizons, confie-t-elle. Aujourd'hui, je travaille à Lille et je vis en banlieue parisienne avec mon compagnon qui a deux enfants. Je gère donc une famille et mes travaux de recherche. Et j'espère que mon parcours, mis en lumière par ce prix, encouragera d'autres jeunes filles à vivre leur rêve. »

**Françoise Dupuy Maury**







---

**GRAND ANGLE**

---



# SOMMEIL



## La santé vient en dormant



---

Dossier réalisé par  
**Vincent  
Richeux**

---

Nous consacrons un tiers de notre vie à dormir. Le sommeil apparaît indispensable à une bonne récupération physique. On sait aussi depuis peu qu'il est nécessaire à l'apprentissage. Mais, que se passe-t-il dans notre cerveau après l'endormissement ? À l'occasion de la 17<sup>e</sup> Journée nationale du sommeil, organisée le 17 mars 2017 par l'Institut national du sommeil et de la vigilance (INSV), *Science&Santé* fait le point sur les dernières découvertes qui lèvent peu à peu le voile sur le rôle des différentes phases du sommeil, qu'il soit léger, profond ou paradoxal. L'occasion également de décrypter les répercussions, à moyen et à long terme, d'une altération du sommeil sur la santé.

**S**ur un point au moins, le constat est rassurant : le temps de sommeil moyen des Français s'est stabilisé. Après avoir été quasiment en constante régression, il atteint désormais une moyenne de 7 h 05 en semaine et 8 h 10 le week-end, selon l'enquête menée en 2016 par l'Institut national du sommeil et de la vigilance (INSV), auprès d'un échantillon représentatif de la population française active. Depuis cinq ans, les valeurs ont peu évolué et restent dans les normes des pays industrialisés. Toutefois, en un demi-siècle, le temps consacré chaque nuit au sommeil a été réduit d'une heure trente. Et, les sondages annuels de l'INSV ne font que le confirmer : l'insuffisance de sommeil est bien installée chez les Français.

« La majorité des adultes ont besoin de dormir en moyenne huit heures par nuit. Pour autant, les besoins étant variables d'un individu à l'autre, ce n'est pas la durée en elle-même qui révèle le manque de sommeil, mais plutôt la différence de temps qui y est consacré entre la semaine et le week-end, précise Joëlle Adrien, présidente de l'INSV. Et le sondage montre que, dans l'ensemble, les Français ne dorment pas assez, car ils ont besoin d'une heure de plus le week-end pour récupérer. » Pour une partie de la population, la dette de sommeil est particulièrement marquée. Ainsi, un Français sur quatre déclare dormir moins de six heures par nuit, pendant les jours de travail, et le besoin de compenser se traduit, en fin de semaine, par une heure trente, voire deux heures de sommeil en plus. « Or, bien souvent, le manque de sommeil ne peut pas se rattraper en deux jours et s'accumule au fil du temps, ajoute la neurobiologiste. On estime qu'un tiers de la population française présente ainsi une dette de sommeil chronique. » Ponctuelle, la restriction de sommeil a des conséquences bien connues : baisse de vigilance, altération des performances, somnolence ou encore irritabilité. Selon Joëlle Adrien, « un temps de sommeil abaissé à 6 heures chez des personnes ayant besoin de dormir entre 6 h 30 et 8 h 30 aboutit, au bout de cinq jours, aux mêmes répercussions sur les performances qu'une nuit

blanche. » À long terme, une perturbation du sommeil est associée à des conséquences bien plus sévères, avec le développement notamment de troubles psychiques ou de difficultés d'apprentissage. Plus récemment, les études ont pu mettre en évidence un risque accru de maladies cardiovasculaires, d'obésité ou de diabète, de processus inflammatoire, voire même de cancer.

## Des cycles de 90 minutes

Pourquoi de telles répercussions ? Pour le comprendre, il faut d'abord s'attarder sur la composition du sommeil, dont la structure, complexe, varie non seulement d'un individu à l'autre, mais aussi avec l'âge. Comme

pour tous les mammifères, cet état auquel nous consacrons un tiers de notre vie, se compose chez l'Homme de phases de sommeil lent, léger ou profond, et de phases de sommeil paradoxal. « Ces différentes phases s'enchaînent au cours d'un cycle, qui dure en moyenne 90 minutes chez l'adulte, avec des variations allant de 60 à 120 minutes, décrit la spécialiste du sommeil. Dans des conditions normales, trois à cinq cycles, voire plus, se répètent ainsi au cours de la nuit. » Lors de l'endormissement, la phase de sommeil lent léger survient en quelques minutes. L'activité du cerveau y est ralentie, mais le réveil peut encore survenir facilement. Après quelques dizaines de minutes, le sommeil devient profond. Le rythme de

## Hygiène de sommeil : quelques règles

Comment mieux dormir ? L'Institut national du sommeil et de la vigilance (INSV) donne quelques conseils :

- adopter des horaires de sommeil réguliers. Se coucher et se lever à heure fixe favorise la synchronisation du rythme veille/sommeil ;
- s'exposer à la lumière du jour. Le bon fonctionnement de son horloge interne dépend d'une stimulation par la lumière naturelle ;
- pratiquer une activité physique régulière, mais pas après 20 heures. Le soir, l'endormissement est facilité et la qualité du sommeil est améliorée ;
- éviter les excitants (café, thé, vitamine C) après 15 heures ; tout comme l'alcool et le tabac, en soirée, associés à des réveils nocturnes plus fréquents ;
- opter pour un dîner léger, au moins deux heures avant le coucher, en privilégiant les aliments à base de glucides lents (pomme de terre, riz, pain, pâtes). Ceux-ci stabilisent le sommeil, grâce à des apports énergétiques constants, tout au long de la nuit ;
- maintenir la température de la chambre autour de 18 °C. La baisse de la température corporelle étant un facteur déclenchant de l'endormissement, mieux vaut ne pas surchauffer sa chambre ;
- favoriser l'obscurité complète au coucher. Sécrétée en l'absence de stimulation lumineuse, la mélatonine déclenche l'endormissement.

### SOMMEIL, VIGILANCE, NUTRITION : Quelles recommandations pratiques ?

#### AU DÉJEUNER, POUR OPTIMISER SA VIGILANCE



Privilégier les aliments riches en protéines (viande, poisson, œuf)

Consommer des petites portions de sucres lents (pâtes, semoule, pain complet)

Rester hydraté tout au long de la journée

Éviter les repas copieux

Éviter les sucres rapides (sodas, suceries, glaces, confitures)

#### AU DÎNER, POUR FAVORISER LE SOMMEIL

Dîner 2-3h avant le coucher



Privilégier les féculents en particulier le riz et les pommes de terre

Réduire les protéines (1 œuf dur, 1 tranche de jambon, quelques crevettes)

Consommer l'équilibre alimentaire avec des légumes, un laitage et un fruit

Éviter les boissons riches en caféine après 14h (thé, café, boissons énergisantes)

Éviter l'alcool qui rend le sommeil instable

Éviter les aliments gras difficiles à digérer

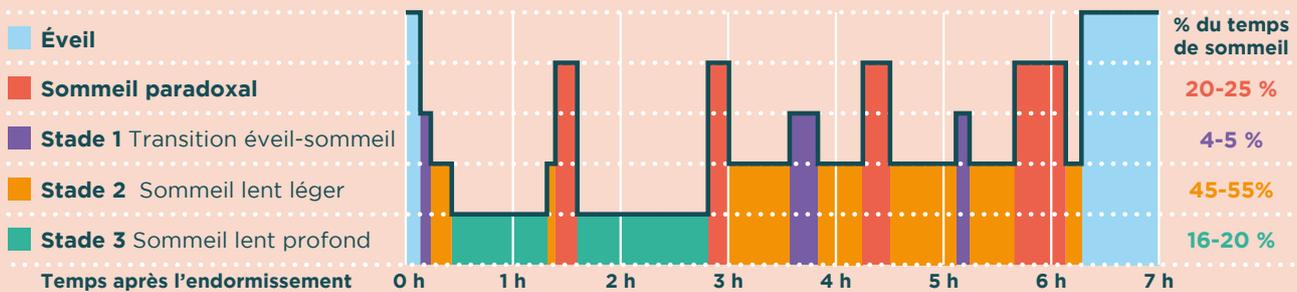
INSTITUT NATIONAL DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE

avec le soutien de

mgen

[www.institut-sommeil-vigilance.org](http://www.institut-sommeil-vigilance.org)

## Sommeil



↑ Au fur et à mesure de la nuit, le sommeil lent profond, récupérateur, diminue au profit du sommeil lent léger.

l'activité cérébrale est alors au plus lent. C'est surtout à ce moment-là que l'organisme récupère ses forces. Le foie stocke le glucose, les tissus se régénèrent, notamment avec l'action de l'hormone de croissance, davantage sécrétée pendant ce stade. Après environ une heure de sommeil lent profond, un premier épisode de sommeil paradoxal se produit. « Jusqu'à alors au ralenti, le cerveau se met à fonctionner très rapidement, à un niveau quasiment égal à celui observé pendant l'éveil. À l'inverse, le tonus musculaire, maintenu pendant le sommeil lent, disparaît complètement », précise Joëlle Adrien. Le corps est comme paralysé, sauf au niveau du visage, qui s'anime notamment de ces mouvements oculaires rapides, caractéristiques du sommeil paradoxal. Cette phase, dont la fonction n'est pas encore clairement établie, semble davantage favorable à la récupéra-

tion psychique et nerveuse. Au bout de 10 à 20 minutes, le dormeur entame un nouveau cycle de sommeil, composé de sommeil lent et de sommeil paradoxal, et ainsi de suite. Finalement, si aucun événement extérieur ne vient perturber le sommeil, le réveil naturel survient après un enchaînement suffisant de cycles. Au fur et à mesure que la nuit avance, la composition des cycles de sommeil évolue. Alors que le sommeil lent profond est très abondant en début de nuit, il se fait ensuite plus rare et est remplacé au petit matin par du sommeil lent léger. À l'inverse, le sommeil paradoxal est bref lors du premier cycle, puis prend une place croissante dans les cycles suivants, en se prolongeant sur une durée pouvant atteindre 45 minutes en fin de

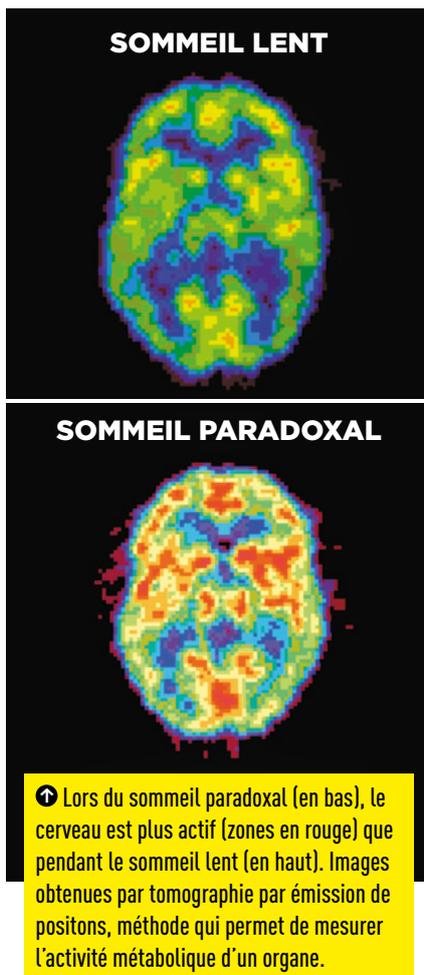
nuit. « Étant donné que le sommeil profond occupe près de la moitié des premiers cycles, les trois à quatre premières heures de sommeil sont fondamentales pour assurer une bonne récupération physique de l'organisme, souligne Joëlle Adrien. En deuxième partie de nuit, le sommeil lent léger prend plus de place, ce qui explique que l'on se réveille alors plus facilement. Une bonne nuit de sommeil est donc une question de quantité, adaptée à ses besoins, et de qualité, avec une bonne proportion de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal. » Des besoins qu'il faut savoir adapter, en conséquence, son rythme de vie. Et ce, à tout âge, car le sommeil a aussi la particularité d'évoluer en vieillissant. Si le sommeil lent profond est

« En sommeil paradoxal, le cerveau se met à fonctionner très rapidement, à un niveau quasiment égal à celui observé pendant l'éveil »

abondant avant la puberté et représente 20 à 25 % du sommeil de l'adulte, il diminue progressivement pour atteindre 10 à 5 % après 80 ans. Le sommeil se fait alors plus léger et devient plus sensible à l'environnement. Conséquence : avec l'âge, les nuits sont souvent moins réparatrices car pauvres en sommeil lent profond et d'avantage fractionnées par des réveils nocturnes. À l'inverse, le sommeil paradoxal est plus abondant pendant l'enfance, au point de représenter 80 % du sommeil des nouveau-nés. Il passe ensuite, en fin d'adolescence, à une proportion comprise entre 20 et 25 %, qui varie peu à l'âge adulte.

### Synchronisation de l'horloge interne

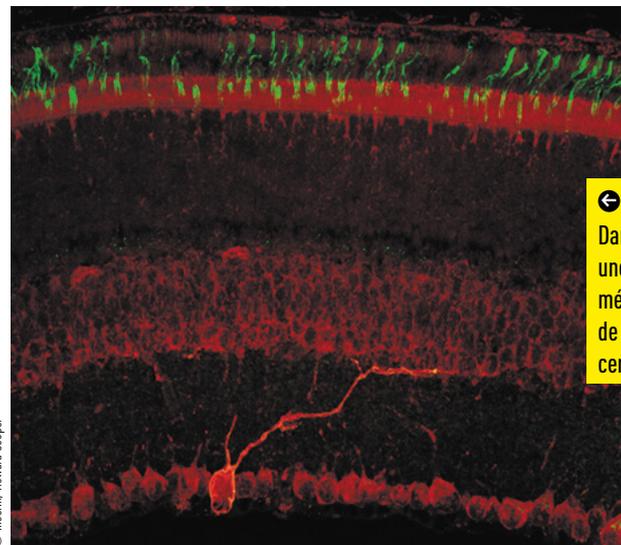
Pour basculer de l'éveil au sommeil et bénéficier de cette phase vitale de repos, l'état de fatigue, à lui seul, ne suffit pas. C'est aussi une question de rythme biologique et d'horloge interne. Et, sur ce point, nous sommes très inégaux. Que ce soit la température corporelle, la pression artérielle, la production d'hormones, comme l'hormone de croissance, ou encore les capacités cognitives et l'humeur, presque toutes les fonctions biologiques de l'organisme sont régulées par un rythme circadien, calé sur un cycle de 24 heures. Et c'est l'horloge interne qui impose ce rythme. Située au cœur du cerveau, au niveau de l'hypothalamus, celle-ci comprend quelque 20 000 neurones, dont l'activité, dépendante de l'expression d'une quinzaine de gènes « horloge », oscille sur une période comprise entre 23 h 30 à



24 h 30, selon les individus. Cette caractéristique de l'horloge biologique explique pourquoi chacun a son propre rythme, ou plus précisément son chronotype, déterminé

génétiquement, qui amène à s'endormir plus ou moins tôt. Pour que le cycle soit calé sur la journée de 24 heures, la stimulation lumineuse est indispensable. « *Sans lumière, nous avancerions ou retarderions, chaque jour, notre heure d'endormissement. Le cycle lumière/obscurité est donc nécessaire à une bonne synchronisation de l'horloge biologique et, par conséquent, à une bonne qualité de sommeil*, explique **Claude Gronfier**, neuro-biologiste à l'Institut cellule souche et cerveau de Lyon et vice-président de la Société francophone de chronobiologie. *Cette stimulation par la lumière du jour passe par des cellules photosensibles spécifiques de la rétine de l'œil, les cellules ganglionnaires à mélanopsine* ⚡, découvertes en 2002. *Celles-ci sont connectées aux noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, où siège l'horloge interne, eux-mêmes reliés à d'autres structures cérébrales qui régissent les diverses fonctions de l'organisme.* » C'est aussi par le biais de la lumière qu'est stimulée l'épiphyse, une petite glande du cerveau située à l'arrière de l'hypothalamus, chargée de sécréter la mélatonine, une hormone dont la production, qui débute en fin de journée, contribue à l'endormissement. On commence d'ailleurs à en savoir plus sur ce processus d'endormissement. Pendant longtemps, les chercheurs ont considéré que le passage de l'état d'éveil au sommeil impliquait un changement d'activité électrique, généré de manière simultanée à l'ensemble des structures cérébrales. Comme sous l'effet d'un unique interrupteur central. Les récents examens pré-chirurgicaux menés sur des patients épileptiques ont modifié cette perception. Alors que, jusqu'ici, l'enregistrement de l'activité cérébrale ne pouvait se faire qu'à travers des électrodes posées à la surface du crâne, l'utilisation récente d'électrodes intracrâniennes, insérées dans le cerveau des épileptiques pour identifier les foyers de leurs crises, a permis aux chercheurs d'avoir accès à de nouvelles données. Grâce à ces enregistrements électrophysiologiques, l'équipe de **Hélène Bastuji**, du Centre de recherche en neurosciences de

© Hank Morgan / SP / Phanie



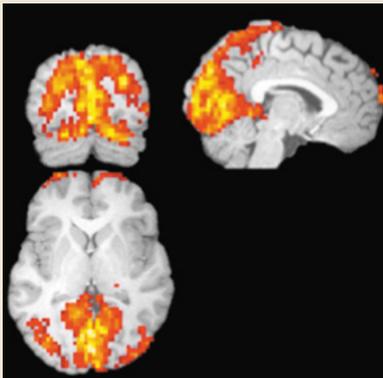
© Inserm / Howard Cooper

**Claude Gronfier** : unité 1208 Inserm/Inra – Université Claude-Bernard Lyon 1, Chronobiologie et troubles affectifs

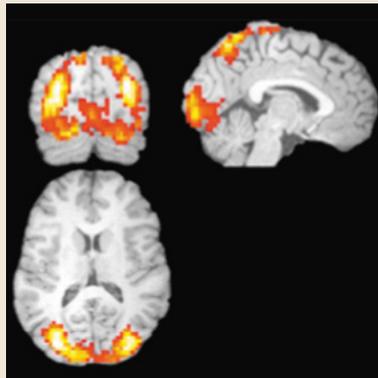
**Hélène Bastuji** : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Jean-Monnet Saint-Étienne – Université Claude-Bernard Lyon 1

⚡ **Mélanopsine**. Pigment sensible à la lumière présent dans certains photorécepteurs de la rétine impliqués dans des réponses non-visuelles à la lumière

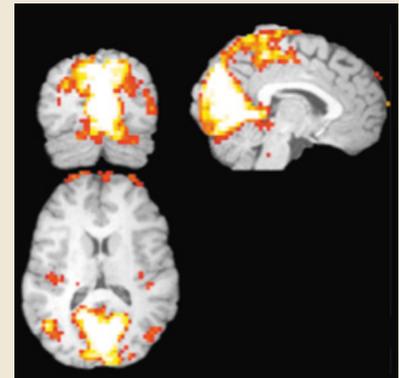
**1. Système visuel pendant l'éveil**



**2. Système visuel 1 au sommeil**



**3. Système visuel 2 au sommeil**



Images par IRM fonctionnelle révélant les échanges d'informations dans la région cérébrale régissant le système visuel. Pendant le sommeil, comme dans tous les autres réseaux cérébraux, les échanges sont davantage

localisés : les régions associatives visuelles (image 2) se distinguent et communiquent moins avec les régions visuelles primaires (images 3), alors qu'elles interagissent activement pendant l'éveil (image 1).

© Habib Benali

Lyon, a ainsi pu étudier les différentes ondes cérébrales se succédant dans le cerveau, entre l'éveil et le sommeil, qui reflètent la fréquence d'activation des neurones. Fonctionnant de manière simultanée pendant l'éveil, deux régions ont reçu toute leur attention : le thalamus, au centre du cerveau, et le cortex cérébral, situé à la surface du cerveau. « Nous avons observé que le changement d'activité cérébrale caractéristique de l'endormissement, en particulier le passage à des ondes lentes, survient plus rapidement au niveau du thalamus, parfois une vingtaine de minutes avant le cortex cérébral », explique Hélène Bastuji. L'endormissement plus tardif du cortex, siège de la conscience, pourrait expliquer les hallucinations et les sensations de flottement, parfois ressenties en s'endormant. « Pour avoir l'impression de s'être endormi, il faut, en effet, avoir suffisamment d'aires cérébrales basculées en sommeil lent, mais pas nécessairement toutes. »

« Pour avoir l'impression de s'être endormi, il faut avoir suffisamment d'aires cérébrales basculées en sommeil lent »

Au laboratoire d'imagerie biomédicale du CHU de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, **Habib Benali** et ses collègues se sont,

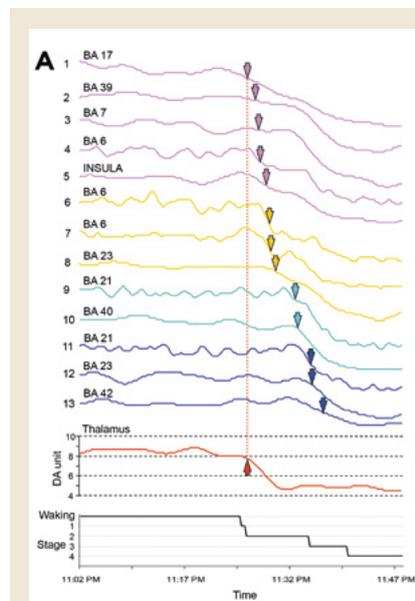
quant à eux, intéressés à l'évolution des interactions entre les différentes régions du cerveau au cours du sommeil, en particulier lors du sommeil lent profond. Pour cela, ils ont fait dormir des volontaires dans un appareil d'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle, ce qui leur a permis d'observer leur activité cérébrale, en direct, de la phase d'endormissement jusqu'au réveil.

« Nous avons pu cartographier les interactions entre les différentes régions cérébrales qui reflètent le traitement de l'information par le cerveau. Comparativement à l'éveil, ce traitement est apparu davantage localisé lors des phases de sommeil profond et paradoxal. Les interactions n'y sont plus globales, mais se produisent entre les régions les plus proches », décrit Habib Benali. Ces échanges entre sous-régions, survenant pendant le sommeil, sont interprétés par les chercheurs comme la manifestation du tri et de l'intégration de l'information accumulée en journée, au cours du pro-

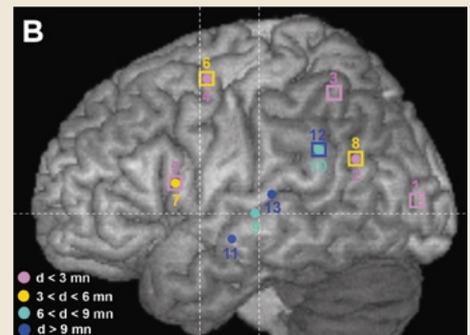
**Habib Benali** : unité 1146 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Laboratoire d'imagerie biomédicale (détaché à Concordia)

M. Magnin et al. *PNAS*, 23 février 2010, doi : 10.1073/pnas.0909710107

M. Boly et al. *PNAS*, 10 avril 2012, doi : 10.1073/pnas.1111133109

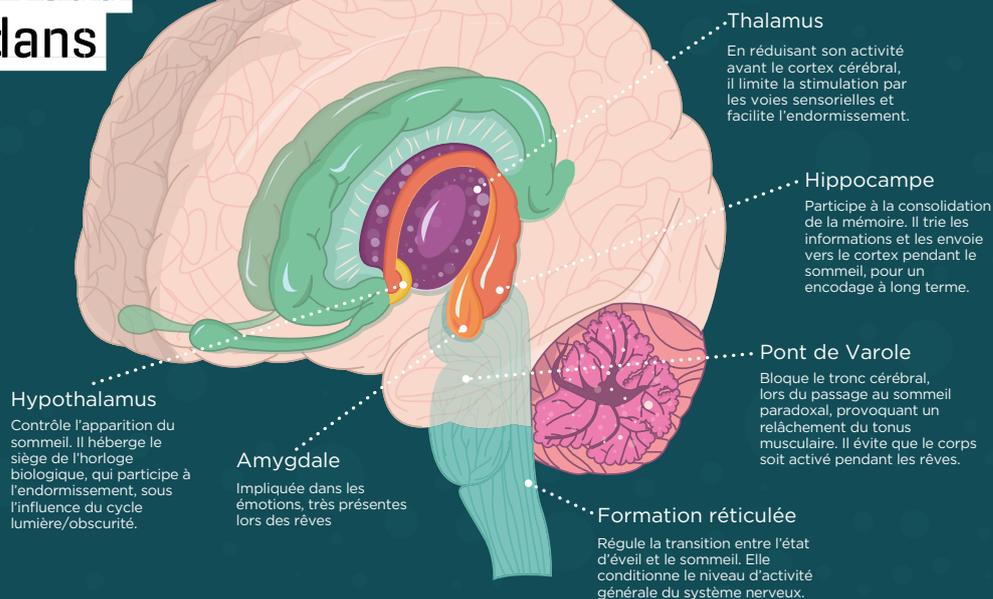


Courbes montrant le délai d'endormissement des différentes structures du cortex (repérées sur l'image B) par rapport à celui du thalamus (courbe rouge).



© Michel Magnin

## Zones du cerveau impliquées dans le sommeil



© Inserm/Alexandra Finci

cessus de mémorisation. « *Tous les stades du sommeil participent ainsi, à un niveau qu'il reste encore à déterminer, au transfert et à la consolidation de l'information.* »

Même si les fonctions de ces différentes phases conservent encore leur part de mystère, il est désormais indéniable que le sommeil est, en effet, une condition indispensable à la mémorisation et à l'apprentissage. « *Le sommeil lent, surtout lorsqu'il est profond, favorise davantage la mémoire déclarative, celle des connaissances et des faits, dont nous avons conscience de nous souvenir. Tandis que le sommeil paradoxal semble avoir un rôle crucial dans l'élaboration de la mémoire procédurale, qui sert, quant à elle, à enregistrer les procédures et les "savoir-faire" nécessaires à l'accomplissement d'une tâche* », explique Joëlle Adrien. De fait, il se produit pendant le sommeil une réactivation des circuits neuronaux utilisés pendant la journée, « *probablement pour renforcer l'assimilation* », ajoute la neurobiologiste. Pendant le sommeil paradoxal, au cours duquel l'activité cérébrale se rapproche de celle observée pendant l'éveil, cette répétition inconsciente s'accompagne d'une déconnexion du tronc cérébral, à l'origine du relâchement du tonus musculaire caractéristique du sommeil paradoxal. Un

mécanisme qui, comme un garde-fou, évite que les gestes soient, eux aussi, reproduits pendant la nuit, ce qui viendrait inévitablement perturber nos nuits... et celles de notre conjoint.

En s'appuyant notamment sur l'IRM fonctionnelle, les recherches ont pu confirmer que cette réactivation des neurones stimulés la journée survient pendant chacune des phases du sommeil. Et ce, à divers

## Supprimer les écrans

L'exposition à la lumière des écrans des ordinateurs, des téléviseurs ou encore des tablettes a un fâcheux inconvénient : elle retarde l'endormissement. La raison ? Les écrans émettent, via leurs diodes LED, une lumière riche en bleu, à laquelle les cellules ganglionnaires à mélanopsine, situées dans la rétine, sont très sensibles. Or, ces photorécepteurs ont un rôle majeur dans la synchronisation de l'horloge biologique et la régulation du sommeil. Une exposition à un écran, même brève, en début de nuit provoque un retard de l'horloge biologique, qui devient incapable d'assurer les conditions d'un endormissement rapide et d'un sommeil réparateur. « *Sans compter que les plus grands utilisateurs d'écrans, comme les adolescents, s'exposent moins à la lumière naturelle, qui reste le meilleur moyen de synchroniser son horloge interne* », note Claude Gronfier. Pour éviter le déphasage, il est recommandé de supprimer toute exposition à un écran dans les deux heures qui précèdent le coucher. Des études menées chez des enfants et adolescents ont montré que le respect de ce principe permet d'augmenter le temps de sommeil d'une heure trente en moyenne par nuit.

Enquête INSV/MGEN 2016, *Sommeil et nouvelles technologies*



© F. Farnaud/SPU/Phaite

degrés, laissant supposer l'existence de mécanismes distincts, probablement complémentaires, dans le processus de mémorisation.

## L'hippocampe, chef d'orchestre de la mémoire

Dans le cas de la mémoire déclarative, la fonction du sommeil lent dans la consolidation de la mémoire est désormais bien établie. Et, l'hippocampe, une petite zone cérébrale située sous la partie antérieure de l'hypothalamus, joue un rôle fondamental dans ce processus. **Michaël Zugaro** et son équipe du Centre interdisciplinaire de recherche en biologie, à Paris, ont d'ailleurs pu montrer que la stabilisation des souvenirs nécessite un dialogue nocturne entre l'hippocampe et le cortex cérébral. « *Le rôle de l'hippocampe dans la mémorisation a été mis en évidence à la fin des années 1950, grâce à l'étude d'un patient épileptique qui avait dû subir une ablation de cette structure cérébrale, explique le chercheur. Sa capacité à former de nouveaux souvenirs avait alors été fortement perturbée.* » En revanche, ses souvenirs les plus anciens étaient préservés. De ces observations est née une hypothèse : si l'hippocampe est indispensable pour former de nouveaux souvenirs, alors les souvenirs les plus anciens font intervenir le cortex. D'où l'idée d'une stabilisation des souvenirs dépendante d'un dialogue entre ces deux structures cérébrales.

En enregistrant l'activité de l'hippocampe et du cortex pendant le sommeil, les chercheurs ont pu constater une corrélation entre les activités cérébrales observées dans chacune de ces structures. « *Au cours du sommeil lent, une fois toutes les deux secondes environ, les neurones de l'hippocampe reproduisent spontanément l'activité qu'ils ont eue pendant l'éveil. Le cortex semble alors répondre par des ondes cérébrales spécifiques* », explique Michaël Zugaro. Pour établir le lien entre ces interactions et la mémoire, les chercheurs ont conduit une expérience sur des rats, qu'ils ont placés dans une enceinte

rectangulaire contenant deux objets identiques. Le lendemain, l'un des objets était déplacé. Les animaux savaient alors l'identifier lorsqu'ils avaient passé 20 minutes sur place la veille, mais le test échouait s'ils n'y étaient restés que 3 minutes. « *Les enregistrements effectués pendant le sommeil des rats, juste après l'exposition aux objets, ont révélé que les couplages entre le cortex et l'hippocampe se produisaient beaucoup plus fréquemment lorsque les animaux avaient été longuement exposés aux objets et qu'ils se souvenaient de leur position le lendemain.* » Pour prouver le lien entre cet échange et la consolidation de la mémoire, les chercheurs ont voulu renforcer le couplage entre hippocampe et cortex cérébral, grâce à des électrodes intracérébrales, chez les animaux exposés aux objets, pendant seulement 3 minutes. Résultat : le lendemain, tous les rats ont parfaitement réussi à identifier l'objet déplacé ! « *L'expérience montre pour la première fois que le couplage entre l'hippocampe et le cortex permet la consolidation de la mémoire pendant le sommeil* », commente Michaël Zugaro. Elle montre aussi que le processus de mémorisation peut être renforcé par stimulation électrique.

« **Au cours du sommeil lent, une fois toutes les deux secondes environ, les neurones de l'hippocampe reproduisent spontanément l'activité qu'ils ont eue pendant l'éveil** »

et le cortex permet la consolidation de la mémoire pendant le sommeil », commente Michaël Zugaro. Elle montre aussi que le processus de mémorisation peut être renforcé par stimulation électrique.

Avant de contribuer à l'ancrage des souvenirs de manière durable, l'hippocampe a aussi l'étonnante capacité d'effectuer un tri dans les informations enregistrées la journée, en stockant les éléments les plus importants et en oubliant ce qui l'est moins. C'est ce qu'ont révélé de leur côté **Géraldine Rauchs** et ses collègues du laboratoire de neuropsychologie de Caen, qui s'intéressent également au rôle de cette structure cérébrale pendant le sommeil. Dans une expérience menée, cette fois, chez l'Homme, les chercheurs ont rapi-

**Michaël Zugaro** : unité 1050 Inserm/CNRS – Collège de France

**Géraldine Rauchs** : unité 1077 Inserm/EPHE – Université-Caen-Normandie, Mémoire et amnésies

↳ N. Maingret et al. *Nature Neuroscience*, juillet 2016, doi : 10.1038/nn.4304

↳ G. Rauchs et al. *Journal of Neuroscience*, 16 février 2011, doi : 10.1523/JNEUROSCI.3972-10.2011

## Réhabiliter la sieste !

En cas de somnolence, faire une sieste de moins de 30 minutes, en début d'après-midi, permet de maintenir la vigilance le reste de la journée. Une sieste de 10 à 20 minutes a l'avantage de restaurer la vigilance et l'énergie sans entamer « le capital sommeil » accumulé pour la nuit suivante. En cas de sieste plus longue, le passage en sommeil profond rend le réveil difficile et peut provoquer le soir des difficultés d'endormissement. « *Après le déjeuner, une sieste de 20 minutes permettrait de réduire les risques d'accidents de la circulation ou du travail, améliorerait la mémoire, libérerait la créativité, dissoudrait le stress, rééquilibrerait le fonctionnement du système nerveux et serait bonne pour la digestion et le cœur* », indique l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), dans son guide *Bien dormir, mieux vivre*.

À télécharger sur : [inpes-santepubliquefrance.fr](http://inpes-santepubliquefrance.fr)

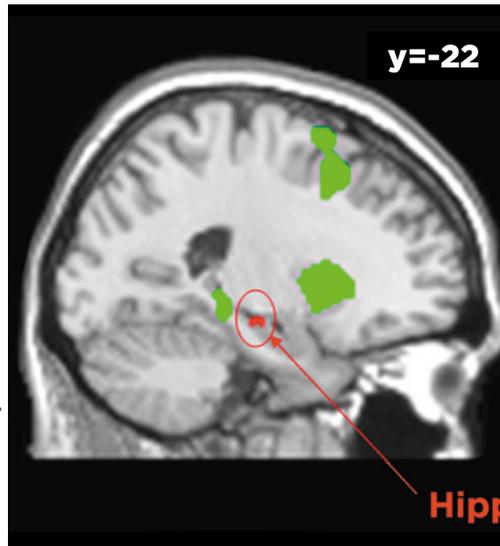


© Smokowski/Foto12

dement présenté une série de mots à des volontaires, avec la consigne « à retenir » ou « à oublier ». La moitié des sujets ont pu dormir normalement la nuit suivante, tandis que les autres ont été privés de sommeil. Trois jours plus tard, leur mémoire a été testée. Les sujets privés de sommeil ont retrouvé autant de mots à retenir que ceux qui avaient pu dormir, mais se sont souvenus de davantage de mots qu'ils auraient dû oublier, ce qui suggère que leur cerveau n'avait pas pu éliminer correctement l'information. L'examen par IRM fonctionnelle de l'activité cérébrale des volontaires pendant la mémorisation a montré que les mots présentés comme étant à retenir activaient davantage l'hippocampe (voir visuel page suivante). « *Cette zone du cerveau agit en quelque sorte comme une table des matières. Pendant la journée, au moment du processus de mémorisation*

déclarative, il marque des populations neuronales spécifiques, sollicitées par l'apprentissage. Ces neurones étiquetés seraient ensuite réactivés au cours du sommeil, selon l'importance de l'information, initiant ainsi la consolidation de la mémoire, décrit Géraldine Rauchs. Les connexions qui relient les différentes zones du cerveau impliquées le jour pendant l'apprentissage sont ainsi réactivées la nuit par l'hippocampe », qui apparaît alors comme le véritable chef d'orchestre de la mémoire.

L'importance d'une bonne nuit de sommeil pour la consolidation de la mémoire a amené à s'interroger sur un possible lien entre les troubles du sommeil et le développement de maladies dégénératives chez les personnes âgées. En s'intéressant au sommeil des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, l'équipe de Géraldine Rauchs a également mis en évidence, à l'aide d'exams par imagerie, une corrélation entre la difficulté d'endormissement et l'accumulation anormale du peptide bêta-amyloïde – naturellement présent dans le cerveau – caractéristique des maladies neurodégénératives, au niveau du cortex préfrontal, dans la partie antérieure du cerveau. De plus, les personnes rapportant des réveils nocturnes fréquents présentaient une atrophie de l'insula, une zone latérale du cortex cérébral, impliquée dans la génération de certaines ondes du sommeil et dans le contrôle des fonctions cognitives. L'objectif désormais pour les chercheurs est de mieux connaître les modifications du sommeil chez ces personnes afin d'identifier des marqueurs qui permettraient de prédire le risque de maladie neurodégénératives. « Ces résultats viennent conforter l'idée que le sommeil a aussi un rôle dans le nettoyage de notre cerveau par l'élimination des déchets métaboliques. En



© Inserm/Université de Liège

↻ Représentation des résultats de l'expérience de mémorisation : en vert, les zones plus activées pour les mots à retenir qu'à oublier, quel que soit le groupe. En rouge, chez les participants ayant dormi, l'hippocampe est plus activé pour les mots à retenir qu'à oublier que dans le groupe privé de sommeil.

cas de perturbation, le drainage par le liquide céphalorachidien et les échanges au niveau de la barrière hématoencéphalique seraient altérés, favorisant ainsi une accumulation de déchets toxiques dans le cerveau, indique Géraldine Rauchs. La prise en charge des troubles du sommeil des personnes âgées apparaît, dès lors, comme un moyen de ralentir le déclin cognitif. »

### Apnée du sommeil

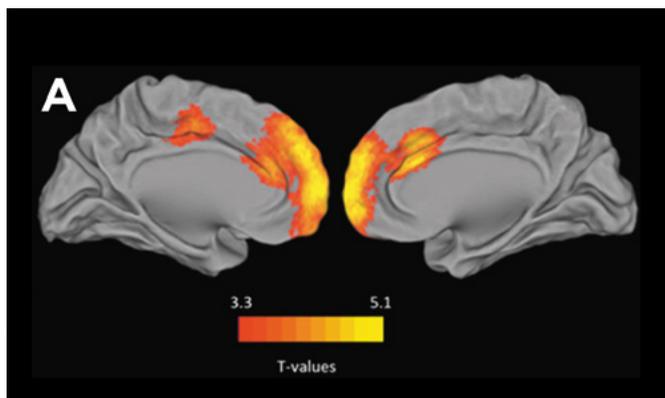
Si une durée insuffisante de sommeil limite le processus de mémorisation, une nuit de mauvaise qualité semble avoir d'autres conséquences néfastes sur le plan physiologique. Au laboratoire HP2 Hypoxie-physiopathologie cardiovasculaire

et respiratoire de Grenoble, Jean-Louis Pépin et ses collègues s'intéressent aux apnées du sommeil et à leurs répercussions sur le système cardiovasculaire et métabolique.

Affectant entre 5 et 20 % de la population générale, le syndrome des apnées du sommeil (SAS) se caractérise par une fermeture complète (apnée) ou incomplète (hypopnée) du pharynx, plusieurs fois par heure au cours du sommeil. Il engendre des mécanismes délétères pour l'organisme, comme une hypoxie ∴ intermittente au niveau des tissus, des micro-éveils qui fragmentent le sommeil, et d'importants efforts respiratoires. Ces périodes répétées d'ap-

phyxie, dont le dormeur n'a généralement pas conscience, se traduisent par des ronflements, mais aussi une fatigue au réveil, des maux de tête, une somnolence et une irritabilité. « Avec ces épisodes d'hypoxie, les patients voient leur pression artérielle se maintenir à un niveau élevé pendant leur sommeil alors qu'elle devrait s'abaisser, tout comme le rythme cardiaque, pour une mise au repos du système vasculaire, souligne

« Les connexions qui relient les différentes zones du cerveau impliquées le jour pendant l'apprentissage sont réactivées la nuit par l'hippocampe »



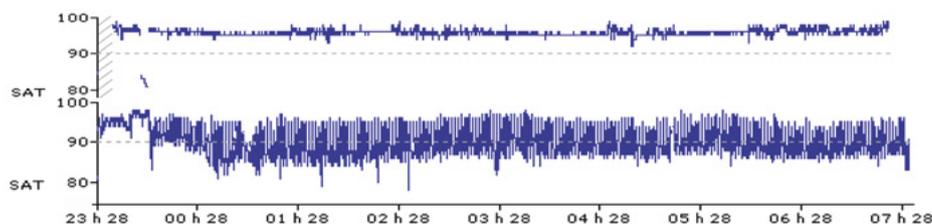
↻ Représentation de la corrélation observée entre le délai moyen d'endormissement au cours des cinq dernières années et l'accumulation de peptide bêta-amyloïde dans le cortex préfrontal chez 51 sujets âgés cognitivement sains

© Pierre Branger et Géraldine Rauchs

∴ Hypoxie. Diminution de la quantité d'oxygène apportée aux tissus

Jean-Louis Pépin : unité 1042 Inserm/Université Grenoble Alpes

P. Branger et al. *Neurobiology of Aging*, mai 2016, doi : 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009



Jean-Louis Pépin. *Nous pouvions donc supposer que l'hypoxie intermittente, via une activation du système nerveux sympathique agissait sur la pression artérielle.* » Les conséquences de l'hypoxie due au SAS ont pu être explorées en laboratoire, dans un premier temps chez l'animal. « *Nous avons montré que les souris exposées à une hypoxie intermittente, pendant huit heures par jour, présentent en quelques semaines un remodelage vasculaire, avec une formation plus rapide de plaques d'athérome* », facteur de risque majeur d'infarctus du myocarde. Une inflammation a également été observée au niveau du tissu adipeux, ce qui contribue au développement d'une insulino-résistance et de maladies cardiovasculaires. » L'équipe de recherche a pu ensuite confirmer ces résultats chez l'Homme, en exposant un groupe de jeunes adultes à une hypoxie intermittente pendant 14 nuits successives dans une « tente à hypoxie ». En fin d'expérience, les volontaires initialement sains ont vu leur profil de pression artérielle augmenter. Ce changement s'est accompagné d'une activation du système nerveux sympathique, responsable des activités inconscientes de l'organisme, très impliqué dans le contrôle du rythme cardiaque et dans le remodelage vasculaire et cardiaque. Comme chez l'animal, les chercheurs ont observé une inflammation du tissu adipeux et une production de cytokine pro-inflammatoire, condition également favorable à l'apparition d'une résistance à l'insuline et, par conséquent, au développement d'un diabète. Ces travaux se poursuivent actuellement pour déterminer les mécanismes moléculaires en jeu, en s'appuyant sur des cultures cellulaires, exposées à des taux variables d'oxygène. « *L'hypoxie*

⬆️ Exposés à une hypoxie intermittente, dans la « tente à hypoxie », les volontaires (en bas) présentent une saturation en oxygène dans le sang cyclique et plus basse que les mêmes volontaires en air ambiant (en haut).

*intermittente provoquée par les apnées successives induit un stress oxydatif dans les tissus. Celui-ci peut alors être l'origine d'un état inflammatoire, d'une insulino-résistance, d'une rigidification des artères ou encore d'une progression accélérée de la stéatopathie hépatique* », avance Jean-Louis Pépin. Pour éviter de malmener son système cardiovasculaire, mieux vaut une nuit de sommeil de qualité, mais aussi suffisamment longue, si on en croit, par ailleurs, des études prospectives. Dormir moins de six heures par nuit serait, en effet, un facteur de risque cardiovasculaire, dans le contexte, là encore, d'une dette de sommeil. Menée par une équipe canadienne, une analyse de la cohorte *Nurses'Health Study*, qui a porté sur près de 72 000 infirmières américaines, suivies pendant



© Laboratoire HF2

⚡ **Athérome.** Épaississement progressif de la paroi des artères par dépôt de plaques de graisse

⚡ **Cytokine.** Molécule de médiation cellulaire synthétisée par les cellules du système immunitaire

⚡ **Stress oxydatif.** Déséquilibre entre la production par l'organisme d'agents oxydants nocifs (radicaux libres, notamment) et celle d'agents antioxydants (comme les vitamines E et C). Il entraîne une inflammation et la survenue de mutations de l'ADN.

⚡ **Stéatopathie hépatique.** Maladie du foie caractérisée par des lésions consécutives à un excès de lipides

🔗 J. Aron-Wisniewsky et al. *Journal of Hepatology*, janvier 2012, doi : 10.1016/j.jhep.2011.04.022.

🔗 C. Arnaud et al. *American Journal of respiratory and Critical Care Medicine*, 15 septembre 2011, doi : 10.1164/rccm.201012-20330C

➡️ Traitement de l'apnée du sommeil et du ronflement par un appareil de pression positive continue (PPC)



© Burger/Phanie



⬆ Le manque de sommeil stimule l'appétit et l'envie d'aliments gras.

© Fatima

ticulier pour les aliments gras et sucrés. » Les chercheurs soupçonnent également l'influence de l'orexine, un neuro-transmetteur qui stimule à la fois la faim et l'état d'éveil. « Un sommeil restreint s'accompagnerait d'une stimulation des neurones à orexine, qui augmenterait également la prise alimentaire liée au plaisir par la stimulation d'aires cérébrales dopaminergiques, impliquées dans la récompense. Ce qui expliquerait cette appétence pour les aliments très énergétiques. » Les plus jeunes y seraient particulièrement sensibles. Selon une méta-analyse, le risque de surpoids ou d'obésité est multiplié par deux chez les enfants et les adolescents qui dorment peu.

Afin de vérifier si, à l'inverse, une amélioration du sommeil peut modifier la prise alimentaire, Karine Spiegel et ses collègues ont mené plus récemment une autre étude sur de jeunes adultes en surpoids ou obèses qui consacrent moins de sept heures par nuit au sommeil. Ces volontaires ont participé à deux conditions expérimentales d'une semaine, présentées de manière aléatoire. Dans l'une, les volontaires ont gardé leurs habitudes de sommeil. Dans l'autre, ils ont dormi au moins une heure de plus chaque nuit. Les résultats, qui devraient être prochainement publiés, montrent que, pendant la semaine de temps de sommeil prolongé, les volontaires sont moins tentés par les aliments gras et sucrés et par le grignotage. Et, face au buffet à volonté qui leur a

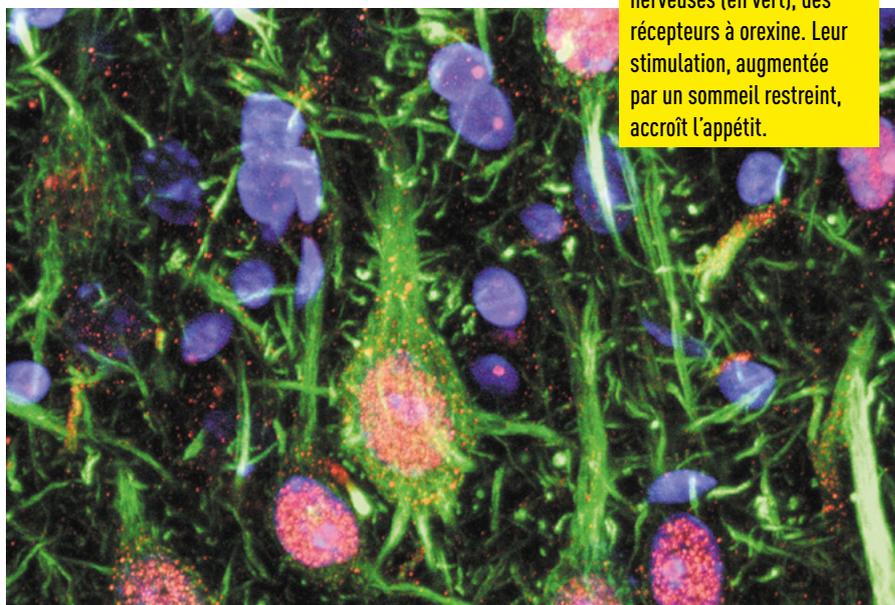
dix ans, a ainsi montré que les femmes dormant cinq heures ou moins par nuit présentaient un risque accru de 45 % de développer à long terme des lésions des artères coronaires<sup>1</sup>, comparativement à celles qui dorment huit heures par nuit.

Cette même cohorte d'infirmières a également permis de mettre en évidence une hausse de 39 % du risque de diabète de type 2, chez les femmes ayant des difficultés à s'endormir. Il apparaît ainsi de plus en plus évident qu'un sommeil perturbé induit également des troubles métaboliques. C'est ce que confirme une méta-analyse, menée par une équipe italienne, qui a regroupé 45 études portant sur plus de 600 000 participants. Une durée de sommeil de moins de six heures augmente, en moyenne, de 28 % le risque de diabète de type 2. « La privation de sommeil altère la régulation du métabolisme glucidique. Elle affecte également toutes les fonctions neuro-endocriniennes, notamment celles chargées d'informer le cerveau sur les besoins énergétiques »,

« La privation de sommeil altère la régulation du métabolisme glucidique »

explique Karine Spiegel, du Centre de recherche en neurosciences de Lyon, qui a mené des études expérimentales pour tenter d'identifier les mécanismes en jeu. Dans l'une d'entre elles, 12 jeunes adultes ont été soumis à deux sessions expérimentales présentées dans un ordre aléatoire, l'une comportant deux nuits de 4 heures, l'autre deux nuits de 10 heures. Les résultats ont montré, chez les volontaires qui ont peu dormi, une baisse de 18 % du niveau sanguin de leptine, une hormone qui transmet au cerveau la sensation de satiété, tandis que le taux de ghréline, une autre hormone qui stimule à l'inverse la faim, était en hausse de 28 %. « Ces modifications hormonales ont été associées à une augmentation de l'appétit, en par-

⬇ En rouge, sur les cellules nerveuses (en vert), des récepteurs à orexine. Leur stimulation, augmentée par un sommeil restreint, accroît l'appétit.



© C. Jouéin / SPU / Phanie

**Karine Spiegel** : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Saint-Étienne Jean-Monnet - Université Claude Bernard Lyon 1

**1 Artère coronaire.** Artère qui irrigue le muscle cardiaque.

NT. Ayas et al. *Archive of Internal Medicine*, 27 janvier 2003, doi : 10.1001/archinte.163.2.205

Y. Li et al. *Diabetologia*, avril 2016, doi : 10.1007/s00125-015-3860-9

FP. Cappuccio et al. *Diabetes Care*, février 2010, doi : 10.2337/dc09-1124

K. Spiegel et al. *Lancet*, 23 octobre 1999, doi : 10.1016/S0140-6736(99)01376-8

K. Spiegel et al. *Annals of Internal Medicine*, 7 décembre 2004 ; 141(11) : 846-50

Y. Fatima et al. *Obesity reviews*, février 2015, doi : 10.1111/obr.12245

été présenté en fin d'étude, ils se sont montrés beaucoup plus raisonnables, comparativement à la semaine pendant laquelle ils avaient conservé leurs habitudes de sommeil.

## Avance et retard de phase

Enfin, les recherches tendent à confirmer que le sommeil a bien son utilité dans la préservation de l'immunité. « *Peu d'études ont exploré ce lien. L'une des plus notables a révélé que les personnes privées de sommeil sont plus susceptibles de développer une grippe, après injection du virus, que celles qui ont dormi normalement* », indique **Sylvaine Artero**. Avec son équipe de l'hôpital La Colombière, à Montpellier, la chercheuse a pu apporter de nouveaux éléments après analyse des données épidémiologiques de l'étude des Trois cités (3C), qui a suivi des sujets âgés pendant 15 ans. En analysant les liens entre l'apparition de somnolence diurne excessive et la consommation de médicaments, « *il est apparu que les individus qui présentaient une meilleure qualité de sommeil avaient moins souvent recours à des médicaments antifongiques ou antiparasitaires. Les risques de maladies virales ou bactériennes n'ont pas pu être explorés, en raison d'une utilisation souvent inadaptée des antibiotiques ou des antiviraux, mais l'hypothèse reste posée* », note Sylvaine Artero. Si l'affaiblissement du système immunitaire apparaît de plus en plus évident, les mécanismes physiologiques associés sont encore à étudier.

Qu'ils soient d'origine physiologique ou psychique, de nombreux facteurs sont en cause lors d'une perturbation du sommeil. Parmi eux, les troubles circadiens attirent particulièrement l'attention, en raison des conséquences potentiellement néfastes qu'ils peuvent avoir sur la santé. Le plus connu est le retard de phase, qui s'observe surtout chez les adolescents et les jeunes adultes, dont le sommeil se décale progressivement, en raison d'un ralentissement de leur horloge biologique. « *Les individus s'endorment alors très tard et s'éveillent spontanément en fin de matinée. Soumis à la contrainte d'un lever matinal, ils cumulent une dette de sommeil, à l'origine de somnolence, de troubles d'apprentissage et de troubles affectifs* », souligne Claude Gronfier. À l'inverse, une avance de phase peut s'observer chez les personnes plus âgées, qui se couchent et se réveillent très tôt. Travailler avec des horaires décalés est également un facteur de risque de trouble du rythme cir-



➔ Le travail de nuit, qui concerne en premier lieu le secteur tertiaire, a des impacts sanitaires en cascade, en raison de perturbations des rythmes biologiques.

cadien. Plusieurs analyses ont ainsi montré que les travailleurs alternant des horaires de nuit et de jour développent davantage de pathologies que les autres, en raison d'un dérèglement de l'horloge biologique. Dans un récent rapport sur les effets sanitaires du travail de nuit, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) souligne les répercussions sur la cognition, la santé mentale, le diabète, les pathologies cardiovasculaires ou encore le cancer. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), à Lyon, a d'ailleurs classé le travail de nuit comme « probablement cancérigène ». La cohorte CECILE, qui a inclus des femmes travaillant uniquement la nuit, a notamment mis en évidence un sur-risque de 30 % de cancer du sein. « *Si les troubles du sommeil sont globalement mieux pris en compte par la médecine générale, ce n'est pas le cas de ceux affectant le système circadien* », assure Claude Gronfier. La mauvaise exposition à la lumière étant la principale cause de dérèglement du rythme circadien, la pho-

tothérapie reste le traitement de référence. L'administration de mélatonine peut aussi être envisagée. Toutefois, comme pour beaucoup de troubles du sommeil, le meilleur moyen de s'en protéger est d'adopter une bonne hygiène de sommeil et de s'exposer à la lumière naturelle. Encore faut-il savoir s'écouter pour trouver son propre rythme et respecter cette phase de sommeil, qui n'est plus à considérer comme une perte de temps, mais bien comme un moyen de préserver sa santé. ■

### Pour en savoir plus

17<sup>e</sup> journée du sommeil, 17 mars 2017

[www.journeedusommeil.org](http://www.journeedusommeil.org)

**Sylvaine Artero** : unité 1061 Inserm – Université Montpellier

Journal of Sleep Research, septembre 2016, 25 Issue Supplement S1 : 1 : 5-376, doi : 10.1111/jsr.12446.

C. Berticat et al. Scientific Reports, 21 mars 2016, doi : 10.1038/srep23574

Anses, juin 2016, Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit

F. Menegaux et al. International Journal of Cancer, 15 février 2013, doi : 10.1002/ijc.27669. E

## CENTRE DE RECHERCHE EN NEUROSCIENCES DE LYON

# LA PENSÉE PASSE À L'ACTION

Dans les locaux du Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL), la mode est à un drôle de bonnet : fait de tissu et équipé de dizaines d'électrodes, il permet de réaliser l'électroencéphalogramme (EEG) d'une personne. Entendez : mesurer l'activité électrique de son cerveau. Sur le papier, celle-ci n'est qu'une succession de pics et de creux, mais pour les chercheurs de l'équipe Dynamique cérébrale et cognition (Dycog), c'est un moyen... d'accéder à ses pensées ! « *Quand une personne focalise son attention sur quelque chose, comme la case d'un jeu par exemple, il est possible de mesurer un signal cérébral caractéristique grâce aux capteurs du bonnet à électrodes* », explique **Jérémie Mattout**, chargé de recherche Inserm au CRNL et responsable du projet Interaction cerveau-machine : contrôle et apprentissage. Une fois analysées par un ordinateur, ces données sont transformées en commandes à destination d'une machine telle qu'un simple ordinateur, une prothèse ou encore une voix artificielle. Commandes grâce auxquelles la pensée donne directement naissance à l'action, court-circuitant les nerfs périphériques et les muscles qui sont habituellement sollicités pour faire bouger nos membres ou articuler notre mâchoire ! Les applications cliniques potentielles sont nombreuses. Des patients tétraplégiques pourraient bénéficier d'une autonomie nouvelle grâce à un exosquelette dirigé par la pensée, les personnes victimes du syndrome d'enfermement <sup>❗</sup> pourraient retrouver la faculté de communiquer à l'aide d'un ordinateur, des amputés pourraient contrôler une neuroprothèse, etc. Des applications qu'illustrent parfaitement deux projets menés par l'équipe Dycog : *Mind Your Brain*, littéralement « fais attention à ton cerveau », un essai clinique destiné aux enfants qui souffrent du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) et *Meegaperf*, dédié à la détection de la fatigue mentale ou physique.

**Jérémie Mattout** : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Jean Monnet Saint-Étienne – Université Claude-Bernard-Lyon 1

<sup>❗</sup>**Syndrome d'enfermement ou locked-in syndrome**. État neurologique dans lequel le patient est éveillé et conscient mais presque totalement voire entièrement paralysé.





**Emmanuel Maby, ingénieur de recherche Inserm,** installe le bonnet EEG sur le cobaye du jour, Jordan Alves, étudiant. Mises en contact avec son cuir chevelu, les électrodes enregistrent l'activité électrique de ses neurones. La conduction du très faible courant se fait grâce à l'application d'un gel conducteur à la base de chaque électrode à l'aide d'une seringue.



**Emmanuel Maby (à gauche) et Jérémie Mattout (à droite),** mettent au point les expériences menées au laboratoire et s'intéressent à différents troubles ou états pathologiques comme le TDA/H, le coma, le syndrome d'enfermement, etc.

**Les 16 électrodes** disposées sur ce bonnet permettent un enregistrement de l'activité cérébrale. Les signaux captés proviennent de l'ensemble du cortex et sont limités aux basses fréquences, contrairement aux signaux mesurés à l'aide d'électrodes invasives, implantées directement dans le cortex dans des régions ciblées. Mais sa facilité d'utilisation et son caractère non-invasif ouvrent l'EEG à de nombreuses applications.

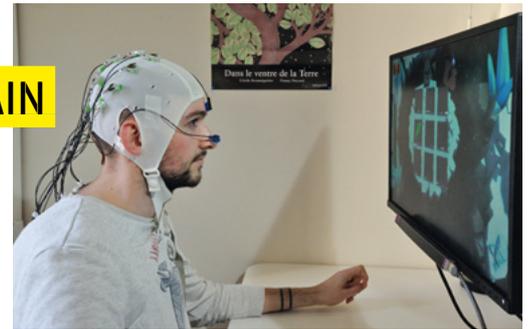
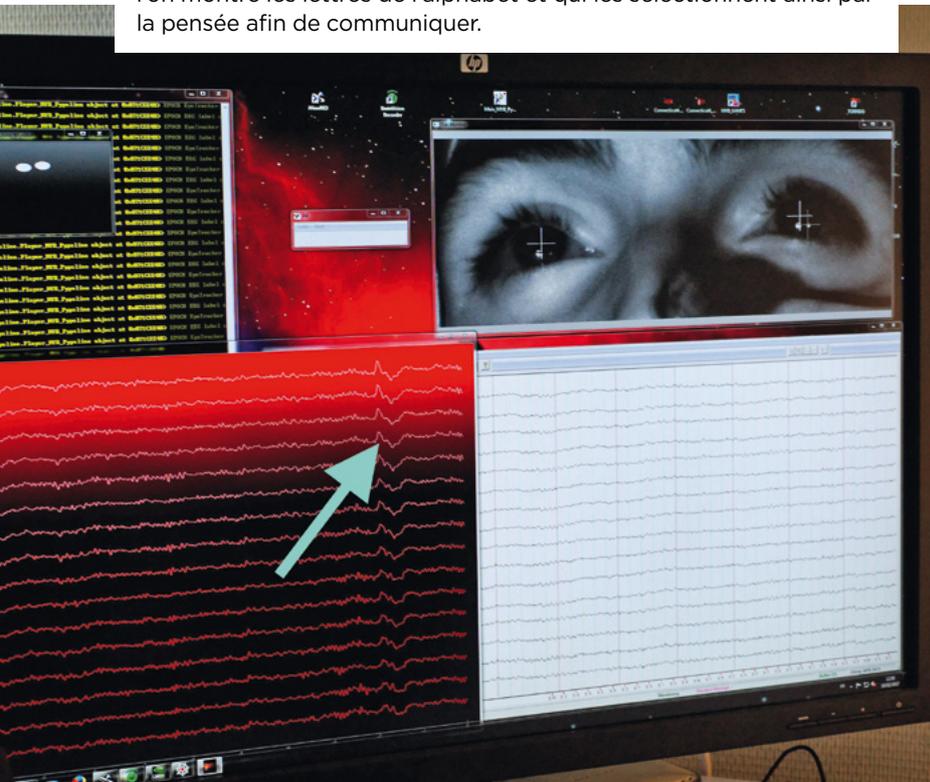


## MIND YOUR BRAIN



## Ce marqueur de l'attention a un nom : l'onde P300,

repérée par la flèche et baptisée ainsi parce qu'elle apparaît environ 300 ms après l'évènement attendu (ici le clignotement de la case à jouer). Avant d'être déclinée sous la forme de jeux, l'utilisation de cette onde a été mise au point chez des patients « locked-in », à qui l'on montre les lettres de l'alphabet et qui les sélectionnent ainsi par la pensée afin de communiquer.



## Des jeux vidéos ont été développés par la société parisienne Black Sheep Studio

pour les besoins du projet *Mind Your Brain*, débuté en février 2017 et dédié aux enfants souffrant de TDA/H. Ici, pas de *joystick* : seule la pensée permet de jouer ! Sur le damier de cette bataille navale, les cases clignotent par intermittence. La consigne : compter le nombre de fois où s'allume la case que l'on veut jouer, ce qui renforce l'attention portée sur celle-ci. Un signal cérébral particulier, marqueur de l'attention, apparaît alors juste après le clignotement de la case élue, mais pas après celui des autres cases : enregistré par EEG, il est transmis à l'ordinateur qui, en retour, « joue » cette case.



## Grâce à cet essai, Jérémie Mattout [droite] et Emmanuel Maby [centre] testent une alternative aux médicaments

prescrits aux enfants avec TDA/H : la *neurofeedback*. L'idée est d'enregistrer l'activité neuronale et de permettre au cerveau de la corriger en temps réel s'il y a un trouble, comme le manque d'attention. Ici, impossible de jouer correctement si le joueur est dissipé : la machine ne comprendra pas où se porte l'attention et sélectionnera une case au hasard des fluctuations du signal EEG. En jouant, l'enfant pourra apprendre petit à petit à reprendre le contrôle de son attention.



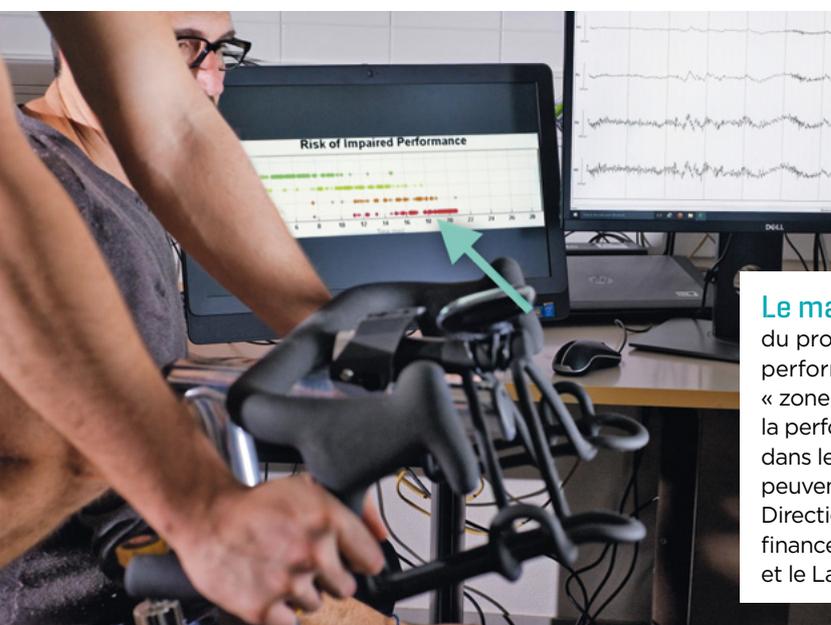
## MEEGAPERF

**L'EEG de Maxime Gaudet-Trafit, étudiant, est enregistré alors qu'il réalise un test d'effort sur vélo.**

Objectif pour l'essai *Meegaperf* : de la même façon que pour l'onde P300, qui signe l'attention, il s'agit d'identifier parmi l'activité cérébrale un marqueur qui caractérise la survenue imminente d'une baisse de performance alors que le sportif pédale à sa puissance maximale.

**Afin de s'assurer que le cycliste atteint bien sa puissance maximale, et l'épuisement physique qui l'accompagne,**

il est équipé de capteurs mesurant différents paramètres physiologiques : les échanges gazeux, reflets du niveau d'oxygénation pendant l'effort, ou encore son activité cardiaque, enregistrée par électrocardiogramme.



**Le marqueur développé par la PME Physip,** porteuse du projet, peut être traduit en un index de prédiction de la performance physique ou mentale. Quand celui-ci passe en « zone rouge » (voir l'écran de gauche), le risque de défaillance de la performance est grand. Ce marqueur pourrait ainsi être utilisé dans les situations où les conséquences d'une telle défaillance peuvent être gravissimes : contrôle aérien, pilotage d'avion... La Direction générale de l'armement est d'ores et déjà intéressée et finance ce projet, en partenariat avec le CRNL, Telecom Paris Tech et le Laboratoire interuniversitaire de biologie de la motricité.

## ELYSSAMED

# L'espoir d'une immunothérapie contre le cancer du poumon

Ces dernières années, la quête d'immunothérapies anticancéreuses s'accélère, avec de belles promesses d'efficacité. ElyssaMed, une spin-off de l'Inserm et de Gustave-Roussy, travaille ainsi sur un vaccin thérapeutique qui permettrait au système immunitaire de mieux combattre les cellules tumorales dans de nombreux cas de cancer pulmonaire.

**T**roisième cancer le plus fréquent dans le monde, celui du poumon est la première cause de mortalité par cancer. Malgré un arsenal thérapeutique qui comporte la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, le taux de survie est seulement de 14 % à 5 ans. Mais, depuis quelques années, l'immunothérapie suscite un nouvel espoir. ElyssaMed, une spin-off parisienne de l'Inserm et de Gustave-Roussy, développe ainsi un vaccin thérapeutique prometteur contre ce cancer. Ce traitement est fondé sur une innovation en immunologie antitumorale, à savoir apprendre aux globules blancs à débusquer les cellules cancéreuses pour les détruire. Une découverte faite par **Fathia Mami-Chouaib** aux parcours académique et entrepreneurial exceptionnels.

### Le mystère des CTL

En 1981, diplômée de l'École normale supérieure de Tunis, Fathia Mami-Chouaib intègre l'Institut Pasteur de Paris. Fin 1984, elle y décroche un DEA et une thèse en



➔ Fathia Mami-Chouaib et Aurélie Durgeau, deux des fondatrices d'ElyssaMed

immunologie. En tant que post-doctorante dans le laboratoire d'immunogénétique de l'Institut national des maladies allergiques et infectieuses à Bethesda aux États-Unis, puis, à partir de 1988, comme chargée de recherche au sein du laboratoire d'hémo-immunologie à Gustave-Roussy à Villejuif, elle entreprend une recherche fondamentale sur les lymphocytes T, des cellules du système immunitaire, et leurs récepteurs (TCR).

En 1996, elle intègre l'unité Inserm 487 Cytokine et immunologie des tumeurs humaines, toujours à Gustave-Roussy. « C'est le plus grand centre anticancéreux d'Europe, explique-t-elle, ce qui m'a décidée à consacrer mes travaux de recherche à l'immunologie antitumorale. » La scientifique se focalise sur les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), un type de globules blancs, capables de détruire des cellules tumorales qui présentent des antigènes spécifiques. Avec son équipe, elle parvient à générer des lignées de cellules tumorales et des clones CTL d'un patient, prénommé Michel, qui a développé une

réponse immunitaire spontanée contre sa tumeur. Forte de ces outils, elle isole un nouvel antigène tumoral, reconnu par les CTL de Michel : la préprocalcitonine (ppCT). « Si son identification s'est révélée facile, raconte la chercheuse, celle de l'épitope tumoral s'est montrée beaucoup plus longue et difficile. » L'épitope est un peptide qui correspond à la partie de l'antigène qui est présentée à la surface des cellules tumorales et qui

permet aux CTL de les reconnaître et, le cas échéant, de déclencher une réaction immunitaire. Or, en conditions normales, les CTL ne reconnaissent généralement pas l'épitope de l'antigène ppCT. Mais chez Michel, si, car sa tumeur a tenté d'échapper au système immunitaire. En 2007, cette découverte fait l'objet d'un dépôt de brevet par l'Inserm, Gustave-Roussy, l'Université Paris-Sud et l'Université catholique de Louvain en Belgique. Une nouvelle voie dans l'immunothérapie anticancéreuse s'ouvre alors. Les scientifiques envisagent un vaccin thérapeutique à base de peptides qui auraient la capacité d'activer les CTL spécifiques de la ppCT

« Intégrer Gustave-Roussy m'a décidée à me consacrer à l'immunologie antitumorale »

chez les patients. Une fois activés, ils reconnaîtraient et détruiraient les cellules tumorales. Si ces recherches ont pris du temps, elles ont aussi donné des envies entrepreneuriales à Fathia Mami-Chouaib.

## Bientôt un vaccin ?

En 2010, elle entrevoit la possibilité de créer une start-up : « Isabelle Pelletier-Bressac, directrice de Gustave Roussy Transfert, qui m'avait toujours soutenue depuis le dépôt de brevet, m'a encouragée à franchir le pas. » Entre 2011 et 2012, la scientifique participe à divers concours d'aide à la maturation de projet d'entreprise et décroche des subventions pour poursuivre ses recherches. Elle intègre Genopole à Évry, un incubateur de start-up de biotechnologie. Épaulée par Aurélie Durgeau qui, après sa thèse, poursuit un post-doctorat à ses côtés, elle travaille sur le développement de cette immunothérapie anticancéreuse et son « test compagnon » qui permet de sélectionner les patients éligibles au traitement. Un test des plus utiles car les immunothérapies actuelles sont coûteuses – jusqu'à 200 000 € par an par patient – et ne produisent aucun effet bénéfique chez 75 à 80 % d'entre eux.

« Petit à petit, je me suis vraiment imprégnée de l'idée de créer une entreprise », se rappelle la chercheuse. En 2014, elle est lauréate au concours i-LAB en catégorie « en émergence ». Les 45 000 € du prix lui ont permis de suivre une formation d'aide à la création d'entreprise innovante à HEC Paris. En 2015, la scientifique prend la tête de l'unité Inserm 1186 Immunologie intégrative des tumeurs et génétique oncologique, toujours à Gustave-Roussy. Elle sélectionne le président de sa future entreprise : Cédric Poigneau, expert-comptable de formation, manager de start-up en biotechnologie depuis une dizaine d'années. Parallèlement, elle finit d'apporter les preuves de concept in vitro et in vivo de l'efficacité de l'immunothérapie active. Un brevet « produit » est déposé en Europe puis à l'international en juillet 2015 puis 2016 via Gustave Roussy Transfert. Avec un capital de 10 000 €, la société par actions simplifiée ElyssaMed voit le jour en décembre 2015. Ses fondateurs sont Fathia Mami-Chouaib, Cédric Poigneau, Aurélie Durgeau et Gustave-Roussy qui inaugure sa première entrée au capital d'une start-up. En mai 2016,



© Inserm / François Guénet

ElyssaMed rejoint l'incubateur Paris Biotech Santé, structure dont l'Inserm est un membre fondateur. En décembre, ElyssaMed est distinguée par le Grand Prix de l'Innovation de la ville de Paris. Différents financements publics et privés d'un montant de 132 000 € ont alors permis d'embaucher d'Aurélie Durgeau. « Nous ne souhaitons pas créer une grande équipe, annonce Cédric Poigneau. Nous serons tout au plus 10 personnes entre 2017 et 2020. Ce que nous souhaitons, c'est avant tout acheminer rapidement notre vaccin jusqu'au patient. » Les fonds ont aussi servi à négocier la licence exclusive du brevet princeps délivré à l'international (Europe, Chine, États-Unis, Australie, Japon et Canada). Le vaccin thérapeutique pourrait ainsi être administré à plus de 120 000 personnes par an. « À raison de 60 000 \$/an par patient, le chiffre d'affaires envisagé est de plus de 5 milliards d'euros », avance le président. Mais avant cela, il faut qu'ElyssaMed lève 5 millions d'euros au cours du tour de table qui doit être bouclé d'ici l'été prochain afin de terminer les études toxicologiques engagées et de lancer un essai clinique de

➔ Fathia Mami-Chouaib et Cédric Poigneau. ElyssaMed a reçu le Grand Prix de l'Innovation de la ville de Paris.

phase 1 à Gustave-Roussy mi-2018. Et Fathia Mami-Chouaib et Cédric Poigneau d'annoncer : « Dans le meilleur des scénarii, l'immunothérapie anticancéreuse pourrait être disponible en 2023. » Et, elle pourrait même s'avérer efficace pour lutter contre d'autres types de cancer.

Pascal Nguyen

**Fathia Mami-Chouaib** : unité 1186 Inserm/Gustave-Roussy - Université Paris-Sud

🔗 **Antigène**. Molécule capable de déclencher une réponse immunitaire

🔗 **Peptide**. Enchaînement d'acides aminés. L'assemblage de plusieurs peptides forme une protéine.

🔗 **Concours i-LAB**. Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprises de technologies innovantes. Il attribue notamment 5 Grands Prix pour des projets s'inscrivant dans l'un des 10 grands défis sociétaux définis par l'agenda stratégique France-Europe 2020.

🔗 **Société par actions simplifiée (SAS)**. Société commerciale dans laquelle les associés disposent d'une grande liberté pour définir leur rôle et leurs apports, et dont le fonctionnement est notamment défini dans les statuts.

🔗 **Essai clinique de phase I**. Étude réalisée sur un nombre restreint de volontaires, avec pour objectif d'observer l'évolution du médicament dans l'organisme et d'évaluer sa toxicité

## Grippe hivernale

# Une épidémie particulièrement virulente ?

*De nombreux articles de presse nous ont prévenus cet hiver que l'épidémie de grippe s'avérait particulièrement agressive. De semaine en semaine, une surenchère de chiffres nous a alertés sur l'étendue de cette infection due au virus influenza : consultations croissantes en médecine générale, recours massif aux urgences, surmortalité hivernale. Et l'épidémie a principalement affecté des personnes de plus de 65 ans, qui constituaient, par exemple, 68 % des cas graves adressés en réanimation. Comment comprendre l'incidence actuelle de la grippe en France ? Est-elle due aux souches du virus, à ses mutations naturelles ? L'efficacité du vaccin est-elle suffisante ? L'organisation des services de soins serait-elle à revoir ? Ou bien la grippe serait-elle constamment sous-estimée par la population, qui redécouvre chaque année ses dangers ? Un épidémiologiste, un virologue et un microbiologiste font le point.*

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

**Bruno Lina** : unité 1111 Inserm/CNRS/ENS de Lyon - UCBL1, CIRC, équipe Virpath-Grippe, de l'émergence au contrôle

**Pierre-Yves Boëlle** : unité 1136 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie

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



OUI...

**Cet hiver, l'épidémie de grippe a surtout touché, et tué, des personnes âgées.**

D'abord pour des raisons biologiques : il s'agissait presque exclusivement d'un virus A(H3N2), lequel affecte avant tout les plus de 65 ans. Pendant la période hivernale 2014-2015, il avait déjà entraîné une surmortalité importante alors qu'il ne représentait que la moitié des virus circulants. Le vaccin recommandé à l'automne contenait-il ce virus H3N2 ? Oui. Était-il sans adjuvant, inactivé et bien toléré ? Oui, aussi. Or, les personnes à risque, particulièrement les 65-70 ans, ont été 15 % de moins qu'en 2009 à se vacciner. Elles ont sous-estimé le risque. Certes, le vaccin a une efficacité suboptimale : il ne protège en moyenne qu'à hauteur de 60 à 70 %, et seulement autour de 40 % les personnes les plus âgées. Mais ne pas être vacciné est une perte de chance. Quelle autre maladie en France peut causer près de 13 000 morts par an ? Aucune. Difficile de savoir quelle part de la surmortalité mesurée est imputable à la grippe. En 2014-2015, elle était estimée à près de 60 %. La grippe, souvent vue comme une fatalité, pas si grave, est, de fait, mal prise en charge. Les individus fragiles ne cherchent pas à s'en prémunir, et le message des autorités en faveur de la vaccination ne porte pas. On a tendance à tout confondre : devant le nombre trop faible de personnes vaccinées, on a vu des tentatives de rattrapage vaccinal en pleine épidémie. Alors qu'à ce moment, il faut essentiellement soutenir la lutte contre la transmission par des mesures d'hygiène et des traitements antiviraux pour ceux chez qui la campagne de vaccination n'a pas fonctionné, soit par ce qu'ils n'ont pas été convaincus de son intérêt, soit parce que l'immunisation a échoué. La grippe a un coût sociétal élevé. Elle est une des premières portes d'entrée des personnes âgées dans la dépendance – bien plus que la fracture du col du fémur ! L'inconséquence individuelle alliée à une confusion sanitaire sur le terrain ont abouti à cette mortalité démesurée. C'est très irritant d'avoir tout ce qu'il faut pour lutter contre la grippe, mais de ne pas utiliser les outils comme il faut.

### Pierre-Yves Boëlle

épidémiologiste,  
Institut Pierre Louis  
d'épidémiologie et de  
santé publique



©Inserm/François Guénet

### Jérôme Le Goff

microbiologiste,  
laboratoire de microbiologie  
de l'hôpital Saint-Louis



©Inserm/François Guénet

## NON, MAIS...

### Les remontées des 350 médecins généralistes du réseau Sentinelles montrent que l'épidémie de grippe hivernale n'a pas été spécialement forte

**cette année :** dans les sept premières semaines, 1,6 millions de personnes ont consulté un généraliste pour un syndrome grippal : des douleurs musculaires (myalgies) avec une fièvre brutale de plus de 39 °C et des difficultés respiratoires. Quand l'épidémie est importante, on recense bien plus de 2 millions de consultations : jusqu'à 4,5 millions en 1989 ! Cette année, cependant, 3 % des personnes âgées atteintes de syndromes grippaux ont été adressées à l'hôpital, ce qui est moitié plus qu'au cours des 5 dernières années. Et, au 8 février, Santé publique France enregistrait une surmortalité globale de 14 300 décès, principalement des personnes âgées, même si la part attribuable à la grippe est délicate à calculer. Dans ce but, des projets européens visent à harmoniser les méthodes épidémiologiques d'analyse de mortalité. Pour la vaccination, le recours chez les plus de 65 ans a été de 40 %, du même ordre que dans le passé, et le vaccin conférait une protection de 40 à 60 % correspondant aux niveaux habituels. **Donc, si on voulait empêcher la circulation du virus, on considère qu'il aurait fallu immuniser la moitié de la population, autrement dit, administrer ce vaccin à presque tout le monde !** Or, la grippe n'est pas perçue comme très grave par la population générale, qui a peu recours au vaccin : repos et paracétamol sont plus utilisés. La vaccination antigrippale reste donc une mesure de prévention individuelle pour les personnes les plus à risque, notamment les personnes âgées.

## OUI, MAIS...

### L'activité des services hospitaliers est globalement tendue toute l'année.

L'épidémie de grippe hivernale rend cette situation plus critique, certes, mais elle n'autorise pas à dénoncer une prétendue insuffisance ou inefficacité des services de soins : ils fonctionnent ! C'est sans doute plus la politique de prévention qui est en défaut. Si la vaccination était renforcée, par exemple remboursée à tous - car l'âge médian des patients consultant pour un syndrome grippal déborde largement la frange de plus de 65 ans - nous aurions une réduction de la circulation du virus. **Les malades coûtent cher à la collectivité, que ce soit en médecine libérale, aux urgences ou dans les autres services de soins. L'importance de l'épidémie s'est traduite cette année par une augmentation des demandes de tests diagnostiques.** Ainsi, le service de microbiologie du groupe hospitalier Saint-Louis, Lariboisière, Fernand-Widal a été assailli de demandes : 1 074 tests y ont été réalisés rien qu'en décembre et janvier, dont 30,1 % de positifs, contre 936 entre décembre 2015 et avril 2016 et 18,4 % de positifs. Saint-Louis accueille en effet beaucoup de patients immunodéprimés pour lesquels un test de grippe est souhaitable : l'existence de nouveaux tests moléculaires, plus rapides et plus efficaces, permet aux services hospitaliers de savoir comment prendre en charge ces patients, notamment s'il faut les installer dans une chambre isolée. La pression étant continue, un service d'analyse pour la nuit et le weekend a été mis en place pour répondre au plus vite et limiter ainsi l'engorgement des urgences. Face à une telle épidémie, l'organisation des services et la mobilisation du personnel sont donc déterminantes.

# « L'anatomopathologie ? Par excellence, une discipline à l'interface ! »

**Le Comité d'interface Inserm Anatomie et cytologie pathologique organisera en mai une journée scientifique sur les maladies hépatiques, et lancera au printemps son appel à posters pour le prix qui sera décerné en novembre au prochain congrès Carrefour Pathologie. Thierry Molina, coordinateur du Comité et chef du service d'Anatomie et cytologie pathologiques de l'hôpital Necker, et Laurence Fiette, chercheuse et responsable du département Pathologie à l'IMMR, centre de recherche préclinique en dispositifs médicaux hébergé par l'Institut Mutualiste Montsouris, nous présentent ses actions et les enjeux actuels de l'anatomie pathologique.**

**Science&Santé : L'anatomie pathologique joue souvent un rôle primordial mais méconnu en recherche comme en clinique. Comment expliquer cette situation paradoxale ?**

**Thierry Molina :** Aujourd'hui, à l'ère du tout-génomique, on risque d'oublier que l'étude de la morphologie des tissus et des cellules est indispensable, notamment à la cancérologie clinique ou aux recherches sur les modèles animaux. Les anatomopathologistes sont des médecins ou vétérinaires, entourés de techniciens et d'ingénieurs de laboratoire. Leur métier se trouve à la frontière entre clinique et recherche. Il était donc naturel de créer ce Comité d'interface Inserm, en 1996 : nous sommes, par excellence, une discipline « à l'interface » ! Mais... si vous n'êtes ni le clinicien, qui soigne, ni le chercheur, qui mène un projet, vous êtes difficile à identifier. Ce comité soutient donc ardemment le dialogue entre recherche et clinique, et diffuse des informations qui nous rendent plus visibles.



© Inserm/François Guénet

➔ À l'instar de ce que permet le microscope multi-têtes, Thierry Molina et Laurence Fiette travaillent ensemble, à l'interface de la recherche et de la clinique.

**Laurence Fiette :** J'ajoute que le besoin actuel d'anatomopathologistes est criant. Les experts sont très sollicités : très peu de postes se créent en pathologie humaine ou vétérinaire dans les centres de recherche.

**S&S : Dans un domaine à forts enjeux comme la cancérologie, quel est par exemple l'apport de l'anatomie pathologique ?**

**T. M. :** Un diagnostic de cancer nécessite une confirmation histologique dans la très grande majorité des cas. Et seule notre discipline peut l'apporter.

**L. F. :** Mais elle peut aussi donner un pronostic.

Ainsi, après avoir diagnostiqué un lymphome<sup>❧</sup> au microscope, on peut identifier le type de lymphocytes, voire, caractériser les marqueurs moléculaires<sup>❧</sup> de la tumeur et affiner l'estimation de l'agressivité de ce cancer.

**T. M. :** Ce sont bien les « anapaths » qui

définissent ces biomarqueurs. Ils évaluent même le niveau d'expression de biomarqueurs dits « théragnostiques », comme la protéine HER2 dans le cancer du sein : s'il est élevé, les cliniciens prescrivent un traitement qui cible cette protéine. D'ailleurs, nous publions régulièrement avec des cliniciens des travaux sur des cohortes de tumeurs. Ces allers-retours sont la raison d'être du

Comité d'interface, qui réunit des chercheurs et des membres de sociétés savantes issues de la génétique, de l'histologie et de l'anatomie pathologique humaine et vétérinaire.

« Le comité d'interface soutient ardemment le dialogue entre recherche et clinique »

**S&S : Et comment favorise-t-il ces échanges ?**

**T. M. :** Nous nous réunissons deux fois par an pour préparer deux types d'action : nous organisons une journée scientifique autour des modèles animaux en mai, soutenue par



↑ Laurence Fiette et Thierry Molina devant la collection des blocs histologiques de l'hôpital Necker

© Inserm/François Guibinet

l'Inserm et organisée en partenariat avec la Société française de pathologie et la Société française d'anatomie pathologique vétérinaire. Et nous participons chaque année au congrès Carrefour Pathologie, organisé par la Société française de pathologie, durant une semaine en novembre. L'accès à la journée du Comité est libre, sur présentation d'un justificatif. Ses membres y animent des sessions scientifiques et un prix y est décerné.

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

**T. M. :** Nous attribuons annuellement un prix de 300 €, financé par l'Inserm, au poster qui met le mieux en avant les liens, fondés sur la morphologie, entre recherche fondamentale et recherche clinique. Le poster est affiché dans l'enceinte du congrès. Nous lançons le prochain appel à posters au printemps. En 2016, le lauréat présentait un modèle murin de tumeur maligne du système nerveux central de l'enfant.

⚡ **Lymphome.** Cancer qui affecte spécifiquement les lymphocytes, des cellules du système immunitaire.

⚡ **Marqueur moléculaire.** Substance qui révèle une maladie particulière et permet de suivre son évolution.

⚡ **Système nerveux central.** Composé du cerveau et de la moelle épinière

⚡ **Transgénèse.** Technique qui consiste à introduire un ou plusieurs gènes dans un organisme vivant, afin d'étudier leur fonctionnement ou créer des nouvelles variétés (OGM).

⚡ **Télépathologie.** Obtention d'un diagnostic ou d'un deuxième avis médical par transmission à distance d'images ou de lames scannées

### S&S : Les modèles animaux semblent au cœur de votre discipline...

**L. F. :** Depuis l'essor de la transgénèse dans les années 1990, les anatomopathologistes sont constamment sollicités pour évaluer les modèles animaux que créent les chercheurs pour mimer une maladie humaine. Au départ, ceux-ci avaient souvent une très grande méconnaissance de l'animal : on voyait des généticiens très compétents incapables de situer la rate ! Nous n'étions pas assez nombreux pour l'expertise requise.

### S&S : Et aujourd'hui, sont-ils meilleurs anatomistes ?

**L. F. :** Il y a eu des progrès. Nous diffusons nos connaissances par cette journée scientifique annuelle. Beaucoup de chercheurs et cliniciens de toutes disciplines y reviennent – anatomopathologistes médecins ou vétérinaires, chercheurs, étudiants, ingénieurs de recherche –, avec lesquels nous mettons en place un réseau d'échange scientifique. Le thème de cette année est le foie. Nous parlerons d'histologie comparée, de régénération du foie, et des mécanismes et modèles de cancérogénèse hépatique.

**T. M. :** Cette journée scientifique s'appelle désormais « Médecine moléculaire et modèles animaux », ce qui souligne également sa visée clinique.

### S&S : Comment voyez-vous l'anatomie pathologique de demain ?

**T. M. :** L'imagerie tissulaire et cellulaire est en pleine transformation. Le microscope disparaîtra d'ici dix ans, je pense, car toutes les lames pourront bientôt être scannées pour être lues sur ordinateur. C'est déjà en cours. Nous ne mesurerons plus de façon artisanale, sur microscope, mais sur un ordinateur, comme les radiologues aujourd'hui !

**L. F. :** La digitalisation des lames soulagera grandement notre travail, et renforcera la communication et les collaborations. Les cours à distance ou la télépathologie prennent un nouvel essor.

**T. M. :** Et des projets d'intelligence artificielle se développent : à terme, un ordinateur pourrait mimer notre réflexion et interpréter de façon routinière une lame ! Faut-il avoir peur de cette science ? Sûrement pas, tant qu'elle fait progresser le diagnostic !

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

## EN BREF

### Comité Histoire

#### Il est lancé !

Dans la continuité de son 50<sup>e</sup> anniversaire en 2014, et plus généralement, dans celle des actions conduites ces dernières décennies pour reconstruire, préserver et valoriser son patrimoine, l'Inserm annonce la création de son Comité Histoire. Directement placé auprès de son p-dg, Yves Lévy, il est présidé par Pascal Griset, professeur d'histoire contemporaine à l'université Paris-Sorbonne et directeur de l'Institut des sciences de la communication. Un des objectifs prioritaires du Comité consistera à favoriser et mener des travaux sur l'histoire de l'Inserm et de la recherche biologique, médicale et en santé française dans son contexte national et international. **J. C.**

### Horizon 2020

#### L'ERC fête ses 10 ans !

Créé en 2007, le Conseil européen de la Recherche – *European Research Council* – fait partie du programme-cadre européen finançant la recherche et l'innovation (Horizon 2020). Grâce à un budget de 13,1 milliards d'euros pour 2014-2020, l'ERC attribue chaque année des bourses de recherche individuelles à des scientifiques de tous les pays du monde. Une fois sélectionnés, les lauréats doivent accomplir leurs travaux dans un pays européen ou associé. L'ERC fêtera ses dix ans à Bruxelles le 21 mars 2017 au cours d'un événement scientifique présentant une sélection de projets ERC en présence de personnalités emblématiques. Retrouvez sur les sites web de l'Inserm et de l'ERC les événements prévus pour l'*ERC Week*, du 13 au 19 mars 2017, mais aussi tout au long de l'année. **J. C.**

[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)  
<https://erc.europa.eu/ERC10yrs/erc-week>

## LIVRE

# AMÉLIORER SON CERVEAU, OUI, MAIS PAS N'IMPORTE COMMENT !



2017, Flammarion,  
272 p., 20 €

**Apprendre plus vite, mieux dormir, modifier son humeur, prévenir certaines maladies... Les récents progrès des neurosciences nous permettent désormais de concevoir des dispositifs qui boostent notre cerveau. Comment fonctionnent-ils ? Avec quels résultats ? Et à quel prix ? Michel Le Van Quyen, directeur de recherche Inserm à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, nous explique comment améliorer notre cerveau.**

🔴 **Sommeil profond.** Phase du sommeil primordiale pour le repos de l'organisme, caractérisée par une baisse de l'activité physiologique et cérébrale.



**Michel Le Van Quyen**

unité 1127 Inserm/CNRS -  
Université Pierre-et-Marie-Curie,  
Institut du cerveau et de  
la moelle épinière

**Science&Santé :** Vous êtes chercheur en neurosciences et spécialiste de l'épilepsie. Au-delà des perspectives thérapeutiques, pourquoi vous intéressez plus largement aux moyens d'améliorer les performances de notre cerveau ?

**Michel Le Van Quyen :**

Parce que ce pan des neurosciences investit désormais notre quotidien. De nombreux dispositifs de neuro-amélioration sont actuellement commercialisés ou sur le point de l'être. Tous promettent de booster nos performances mentales ou sportives, ou de réguler notre sommeil, notre humeur... Mon livre, destiné à un large public, en dresse un panorama et amorce une réflexion sur les questions de santé publique liées à leur utilisation.

**S&S :** Comment ces dispositifs fonctionnent-ils ?

**M. L.V.Q. :** Ils agissent sur le fonctionnement cérébral d'une manière non-invasive. Certains réalisent une stimulation transcrânienne en faisant passer un petit courant électrique à travers le crâne. D'autres reposent sur une simple écoute passive du cerveau, via des électrodes, sans stimulation directe de celui-ci. L'information recueillie renseigne alors l'utilisateur en temps réel sur son activité cérébrale et lui permet d'apprendre à la contrôler, par exemple, en modifiant son état de concentration, selon un principe appelé *neurofeedback*.

**S&S :** Et quelles sont les applications les plus prometteuses ?

**M. L.V.Q. :** Celles qui concernent notre bien-être. Le casque Melomind, développé par la *start-up* française *My Brain technology* permet par exemple d'apprendre à se relaxer. Des capteurs placés à l'arrière de la tête mesurent l'activité cérébrale, et ces données sont utilisées par le casque pour moduler la musique qu'il délivre. Le système guide ainsi l'utilisateur vers un état de détente de plus en plus profond. À la clé, une réduction du stress et de ses effets sur le système cardiovasculaire ou les défenses immunitaires. Autre domaine très prometteur : le sommeil. Dans notre laboratoire, nous avons montré qu'il est possible d'améliorer le sommeil profond 🔴 par de petits bruits synchronisés avec l'activité du cerveau, une idée exploitée dans

le bandeau Dreem de la *start-up* Rythm.

**S&S :** Les effets sont donc bien réels ?

**M. L.V.Q. :** Oui, et de nombreuses études montrent que ces technologies peuvent également améliorer nos performances cognitives ou notre état émotionnel. Attention cependant à distinguer ce qui est scientifiquement possible et qui fait consensus des fantasmes de transgression qui entourent ces nouvelles technologies. Le décalage entre la modestie de certains effets observés en laboratoire et l'importance du bénéfice ressenti par les utilisateurs est parfois considérable. Les effets, réels ou perçus, de ces technologies doivent donc encore être évalués plus précisément.

**S&S :** Tout comme les questions éthiques et médicales qu'elles soulèvent...

**M. L.V.Q. :** En effet, si les systèmes de *neurofeedback* présentent peu de risques, l'usage des neurotechnologies actives de stimulation transcrânienne est plus préoccupant. Les rapports bénéfice/risque à long terme en sont totalement inconnus, de même que l'existence d'une éventuelle accoutumance ou addiction à la stimulation. Et comme tous ces dispositifs n'ont pas de finalité médicale, ils échappent à la régulation des autorités sanitaires. Mon livre propose donc de penser une nouvelle législation concernant leur usage.

**Propos recueillis par  
Hélène Perrin**

[www.melomind.com](http://www.melomind.com)  
<https://rythm.co/fr>

## THÉÂTRE

L'INSERM EN MAI  
AU CANADA

La pièce *Irrépressible* (créée dans le cadre de binôme en 2016) sera jouée à trois reprises à Montréal avec l'intervention de Perrine Roux, chercheuse Inserm en santé publique :

- à l'occasion du 85<sup>e</sup> congrès de l'Association canadienne-française pour l'avancement des sciences (8-12 mai) ;

- pour le grand public, dans la salle de spectacle de l'église Saint John Evangelist (11 mai, 17 h).

La chercheuse interviendra enfin dans le cadre des panels de discussion, les 4, 5 et 6 mai, aux Journées internationales de la culture scientifique – Science and You à l'Université McGill.

> [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

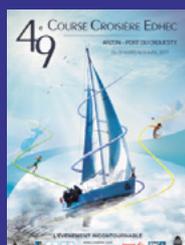
COURSE À LA  
VOILECOURSE CROISIÈRE  
EDHEC

L'Inserm soutient pour la première fois le club voile de l'École Normale Supérieure qui forme un équipage 100 % féminin et scientifique avec un seul objectif en tête : remporter la Course Croisière EDHEC !

**31 mars- 8 avril**

**Arzon, à la sortie du golfe du Morbihan**

> [www.ccedhec.com](http://www.ccedhec.com)



© ALDECA studio - Fröolia

SEMAINE DU  
CERVEAU 2017

Du 13 au 19 mars, le public pourra aller à la rencontre des chercheurs et s'informer sur l'actualité de la recherche sur le cerveau. Retrouvez les chercheurs de l'Inserm dans toute la France et en particulier lors du débat *Santé en question*.



## SANTÉ EN QUESTION

Les pouvoirs de l'esprit ?

Avec Bruno Falissard (unité Inserm 1178), Laurence Lanfumey (unité Inserm 894), Christophe André, psychiatre et psychothérapeute et Antoine Lutz (unité Inserm 1028).

**16 mars, 19 h – 20 h 30**

**Cité des sciences et de l'industrie - Paris 19<sup>e</sup> - En duplex avec la Bibliothèque de la Part-Dieu à Lyon**

## ÎLE-DE FRANCE

> [www.idf.inserm.fr](http://www.idf.inserm.fr)

## Café santé

Bernard Zalc, spécialiste des neurosciences, directeur de recherche émérite Inserm viendra présenter son ouvrage *La myéline, le turbo du cerveau*.

**14 mars, 18 h 30 – Café les Éditeurs, Paris 6<sup>e</sup>**

## Projection-débat



© Arte

*Déchiffrer la conscience, voyage dans l'étoffe de nos pensées*, un film de Cécile Denjean, en présence de Christophe Pallier (unité Inserm 992) et Lionel Naccache (unité Inserm 1127)

**15 mars, 20 h – Grand Action, Paris 5<sup>e</sup>**

## TOURS

> [www.grand-ouest.inserm.fr](http://www.grand-ouest.inserm.fr)

**Conférences tout public**  
Deux cents ans après, quoi de neuf Mr Parkinson ? Trois conférences

suivies de discussions avec des chercheurs de l'Inserm

**13 mars, 19 h -21 h – Salle Léopold S. Senghor**

## LILLE

> [www.nord-ouest.inserm.fr](http://www.nord-ouest.inserm.fr)

avec l'Inserm et la Bibliothèque municipale de Lille

## Atelier - À la découverte du cerveau

**15 mars, 14 h - 18 h – Médiathèque de Saint-Maurice Pellevoisin**

**Conférence concert : Quand musique et cerveau font bon ménage.**

**18 mars, 16 h - 18 h – Médiathèque Jean Lévy**

## RENNES

> [www.grand-ouest.inserm.fr](http://www.grand-ouest.inserm.fr)

## Café des sciences

## Environnement et cerveau.

Avec Thierry Charlier et Colette Vaillant-Capitaine (unité Inserm 1085)

**14 mars, 18 h 30 - 20 h – CHU Pontchaillou**

## Bars en (neuro)sciences

Intervenir au plus profond du cerveau grâce aux images 3D. Avec Pierre Jannin (unité Inserm 1099) et Philippe Languille, comédien et metteur en scène

**14 mars, 21 h - 22 h 30 – Bar Ty Anna**



© Inserm / François Guinet

🕒 Pierre Jannin

**Le cerveau humain, Facebook et les Google maps : quels points communs ?**

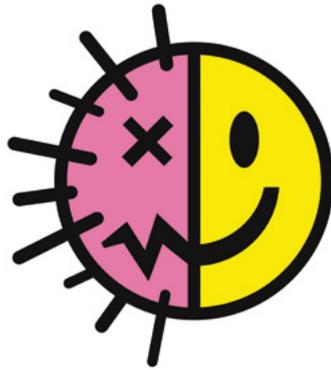
Avec Mahmoud Hassan (unité Inserm 1099)

**16 mars, 19 h 30 - 20 h – Bar l'Angélus**



© Robin EPIDSCI

## EXPOSITION VIRAL, DU MICROBE AU FOU RIRE, TOUT S'ATTRAPE



**Microbes, émotions, rumeurs, certaines choses gagnent à être partagées, d'autres non. Le Palais de la découverte, qui n'a pas son pareil pour transmettre à tous le virus des sciences, propose jusqu'au 27 août une immersion ludique et originale dans le monde de la contagion et de la viralité, destinée à un large public.**

Ça tousse, ça éternue, ça postillonne... En pénétrant dans l'exposition *Viral, du microbe au fou rire, tout s'attrape*, le visiteur est tout de suite mis dans l'ambiance. Dans le « tunnel des virus » qui l'accueille, il découvre des agrandissements photos de virus, parasites et bactéries, d'Ebola au staphylocoque doré en passant par le bacille de la peste ou le VIH, le tout au son d'éternuements et d'accès de toux. Quels sont les mécanismes de la contagion ? Qu'est-ce qu'une épidémie ? Comment se protéger des agents infectieux ? Après cette entrée en matière, nous voilà prêts à en découvrir davantage sur le

phénomène de contagion biologique via des ateliers interactifs, des panneaux pédagogiques, des quiz et des séquences audio ou vidéos, dans un univers tout de bois clair et de couleurs pop. Là on apprend à bien se laver les mains, ici un jeu interactif nous confronte à une épidémie de grippe qu'il faut prévenir à grand renfort d'antibiotiques, à moins – et c'est à nous de trancher – que la meilleure stratégie en la matière soit la vaccination ! Plus loin, un module qui propose d'attraper des peluches représentant des virus ou des bactéries avec une pince géante remporte tous les suffrages. Le nom et les caractéristiques de chaque prise sont alors affichés sur l'écran attenant.

Après cet intermède façon fête foraine, il est temps de quitter un instant le monde des microbes pour aborder la seconde partie de l'exposition, qui explore les phénomènes de contagion sociale, politique et économique. Un panneau nous rappelle que, parfois, ce sont la finance ou l'économie qui toussent, comme en 1929 lors du krach de Wall Street ou en 2007 avec la crise des subprimes, et que, là aussi, la contagion peut faire des ravages. Puis c'est au tour du rire, du bâillement et des émotions. Face à des séquences vidéo de personnes en train de rire ou de bâiller, resterons-nous de marbre ? Un film de 3 minutes nous permet en tout cas d'en apprendre davantage sur les « neurones miroirs » : responsables, entre autres, du caractère contagieux du bâillement, ils nous permettent aussi d'imiter

les autres, de créer des liens sociaux, de ressentir de l'empathie, d'avoir une culture commune. Contrairement aux idées reçues, et c'est l'un des grands enseignements de l'exposition, certaines formes de contagion sont donc très bénéfiques. Et pas seulement en matière sociale ou émotionnelle. Un panneau bienvenu nous rappelle – retour à la biologie – que notre patrimoine génétique a été enrichi au fil du temps par des virus. Ainsi, le gène qui permet la formation du placenta des mammifères a-t-il une origine virale. Enfin, l'exposition s'achève sur le concept d'immunité biologique, c'est-à-dire notre résistance, innée ou acquise, aux agents infectieux, avant une pesée qui indique au visiteur la masse de microorganismes qu'il transporte. Il peut alors avoir une idée de la quantité de bactéries et virus qu'il héberge par milliards sur sa peau, sa bouche, ses yeux, ses organes génitaux ou ses intestins, et qui sont indispensables au bon fonctionnement de son organisme. À l'issue de la visite, vous n'aurez probablement qu'une envie : en parler autour de vous. Le plaisir d'apprendre est contagieux !

**Hélène Perrin**

Jusqu'au 27 août 2017, à partir de 9 ans, au Palais de la découverte, Paris 8<sup>e</sup>

[www.palais-decouverte.fr](http://www.palais-decouverte.fr)

## DÉBAT

## SANTÉ EN QUESTION

## TOUS EXPOSÉS, TOUS CONCERNÉS !



Nous sommes exposés à de multiples facteurs environnementaux qui perturbent notre système hormonal, modifient l'expression de nos gènes et affectent donc notre santé. Comment mieux se protéger et se soigner ? Avec Robert Barouki, directeur de l'unité Inserm 1124 ; Bernard Jégou, directeur de l'unité Inserm 1085 et de Julie Cocquet, chercheuse Inserm de l'unité Inserm 1016.

**6 avril, 19 h - 20 h 30**  
Cité des sciences et de l'industrie - Paris 19<sup>e</sup> - En duplex avec l'auditorium de l'École des hautes études en santé publique de Rennes

## EXPOSITION

## CLOCK, LES HORLOGES DU VIVANT

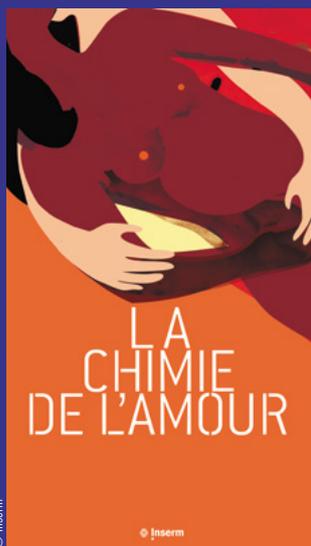


L'exposition présente les résultats de la recherche sur les rythmes biologiques à travers plus de 60 activités : jeux, expériences, vidéos, bandes dessinées et dispositifs interactifs. Elle se présente sous la forme d'un grand atelier réparti sur 5 espaces : le végétal, l'animal, le corps humain, les horloges et le sommeil. Les contenus sont validés par André Klarsfeld (CNRS), Claude Gronfier (unité Inserm 1208) et par la Société francophone de chronobiologie.

**16 janvier - 30 juin 2017, La Rotonde, École des Mines de Saint-Étienne, Saint-Étienne**

> Réservation conseillée : [accueil@ccsti-larotonde.com](mailto:accueil@ccsti-larotonde.com)

## ÉVÈNEMENT



## AMOUR ET SEXE

L'exposition de l'Inserm *La chimie de l'amour* sera du 14 au 20 mars à la médiathèque de Lançon-Provence (Bouches-du-Rhône). Dans ce cadre, Amandine Chassot, de l'Institut de Biologie Valrose, interviendra le mercredi 15 mars sur le thème de la génétique de la détermination du sexe et la fertilité.

**15 mars, 18 h 30, Médiathèque, Lançon-Provence, Entrée libre**

Pour en savoir plus, voir S&S n°6, p. 23-33



▶ Sarah Zahouani nous fait ses confidences de chercheur.

## VIDÉO

## TUBES À ESSAI

Confidences de chercheurs  
Production : Inserm vidéos

Une petite pause de 2 minutes ? Regardez la nouvelle séquence de *Tubes à essais, confidences de chercheurs* proposée par l'Inserm Grand-Est. La doctorante Sarah Zahouani (unité Inserm 1121), spécialisée dans l'étude des biomatériaux « intelligents », est une excellente chorégraphe... Dans quelle danse ? À vous de le découvrir...

[www.grand-est.inserm.fr](http://www.grand-est.inserm.fr)

## CONFÉRENCE

## CHERCHEURS TOUJOURS



L'association des chercheurs seniors soutenue par l'Inserm, en partenariat avec l'Association française pour l'avancement des sciences propose une conférence sur l'intérêt de l'erreur en science et médecine avec Laurent Degos, professeur en hématologie, cancérologue et généticien.

**30 mars, 15 h – Institut Pasteur, Paris 15<sup>e</sup>**

Inscription obligatoire par e-mail : [>mfmerck@gmail.com](mailto:>mfmerck@gmail.com)

## À VOTRE SANTÉ !

## LE MOIS DE LA RECHERCHE MÉDICALE EN ALSACE

L'Inserm et la Nef des sciences proposent, pour cette 8<sup>e</sup> édition, du 1<sup>er</sup> au 31 mars, une vingtaine de conférences, débats, séances de cinéma, expositions et rencontres avec les chercheurs. Une sélection des temps forts d'*À votre santé* :

## CONFÉRENCE

Sciensations fortes

Allergies, pollution et changement climatique : un cocktail explosif !

Par Isabella Annesi-Maesano (unité Inserm 1136)

**31 mars, 18 h, Strasbourg**

## CINÉMA-DÉBAT

Hyperconnectés, le cerveau en surcharge

Film de Laurence Serfaty suivi d'un débat avec Anne Pereira, chargée de recherche Inserm (laboratoire de Neurosciences cognitives et adaptatives) et Anne Bonnefond, chercheuse-maître de conférence (unité Inserm 1114)

**14 mars, 20 h, Strasbourg**

> [www.grand-est.inserm.fr](http://www.grand-est.inserm.fr)



## EXPERTISE COLLECTIVE INSERM

## Agir sur les comportements nutritionnels

### Réglementation, marketing et influence des communications de santé

mars 2017, EDP Sciences, coll. « Expertise collective », 429 p., 48 €

Face à l'augmentation du surpoids et de l'obésité, la France impose aux industriels, depuis 2007, d'apposer des messages sanitaires sur les publicités pour les produits alimentaires manufacturés. L'expertise collective Inserm, réalisée pour Santé publique France, analyse ce dispositif à la lumière des connaissances sur les comportements nutritionnels. Elle propose différentes recommandations telles que restreindre les actions de marketing destinées aux enfants, reconsidérer les messages sanitaires et concevoir des messages adaptés afin d'améliorer l'impact sur les comportements nutritionnels.



L'Institut du cerveau et de la moelle épinière (unité 1127 Inserm). Il s'interroge sur notre rapport aux signes symboliques conçus pour éveiller en nous une signification indiscutable (un feu rouge, la croix verte de la pharmacie...). Parfois, pourtant, nous les interprétons de manière erronée ! Que nous révèlent ces accidents du fonctionnement de notre cerveau et notre libre arbitre ?



## Mieux vaut guérir que prédire

### Santé, société, vivre ensemble

**Didier Raoult**

janvier 2017, Michel Lafon, 280 p., 17,95 €

Didier Raoult dirige l'Unité de recherche en maladies infectieuses et tropicales émergentes de Marseille (unité Inserm 1095). Son livre fait le point sur les grandes peurs entretenues concernant aussi bien les épidémies que les drames écologiques ou sociétaux.



## L'homme qui vivra 200 ans est-il déjà né ?

**Florence Solari**

février 2017, Le Pommier, coll. « Plus Grandes Petite Pommes Du Savoir », 128 p., 7,90 €

Florence Solari est chargée de recherche à l'Inserm et membre de l'Institut NeuroMyogène à Villeurbanne. Ses travaux portent sur le contrôle génétique du vieillissement et les mécanismes moléculaires impliqués dans la longévité. Elle s'interroge ici sur le « bien vieillir » et notre rapport au troisième ou au quatrième âge.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran



## La santé publique en question (s)

**Laurent Chambaud**

décembre 2016, Presses de l'EHESP, 124 p., 12 €

Sous le regard décalé du dessinateur Schwartz, ce petit ouvrage est une introduction à la santé publique pour les citoyens, responsables associatifs, élus, étudiants, enseignants et professionnels de santé... Laurent Chambaud, médecin de santé publique, est actuellement directeur de l'École des hautes études en santé publique.



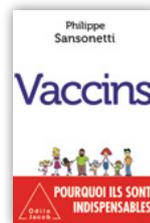
## Alerte aux moustiques ?

**Frédéric Simard, Laurence Farraudière, André Yébakima**

janvier 2017, SCITEP, coll. « Savoirs courants », 80 p., 13,50 €

Le moustique moderne parcourt le monde, suivi de son cortège d'épidémies potentielles. La meilleure façon de s'en protéger reste une prévention attentive. Un ouvrage co-écrit par Frédéric Simard, directeur de la mission

Maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution de l'IRD.



## Vaccins

### Pourquoi ils sont indispensables

**Philippe Sansonetti**

janvier 2017, Odile Jacob, 224 p., 21,90 €

Cet ouvrage nous rappelle le monde d'avant les vaccins : le coût humain de la diphtérie, de la poliomyélite, de la tuberculose, de la rougeole et de la grippe espagnole. Philippe Sansonetti, directeur de l'unité Inserm Pathogénie et symbiose microbiennes à l'Institut Pasteur, Grand Prix Inserm 2012, se fait l'ardent défenseur d'une stratégie de prévention qui a fait ses preuves.



## Le chant du signe

### Aventures et mésaventures de nos interprétations quotidiennes

**Lionel Naccache**

janvier 2017, Odile Jacob, 176 p., 22,90 €

Lionel Naccache est chercheur à

Science  
& santé

#35

Mars - Avril 2017

Abonnement gratuit, écrire à :  
science-et-sante@inserm.fr

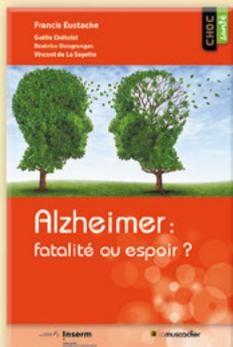
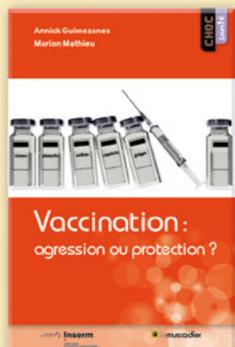
Inserm, 101, rue de Tolbiac  
75654 Paris Cedex 13  
www.inserm.fr

**Directeur de la publication** Yves Lévy **Directeur de la rédaction** Arnaud Benedetti **Rédacteur en chef** Yann Cornillier  
**Secrétaires de rédaction** Coralie Baud, Marie-Charlotte Ferran **Cheffe de rubrique** Julie Coquart **Assistante d'édition** Coralie Baud  
**Ont collaboré à ce numéro** Kheira Bettayeb, Alice Bomboy, Françoise Dupuy Maury, Jean Fauquet, Alexandra Foissac, Stéphany Mocquery, Pascal Nguyen, Agnès Noël, Julie Paysant, Hélène Perrin, Simon Pierrefixe, Vincent Richeux, Nicolas Rigaud, Angeline Rouers, Bruno Scala  
**Conception graphique** Primo&Primo **Direction artistique** Myriem Belkacem, Primo&Primo **Iconographie** Cécile Depot  
**Crédit de couverture** Illustration : Amélie Barnathan **Impression** Aubin Imprimeur  
**N° ISSN : 2267-0572** **Dépôt légal** : Mars 2017



Ce produit est 100 % recyclé.

photo © 123RF/rangjazz



des livres  
**accessibles** à tous  
et **à la pointe**  
de l'actualité médicale  
pour prendre soin  
de **sa santé**  
et de celle  
de **ses proches**



**9,90€**

en vente en librairie  
et sur [www.muscadier.fr](http://www.muscadier.fr)

flashez  
le code





**ESOF**  
**2018**  
TOULOUSE



SHARING SCIENCE:  
TOWARDS  
NEW HORIZONS

**JULY 9-14 2018**

**About ESOF 2018**

ESOF (EuroScience Open Forum) is the largest interdisciplinary science meeting in Europe. It is dedicated to scientific research and innovation and offers a unique framework for interaction and debate for scientists, innovators, policy makers, business people and the general public. (4000+ delegates from 80+ countries, 400+ journalists and science communicators, 150+ conferences, workshops and scientific sessions, 200+ events open to the general public, attended by more than 35 000 participants).

The 8th edition of ESOF will take place in Toulouse, France, from 9 till 14 July 2018.

**THE CALL FOR SCIENTIFIC SESSION PROPOSALS IS NOW OPEN!**

Discover 10 main themes and 4 cross-cutting themes and submission guideline on ESOF website:

[www.esof.eu/en/about/programme/call-for-proposals.html](http://www.esof.eu/en/about/programme/call-for-proposals.html)

[www.esof.eu](http://www.esof.eu)

