

SCIENCE & santé

Attentats de Paris

Prévenir le stress post-traumatique

Prix Inserm

Et les lauréats de l'année 2015 sont...

Plan stratégique 2020

Renforcer la dynamique d'excellence de l'Inserm

Le magazine de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale

E-SANTÉ

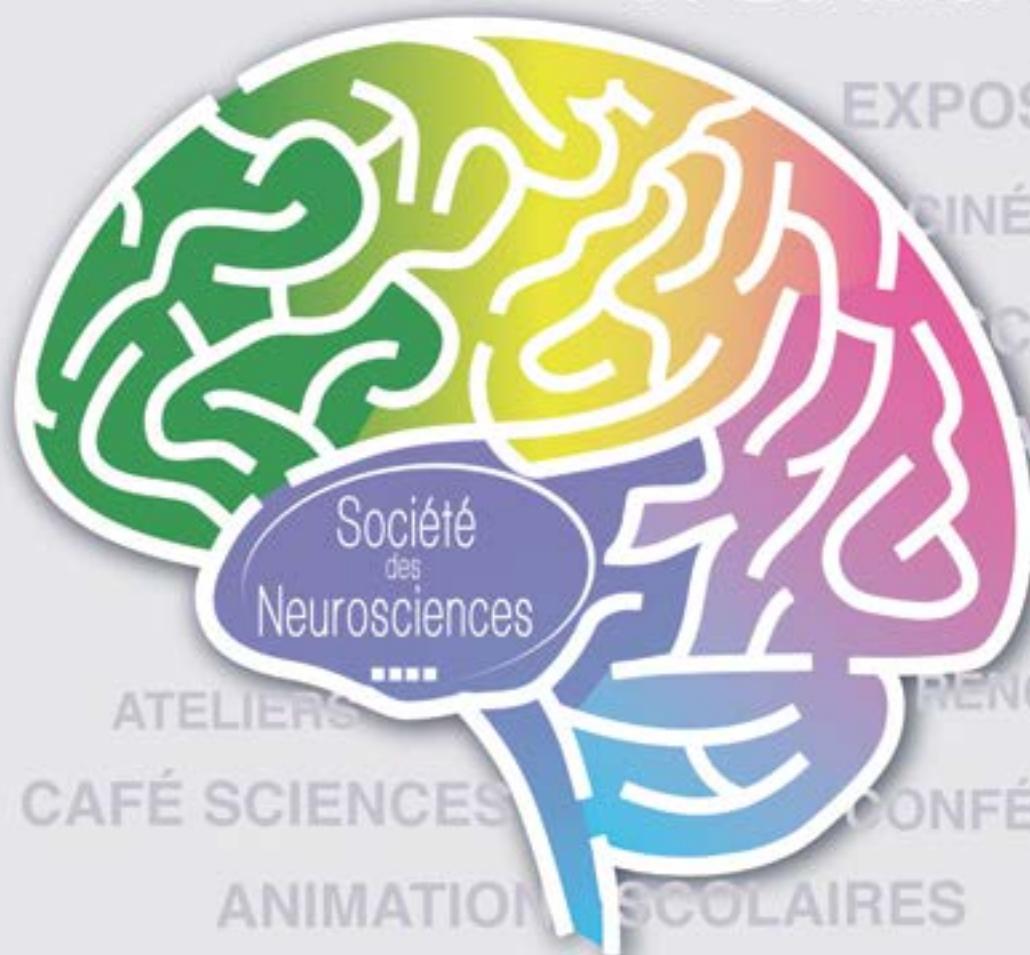
La médecine à l'ère du numérique



EN EUROPE ET DANS PLUS DE 30 VILLES EN FRANCE

Semaine du Cerveau

14-20 mars 2016



EXPOSITIONS

CINÉ-DÉBATS

SCIENCES

ATELIERS

RENCONTRES

CONFÉRENCES

CAFÉ SCIENCES

CONFÉRENCES

ANIMATION SCOLAIRES

MANIFESTATION GRAND PUBLIC GRATUITE

COORDONNÉE PAR LA SOCIÉTÉ DES NEUROSCIENCES

www.semaineducerveau.fr



The
European
Dana Alliance
for the Brain



Cerveau
& Psycho



Fédération pour la
Recherche sur le Cerveau
frcneurodon.org



Les innovations technologiques comme les objets connectés ou dispositifs médicaux (balances, vêtements intelligents, etc.), le développement de la télésanté ou du dossier médical partagé, les applications de l'Intelligence artificielle ou encore l'analyse des réseaux sociaux envahissent

le monde de la santé. Le fruit de cette révolution, la e-santé ou santé numérique, contribue à une nouvelle pratique de la médecine, une relation éclairée entre le citoyen et sa santé, mieux contrôlée grâce à un accès facilité à la connaissance médicale.

Les enjeux sont énormes car il s'agit de préserver son capital santé et son autonomie, ou ceux de ses proches, dans un contexte de vieillissement de la population, d'augmentation des maladies chroniques et des polyopathologies, sans oublier de préserver la confidentialité des données personnelles. Pour le médecin, l'afflux de données hétérogènes et massives, issues d'objets connectés ou de dispositifs de surveillance nécessite de développer des systèmes innovants d'aide à la décision, enrichis de description des termes, pour dispenser une médecine plus personnelle et en extraire de nouvelles connaissances.

Le virage numérique de notre siècle est certainement une promesse d'innovations et de progrès mais cela reste encore à prouver en termes de qualité et de sécurité des soins. Les exigences de la e-santé nécessitent ainsi des recherches pour modéliser, structurer, qualifier et standardiser l'information de santé. Autant d'actions qui permettent, entre autres, aux différents systèmes d'information de fonctionner ensemble pour favoriser le partage et la réutilisation des données dans un contexte de territoire de santé numérique, d'abord national puis international.

Marie-Christine Jaulent

Directrice de recherche Inserm

Directrice du Limics (Laboratoire d'informatique médicale et ingénierie des connaissances en e-santé), UMRS 1142/Université Paris 13 - Paris Nord - UPMC



→ À LA UNE

4 Attentats de Paris

Peut-on prévenir le stress post-traumatique ?

→ DÉCOUVERTES

6 Lupus

La terrible alliance des UV et d'un bêta-bloquant

8 Cannabis

Une bombe à retardement pour le cerveau

10 Toxoplasmose

À plein tube pour éviter le système immunitaire

12 ImpAct

Sur les traces de nos perceptions et de nos mouvements

→ TÊTES CHERCHEUSES

14 Grand Prix Inserm 2015 : Pier-Vincenzo Piazza

Le biologiste des maladies psychiatriques

→ REGARDS SUR LE MONDE

19 Un moustique génétiquement modifié pour contrer le paludisme

→ CLINIQUEMENT VÔTRE

20 Glioblastome

Une radiothérapie fractionnée qui redonne espoir

→ GRAND ANGLE

22 E-santé

La médecine à l'ère du numérique

→ MÉDECINE GÉNÉRALE

34 Rémunération des médecins

La performance à bout de souffle ?

→ ENTREPRENDRE

38 Biomarqueurs

Une start-up pour les suivre à la trace

→ OPINIONS

40 Accouchement déclenché

Y a-t-il des abus ?

→ STRATÉGIES

42 Plan stratégique Inserm 2020

« Renforcer notre dynamique d'excellence au service de la science et de la collectivité »

44 Ressources humaines

Un guide pour accompagner les directeurs de laboratoire

→ BLOC-NOTES

46 Patrice Debré

L'homme microbiotique

48 Air, l'expo qui inspire

ATTENTATS DE PARIS

Peut-on prévenir le stress post-traumatique ?

Pour les survivants et les témoins des attaques terroristes qui ont frappé Paris le 13 novembre 2015, il existe un risque de développer des séquelles psychologiques, et notamment un trouble de stress post-traumatique. Certains sont-ils plus à risque que d'autres ? Quels marqueurs permettent très tôt de les identifier, et ainsi de mieux les prendre en charge ?

Le 13 novembre 2015, des attentats frappent Paris dans différents lieux de vie... Au terrible bilan des 130 morts s'ajoutent d'autres victimes potentielles : les témoins directs de ces scènes. Malgré leur prise en charge rapide par les cellules d'urgence médico-psychologiques, 25 à 50 % d'entre eux risquent en effet de développer un trouble de stress post-traumatique (TSPT). De quoi s'agit-il ? D'un syndrome constitué d'un ensemble de symptômes, répartis en quatre catégories. Les plus frappants sont les reviviscences, au cours desquelles la personne revit le traumatisme, par exemple sous forme de flash-backs très réalistes ou de cauchemars. Bien connus également, les symptômes d'évitement, qui poussent à fuir tout ce qui pourrait rappeler le traumatisme. De plus, la personne peut souffrir d'hypervigilance, un état d'alerte permanent, qui entretient son anxiété et l'épuise. Enfin, les personnes souffrant de TSPT présentent des altérations de l'humeur et de la cognition parmi lesquelles une incapacité à se rappeler d'un aspect important de l'évènement traumatique, prenant souvent la forme d'une amnésie vis-à-vis du contexte.



Évacuation du public au Bataclan, dans la nuit du 13 au 14 novembre 2015

Neurocentre Magendie à Bordeaux, spécialiste de la mémoire associée au stress. L'imagerie cérébrale a permis de confirmer les bases neurobiologiques de cette altération mnésique : ainsi, l'amygdale, structure du cerveau impliquée dans les émotions, présente une activité accrue, tandis que l'hippocampe, dédiée à la mémoire déclarative, celle qui permet de mettre en mots les souvenirs, montre des dysfonctionnements. Pour la chercheuse, c'est sur ce point qu'il faut se concentrer pour comprendre comment le TSPT se met en place. « Pour cela, nous avons mis au point un modèle animal de TSPT. » L'une des méthodologies classiques pour modéliser le comportement de peur apprise consiste à associer chez la souris l'envoi d'un léger choc électrique à un contexte particulier, un certain type de cage par exemple : elle apprend ainsi à avoir peur de ce contexte devenu aversif. « Nous sommes partis de ce même conditionnement de peur, mais en introduisant, en plus, un élément simple et

TSPT, la mémoire altérée

« Prenons l'exemple d'une agression au couteau dans un musée. Certains éléments particulièrement saillants, par exemple le couteau, vont capter toute l'attention consciente du sujet au moment du drame, ce qui crée une hypermnésie pour ces éléments. En revanche, une amnésie vis-à-vis du contexte - les tableaux exposés - bloque le rappel normal de l'évènement », précise Aline Desmedt (✉), neurobiologiste au

* Voir S&S n°7, Opinions « Santé mentale, le DSM sur la sellette », p. 42-3

saillant, un son, non prédictif du choc. » Juste après cette expérience associant choc-contexte-son, un groupe de souris reçoit une injection de corticostérone, principale hormone du stress chez les rongeurs, afin de mimer un épisode de stress intense. Un groupe contrôle reçoit, lui, une injection de solution saline. Le lendemain, alors que les souris contrôles développent bien une peur vis-à-vis du contexte de conditionnement – la cage –, celles ayant reçu la corticostérone ne le redoutent plus, mais présentent une peur du son, pourtant non prédictif du choc. « Ces animaux se trompent donc de prédictif de la menace, souligne la chercheuse. Cette altération qualitative de la mémoire modélise l'altération, paradoxale, de la mémoire associée au TSPT, qui occulte le contexte pour privilégier un élément. » L'équipe de chercheurs compare maintenant – au niveau structurel, cellulaire et moléculaire – les changements cérébraux associés au développement d'une telle mémoire pathologique avec ceux induits par le développement d'une mémoire de peur normale, pour identifier des marqueurs prédictifs spécifiques du TSPT.

C'est également un des objectifs d'Isabelle Chaudieu (☛), épidémiologiste à Montpellier. « Pour poser le diagnostic de TSPT, les symptômes doivent être présents depuis un mois, et occasionner de la souffrance, explique-t-elle. Mais, 48 heures après le traumatisme, certaines personnes développent déjà un trouble de stress aigu (TSA), qui implique des reviviscences et un état de dissociation [☞] qui perdure. » Pour autant, toutes les personnes exposées, même celles touchées par un TSA, ne développeront pas un TSPT, et parmi celles qui en souffriront, certaines n'auront pas présenté de TSA au préalable. « Si le stress aigu n'est pas un marqueur suffisant, il constitue cependant un indice à prendre en compte par les cliniciens », souligne-t-elle.

C'est d'ailleurs aux urgences, avec l'étude Phoenix, que la chercheuse piste les marqueurs biologiques : « Dans les 5 jours après leur admission à la suite d'un traumatisme, nous avons prélevé des échantillons de sang, de salive, d'urine chez 123 adultes et nous avons suivi pendant un an chacun d'entre eux en évaluant leur santé mentale et leurs capacités de résilience [☞] ». L'hypothèse d'Isabelle Chaudieu incrimine un dysfonctionnement des systèmes de régulation du stress.

Des systèmes organiques fatigués

En effet, un des aspects importants de ce trouble est qu'il est associé à un état de stress chronique susceptible d'entraîner diverses anomalies qui peuvent affecter d'autres systèmes organiques : cardiovasculaire, inflammatoire, métabolique... Pour rendre compte de leur usure, il existe un index, fondé sur l'évaluation de paramètres biologiques et cliniques : la charge allostatique [☞]. « D'après nos premiers résultats, cet index

« Pour poser le diagnostic de TSPT, les symptômes doivent être présents depuis un mois, et occasionner de la souffrance »,



© JEAN NICOLAS GUILLO

ne permet pas de prédire le développement d'un TSPT, mais s'il se développe, elle permet d'en prédire la persistance. » Car les symptômes de stress post-traumatique peuvent s'amenuiser naturellement avec le temps ou

suite à une prise en charge appropriée. Si la charge allostatique ne permet pas directement de prédire le développement du TSPT, il existe cependant des facteurs de risque de natures différentes. Ils peuvent ainsi être pré-traumatiques (sexe, âge, niveau d'éducation, antécédents traumatiques ou psychiatriques), mais également péri-traumatiques

(nature et intensité de l'événement, intensité de la réaction psychologique au moment du trauma) ou encore post-traumatiques (nombre d'événements stressants par la suite et insuffisance du soutien social dans les jours suivant l'exposition). « Le fait que les facteurs péri- et post-traumatiques semblent avoir des effets plus importants que les facteurs pré-traumatiques, justifient la possibilité d'intervenir très tôt à la suite de l'exposition au trauma », souligne Isabelle Chaudieu.

En effet, certains traitements ont déjà fait leur preuve : la prise de propranolol, un bêta-bloquant, dans les heures qui suivent le traumatisme, ainsi que des séances d'EMDR – un modèle de psychothérapie – semblent efficaces en prévention. Gageons que les travaux des deux chercheuses permettront de mieux comprendre la mise en place du TSPT et d'ainsi identifier des biomarqueurs prédictifs, favorisant une prise en charge encore plus pertinente. ■

Julie Coquart

La présence des cellules d'urgence médico-psychologique permet aux victimes de mettre en mots ce qu'ils viennent de vivre. Et favoriser ainsi une mise en mémoire correcte.

☞ État de dissociation

État de conscience modifiée au cours duquel une partie de la personne essaye de se détacher d'une situation traumatisante tandis qu'une autre partie reste connectée à la réalité

☞ Résilience

Capacité à surmonter un traumatisme pour revenir à un équilibre mental et psychologique

☞ Allostasie

Efforts d'adaptation constants que déploie l'organisme afin de maintenir sa stabilité en présence de stressseurs

☛ Isabelle Chaudieu : unité 1061 Inserm – Université de Montpellier, Neuropsychiatrie : recherche épidémiologique et clinique

☞ N. Kaouane et al. *Science*, 23 mars 2012 : 335 (6075) : 1510-3

☞ I. Chaudieu et al. *Journal of Clinical Psychiatry*, juillet 2011 : 72 (7) : 929-35

LUPUS

La terrible alliance des UV et d'un bêta-bloquant

Maladie auto-immune aux multiples formes cliniques, le lupus n'est pas à une particularité près. Les crises de la maladie peuvent en effet être déclenchées par les UV ou certains médicaments. Des chercheurs du Cimi-Paris font la lumière sur certains mécanismes sous-jacents.



Atteinte cutanée typique du lupus érythémateux systémique

© ALEXIS MATHIAN

PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative

Réaction en chaîne par polymérase. Technique qui permet de mesurer en temps réel la quantité d'ADN dans un échantillon.

Qui n'a jamais entendu un des internes de l'acariâtre Dr House suggérer « *Et si c'était un lupus ?* » pour expliquer un cas particulièrement difficile à diagnostiquer ? Alors même que les symptômes variaient grandement d'un épisode à l'autre. C'est en effet une des particularités du lupus de présenter des formes cliniques très variées, impliquant inflammation et irritation de la peau. En cause, un dérèglement du système immunitaire censé protéger l'organisme des agents pathogènes (virus, cellules anormales...) qui s'attaque alors de façon inopportune aux cellules saines du corps. Karim Dorgham (☞), ingénieur de recherche, et Alexis Mathian (☞), praticien hospitalier, tous deux membres du Centre d'immunologie et des maladies infectieuses à Paris (Cimi-Paris), se sont intéressés à une autre particularité de la maladie : le déclenchement des crises par la lumière ultraviolette (UV) mais aussi par certains médicaments, notamment le propranolol, un bêta-bloquant utilisé contre l'hypertension. Quel est le lien entre ces deux activateurs de crises ? Par quels mécanismes les provoquent-ils ? « *L'idée du travail de recherche est venue*

lorsque le lien entre les lymphocytes Th17 (LTh17) et les facteurs environnementaux a été découvert », se souvient Guy Gorochov (☞), directeur de l'équipe du Cimi-Paris. Le rapport avec les crises de lupus ? « *C'était la première fois que l'on mettait en évidence que ces LTh17 pouvaient être activés par des produits de transformations moléculaires, formés au sein du corps par exposition à la lumière. Or, les LTh17 jouent un rôle majeur dans l'inflammation et l'auto-immunité.* » Et si l'association UV-médicament jouait le rôle du facteur externe dans l'induction des poussées de lupus ? Il restait alors à montrer que les LTh17 sont activés par cette combinaison. Commence ainsi une collaboration avec le service de Médecine interne 2 dirigé par Zahir Amoura (☞) à la Pitié-Salpêtrière. L'hypothèse de travail était que les UV transforment le propranolol en une molécule capable d'activer le récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR), ainsi nommé car ces derniers, principaux polluants organiques, sont capables de s'y lier. Dans la cellule, l'AhR est en effet responsable d'une cascade de réactions moléculaires aboutissant à l'élimination des composés étrangers à l'organisme (xénobiotiques), mais il joue également un rôle complexe dans la régulation de la réponse immunitaire.

« *La première étape a été de broyer des comprimés de propranolol et de les exposer aux UV, puis de les mettre en contact avec les lymphocytes* », décrit l'ingénieur de recherche. Ensuite, l'analyse par PCR quantitative (☞), une technique qui permet de mesurer l'expression des gènes, a montré l'augmentation de production du cytochrome P450, reflétant l'activation de l'AhR. Pour prouver que les LTh17 étaient activés, les chercheurs ont montré que les cytokines (☞) qu'ils produisent étaient retrouvées dans la peau des patients, notamment l'interleukine-22 (IL-22), connue pour son activité pro-inflammatoire.

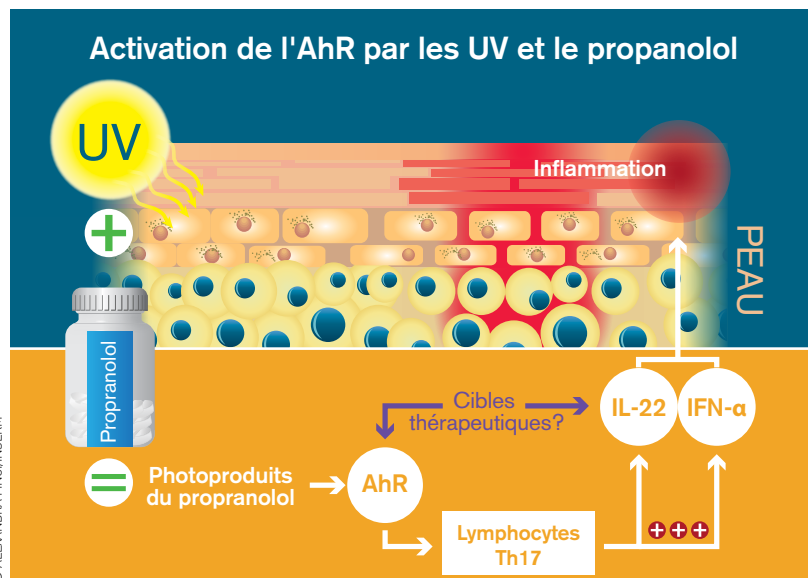
Ainsi, les chercheurs ont démontré que l'action conjointe du propranolol et des UV déclenchait un profil d'inflammation identique à celui observé dans le lupus. De plus, le rôle établi de l'AhR et de l'IL-22 dans les mécanismes du déclenchement des crises en font des cibles thérapeutiques potentielles. ■

Julie Coquart

☞ Karim Dorgham, Guy Gorochov : unité 1135 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, Immunologie cellulaire et moléculaire des maladies inflammatoires chroniques

☞ Alexis Mathian, Zahir Amoura : Centre national de référence (CNR) Maladies auto-immunes et systémiques rares lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides

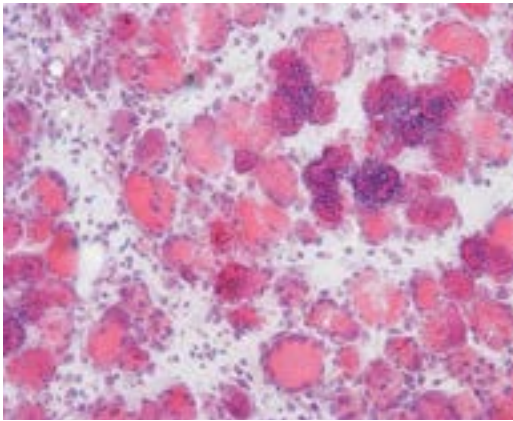
☞ K. Dorgham et al. *Eur J Immunol*, novembre 2015 ; 5 (11) : 3174-87



© ALEXANDRA PINCINSERM

Réparation musculaire L'effet modulateur d'un récepteur révélé

© CENTRE DE RECHERCHE CIMI-PARIS



Coupe transversale de muscle de souris. En l'absence de récepteur CX3CR1, les fibres musculaires (en rose clair) se régénèrent mieux et se calcifient moins (violet).

Après une blessure musculaire, les macrophages affluent en nombre dans les zones lésées. Leur rôle : éliminer les débris cellulaires et stimuler la régénération tissulaire. Selon Ludovic Arnold (☞) et ses collègues, l'activité

de ces cellules immunitaires serait alors régulée par le récepteur à cytokine [☞] CX3CR1, présent à leur surface. Les chercheurs ont, en effet, observé une nette amélioration de la reconstruction des fibres musculaires chez des souris mutantes n'exprimant pas ce récepteur. Et pour cause : l'étude in vitro des macrophages privés de CX3CR1 révèle qu'ils synthétisent davantage d'apolipoprotéine E, une molécule essentielle à la régénération des tissus. L'inhibition de CX3CR1 apparaît dès lors comme une option thérapeutique potentielle pour une meilleure récupération après une blessure. **V. R.**

Cytokine

Substance sécrétée par une cellule pour agir à distance sur l'activité d'une autre cellule

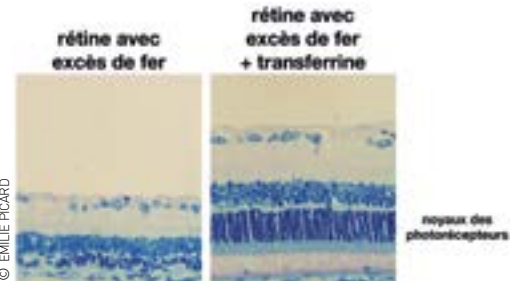
☞ Ludovic Arnold : unité 1135 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre d'immunologie et de maladies infectieuses

☞ L. Arnold et al. *Nature Communications*, 3 décembre 2015 (en ligne) doi : 10.1038/ncomms9972

Dégénérescence de la rétine Les bienfaits de la transferrine

Parfois observée au cours du vieillissement, l'accumulation anormale de fer dans la rétine est responsable de la dégénérescence des cellules photoréceptrices, qui peut conduire, à terme, à une cécité. Dans des travaux menés sur des rats, Émilie Picard (☞) et ses collègues montrent qu'une injection de transferrine dans l'œil assure un effet protecteur contre les maladies dégénératives affectant la rétine. Grâce à sa capacité à capter le fer et à le transporter, cette protéine a, en effet, permis de préserver la vision des rongeurs. Avant de passer aux essais sur l'homme, il reste à déterminer le moyen le plus adapté de délivrer la transferrine et d'évaluer l'intérêt des différentes formes de la protéine. **V. R.**

☞ Émilie Picard : unité 1138 Inserm - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche des cordeliers
☞ É. Picard et al. *Free Radical Biology and Medicine*, décembre 2015 : 89 (1) : 1105-21



Coupe de rétine de souris. Malgré l'excès de fer, les photorécepteurs (en bleu foncé) sont préservés en présence de transferrine.

Imagerie cellulaire

Les microtubules, révélateurs d'interactions

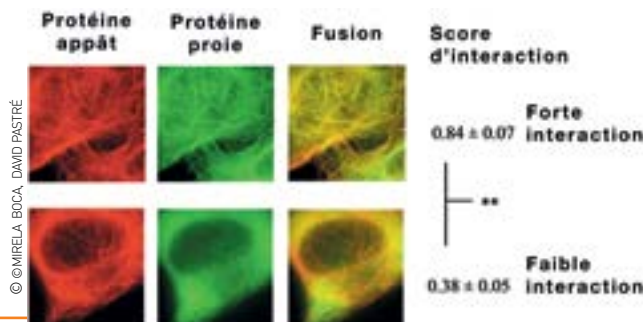
Les microtubules sont de longs cylindres de rayon nanométrique facilement observables dans les cellules humaines par microscopie à fluorescence. Mirela Boca (☞) et ses collègues de l'unité

Inserm 1204 ont donc pensé à les utiliser comme une plateforme pour détecter les interactions entre protéines dans des cellules vivantes. Le principe est simple : une protéine servant d'« appât »

est liée aux microtubules par l'intermédiaire d'un ligand. Toutes deux sont marquées par le GFP (*green fluorescent protein*), une molécule naturellement fluorescente. Lorsqu'une protéine « proie »

interagit avec la protéine « appât », la présence de la première est détectée par fluorescence sur les microtubules. Cette nouvelle technologie offre la possibilité de cribler les interactions entre protéines, d'explorer l'impact de mutations responsables de maladies et de rechercher des molécules thérapeutiques. La méthode fait l'objet d'un brevet en cours. **T. G.**

En haut (interaction forte) : la protéine proie est amenée par la protéine appât sur les microtubules. La co-localisation des fluorescences donne la couleur jaune.
En bas (interaction faible) : la fluorescence de la protéine proie (vert) est diffuse dans la cellule et n'est pas liée aux microtubules (rouge).



© MIRELA BOCA, DAVID PASTRÉ

☞ Mirela Boca : unité 1204 Inserm - Université d'Évry-Val-d'Essonne, Structure et activité des biomolécules normales et pathologiques
☞ Mirela Boca et al. *Scientific Reports*, 27 novembre 2015 (en ligne) doi : 10.1038/srep17304

CANNABIS

Une bombe à retardement pour le cerveau

Le cannabis ne fait pas qu'enfumer notre cerveau, il le modifie également. Sa consommation à l'adolescence entraînerait, en effet, d'importantes modifications structurales de notre cortex préfrontal à l'âge adulte. Des dommages irréversibles à l'origine de perturbations des fonctions exécutives et notamment de la mémoire.



© SPL/PHANIE

🔑 Agoniste

Molécule prenant la place d'une autre au niveau de ses récepteurs, mimant ainsi son effet

🔑 Synapse

Zone de communication entre deux neurones

🔑 Glutamate

Neurotransmetteur exciteur associé à l'apprentissage et la mémoire

🔑 Flexibilité comportementale

Capacité à passer d'un comportement à un autre en fonction des contraintes imposées par l'environnement

« **N**on, le cannabis n'est pas une drogue douce ! », milite Thérèse Jay (👁️), directrice de l'une des équipes Inserm du Centre de psychiatrie et neurosciences à Paris. Après avoir démontré en 2013 que la consommation de cannabis durant l'adolescence perturbe la mémoire à l'âge adulte, la chercheuse et son équipe viennent de découvrir les mécanismes physiologiques sous-jacents, au sein du cortex préfrontal, la partie la plus antérieure de notre cerveau. « *Nous nous sommes intéressés à cette structure car il s'agit du chef d'orchestre des fonctions attentionnelles et exécutives, et notamment de la mémoire de travail.* » Celle-ci nous permet habituellement de maintenir temporairement et de manipuler les informations que nous percevons.

Les chercheurs ont injecté, chez des rats adolescents – âgés de 29 à 50 jours –, un agoniste (🔑) des récepteurs aux cannabinoïdes CB1R, mimant ainsi l'action du principe actif du cannabis sur le cerveau. Les doses injectées correspondaient, pour des humains, à une consommation allant d'un à trois ou quatre joints par jour. Résultats : trois modifications majeures ont été mises en évidence sur les cerveaux

● **À droite, chez le rat traité par un agoniste des CB1R durant l'adolescence, on note une diminution significative du nombre et de la longueur des dendrites des neurones du CPF à l'âge adulte, par rapport à un rat « contrôle » (à gauche).**



© THÉRÈSE JAY

adultes (à environ 90 jours de vie) de ces rats, au niveau du cortex préfrontal (CPF). Tout d'abord, un appauvrissement des ramifications formées par les prolongements des neurones, les dendrites, leur permettant d'entrer en contact au niveau des synapses (🔑). Et c'est plus précisément dans les couches du cortex préfrontal, où se situent les terminaisons en provenance des neurones de l'hippocampe et du thalamus, que cette réduction de l'arborescence dendritique a été observée. « *Deux régions où les contacts synaptiques sont particulièrement opérant pendant les tests de mémoire* », précise Thérèse Jay. Ensuite, les chercheurs ont également constaté une moindre plasticité synaptique dans ce même cortex préfrontal et plus particulièrement au niveau des synapses le connectant à l'hippocampe. « *En temps normal, lorsqu'une synapse est stimulée, elle le garde en mémoire, ce qui modifie la connexion entre les neurones, d'où le terme de "plasticité". Et plus elle est stimulée, plus la connexion se renforce* », décrit Thérèse Jay. Une forme d'apprentissage au niveau cellulaire. « *Or, lors des tests que nous avons effectués, ce renforcement synaptique est bien gardé en mémoire, mais pendant une période beaucoup plus brève.* » Enfin, les chercheurs ont noté un autre changement : au niveau des connexions synaptiques des neurones du cortex préfrontal, ils ont constaté une diminution de la quantité de certaines protéines – les PSD95 – qui interagissent avec les récepteurs d'un neurotransmetteur connu pour son implication dans l'apprentissage et la mémoire, le glutamate (🔑).

« *En outre, tous ces changements synaptiques sont la signature de nombreuses maladies psychiatriques, telles que la schizophrénie, comme nous l'avons récemment démontré* », s'inquiète la chercheuse, dont les travaux visent maintenant à identifier d'autres comportements perturbés par la consommation de cannabis à l'adolescence, comme la flexibilité comportementale (🔑). « *Ces études chez l'animal vont nous permettre de mieux comprendre les facteurs favorisant ces troubles cognitifs, et d'étudier de potentiels facteurs protecteurs ou thérapeutiques* », espère-t-elle. ■

Bruno Scala

👁️ **Thérèse Jay** : unité 894 Inserm – Université Paris-Descartes, Centre de psychiatrie et neurosciences, Physiopathologie des maladies psychiatriques

📄 J. Renard et al. *European Neuropsychopharmacology*, 3 décembre 2015 (en ligne) doi : 10.1016/j.euroneuro.2015.11.005

NQUESACO ? comme narcolepsie

Soudain, en pleine discussion, votre interlocuteur s'effondre. Ce n'est pas que vos propos l'ennuient, c'est qu'il est victime de cataplexie : une perte du tonus musculaire provoquée par des émotions. C'est un des symptômes de la narcolepsie, une maladie rare (une personne sur 2 800) caractérisée aussi par une somnolence irrésistible. Ses causes sont encore méconnues, mais l'équipe de Jian-Sheng Lin (☛), au Centre de recherche en neurosciences de Lyon s'intéresse à deux types de neurones, en déficit chez les malades : ceux à orexine et ceux à histamine, deux neurotransmetteurs. Ces deux catégories de neurones sont impliquées dans le maintien de l'éveil, mais tandis que les premiers concernent plutôt les activités locomotrices, les seconds jouent un rôle dans la vigilance et dans les tâches cognitives plus fines. Pour définir leur rôle précis, les chercheurs étudient une cohorte d'enfants souffrant de narcolepsie, mais aussi des lignées de souris dépourvues des gènes codant soit pour chaque catégorie de neurones, soit pour les deux. **J. C.**

☛ **Jian-Sheng Lin** : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Jean Monnet Saint-Étienne – Université Claude-Bernard-Lyon 1
 ☛ **C. Anacleit et al.** *J. Neurosci.*, 18 novembre 2009, 29 (46) : 14423-38

Mélanome Le lien avec Parkinson dévoilé

L'incidence conjointe de la maladie de Parkinson et de mélanome, une tumeur de la peau, est constatée depuis longtemps, mais Nadem Soufir (☛), oncogénéticien à l'hôpital Bichat et Nicolas Dumaz (☛), viennent d'expliquer le rôle du gène PARK2 dans cette double fatalité. En couplant plusieurs méthodes d'exploration génétique, ils ont montré que PARK2, fréquemment muté chez les patients Parkinson, l'était aussi dans leur cohorte de 512 patients atteints de mélanome. Or, PARK2 produit la protéine PARKIN qui joue un double rôle de maintien de l'intégrité des mitochondries (☛) et de suppresseur de tumeur : s'il y a mutation et inactivation, le risque de mélanome est 5 à 6 fois supérieur. Les chercheurs avancent l'hypothèse d'un nouveau mécanisme de progression tumorale, impliquant PARK2 et les mitochondries, dans le mélanome. **A. F.**

Mitochondrie

Organite cellulaire qui joue un rôle crucial dans le métabolisme cellulaire en assurant la production d'énergie.

☛ **Nadem Soufir, Nicolas Dumaz.**, unité 976 Inserm - Université Paris-Diderot Paris 7, Immunologie, dermatologie, oncologie

☛ **HH. Hu et al.** *J Natl Cancer Inst.*, 17 décembre 2015 ; 108 : 3
 doi : 10.1093/jnci/djv340

Maladie du greffon contre l'hôte Un médicament prometteur

Indiquée dans le traitement de certaines leucémies, la tanespimycine pourrait aussi être utile après une greffe de moelle osseuse, en prévention d'une réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHD), au cours de laquelle des cellules du système immunitaire du donneur s'attaquent aux cellules saines du receveur. C'est ce que suggèrent Anne-Laure Joly (☛) et ses collègues de Dijon. Dans leur étude, des modèles de souris

☛ **Anne-Laure Joly** : unité 866 Inserm/EPHE - Université de Bourgogne, Lipides, nutrition, cancer

☛ **A.-L. Joly et al.** *Oncogene*, 14 septembre 2015 (en ligne)
 doi : 10.1038/nc.2015.242

développant la GVHD avec ce type de greffe ont reçu le médicament pendant une semaine, juste après une transplantation. Résultat : un effet

protecteur a été observé chez 70 % des animaux traités. Alors que l'attaque de la barrière intestinale par les lymphocytes T, des cellules immunitaires issues du greffon, est l'une des manifestations les plus sévères de la GVHD, les lésions intestinales ont quasiment disparu. Des résultats qu'il faudra désormais confirmer chez l'homme. **V. R.**

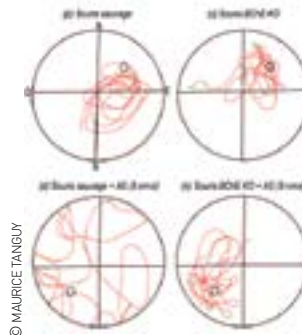
En cas de réaction du greffon contre l'hôte, la paroi intestinale des souris traitées par tanespimycine est protégée (en bas), contrairement à celle des souris non traitées (en haut).



© CARMEN GARRIDO

ALZHEIMER

L'origine des symptômes confirmée



© MAURICE TANGUI

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par l'accumulation de certaines enzymes dans le cerveau, dont la butyryl-cholinestérase (BChE), qui détruit un neurotransmetteur impliqué dans la mémoire et l'apprentissage. Pour déterminer l'implication exacte de cette enzyme dans le processus de dégénérescence, Maurice Tanguy (☛) et Arnaud Chatonnet (☛), à Montpellier, ont comparé des souris mutées ne possédant pas le gène de la BChE (BChE KO) à des souris dites normales et ont réalisé des tests cognitifs, de toxicité et d'apprentissage sur ces deux populations. Les résultats ont démontré que les souris BChE KO avaient

une faculté d'apprentissage plus importante que les souris normales. Par ailleurs, ces souris mutantes étaient insensibles à la toxicité induite par du peptide β -amyloïde injection, cause très probable de la maladie d'Alzheimer. Ces données confirment donc le rôle de cette enzyme dans la cognition et justifient les thérapies qui cherchent à la cibler, la BChE pouvant être à l'origine de plusieurs symptômes de la maladie.

T. G.

☛ **Maurice Tanguy** : unité 1198 Inserm/EPHE - Université de Montpellier, Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives

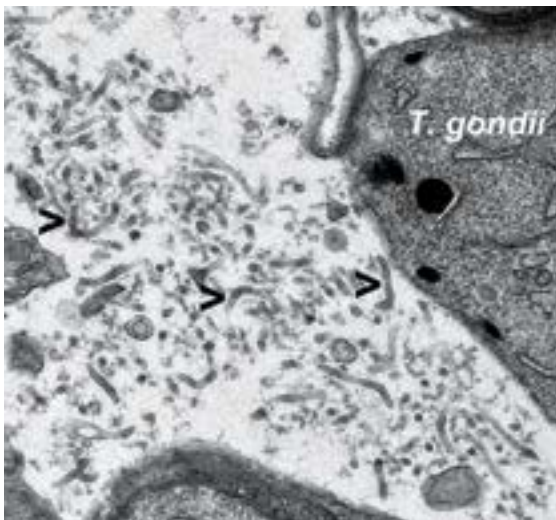
☛ **Arnaud Chatonnet** : UMR 866 Inra/Université de Montpellier, Dynamique musculaire et métabolisme

☛ **Maurice Tanguy et al.** *Behavioural Brain Research*, 1^{er} janvier 2016 ; 296 : 351-60

TOXOPLASME

À plein tube pour éviter le système immunitaire

Adeptes du cache-cache avec le système immunitaire, le parasite de la toxoplasmose pourrait bientôt être mis hors-jeu. En effet, un des mécanismes lui permettant d'échapper aux mailles de nos défenses vient d'être mis en évidence.



© J.F. DUBRENETZ

Image en microscopie électronique d'une « tranche » de macrophage infecté, représentant l'enchevêtrement de tubules produits par le parasite.

Sans le savoir, vous êtes peut-être porteur d'un parasite : le *Toxoplasma gondii*, responsable de la toxoplasmose. En effet, environ 30 % de la population en est porteuse suite à la consommation de viande pas assez cuite, de légumes mal lavés ou encore d'eau souillée. Ses effets sont généralement bénins, se bornant à une fièvre modérée, de la fatigue et un mal de tête. Mais le parasite reste tapi au cœur de nos cellules où il guette une faiblesse du système immunitaire pour se réactiver, comme chez les patients séropositifs au VIH, ceux sous chimiothérapie, ou encore les greffés sous immunosuppresseurs. Cette maladie opportuniste peut alors se compliquer et entraîner de graves troubles neurologiques comme l'encéphalite toxoplasmique, une inflammation du cerveau. Le parasite peut, par ailleurs, affecter le fœtus des femmes enceintes ne l'ayant jamais contracté auparavant (mort intra-utérine, malformations...).

Mais comment *T. gondii* réussit à passer au travers des mailles du filet immunitaire ? Une de ses stratégies

vient d'être découverte par l'équipe Inserm de Nicolas Blanchard (☛) du Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan (CTPP) en collaboration avec le laboratoire CNRS Adaptation et pathogénie des microorganismes (LAPM) de l'université Grenoble Alpes. Elle repose sur un enchevêtrement de structures en forme de tubes produites par le parasite à l'intérieur des cellules qu'il envahit. « Ces tubes attirent les antigènes du parasite », explique Nicolas Blanchard. Or, ces antigènes sont les éléments reconnaissables par nos défenses immunitaires, notamment par les lymphocytes T tueurs (☞). « En limitant ainsi le nombre d'antigènes présents à la surface des cellules infectées, le parasite perturbe donc sa détection par les lymphocytes. » Pour en arriver à cette conclusion, ces chercheurs ont créé des parasites dépourvus d'une protéine essentielle à la formation de ces structures tubulaires. « Incapables de les former, ces mutants induisaient une réponse beaucoup plus importante du système immunitaire chez des souris », souligne le chercheur.

Au-delà de l'aspect fondamental, ces résultats pourraient par ailleurs être utiles au développement d'immunothérapies contre le cancer. « Certaines études récentes suggèrent d'utiliser *T. gondii* comme vecteur vaccinal anti-tumoral, avance Nicolas Blanchard. L'idée est d'atténuer ce parasite et de l'utiliser comme un véhicule contenant des antigènes de tumeur pour apprendre aux lymphocytes T tueurs à détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. En effet, un parasite incapable de produire un réseau de tubules devrait initier une réponse immunitaire plus importante. » Enfin, cette découverte pourrait aussi avoir des implications dans d'autres maladies comme le paludisme et la salmonellose. Les micro-organismes responsables de ces infections produisent eux aussi des réseaux de tubes dans les cellules qu'elles envahissent. Un programme bien chargé en perspective pour *T. gondii*. ■

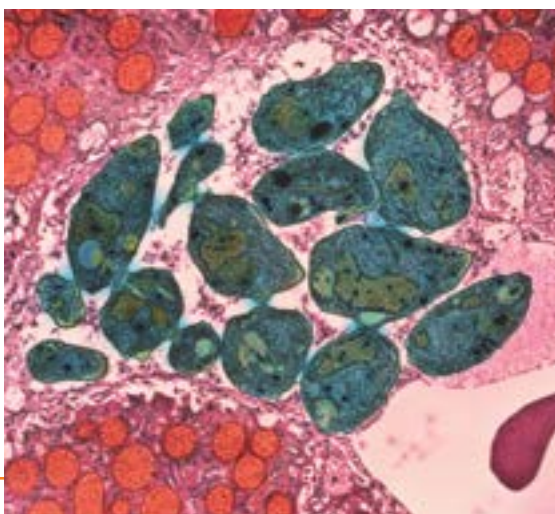
Lymphocytes T tueurs

Type de globules blancs capables de détruire des cellules cibles qui présentent des antigènes spécifiques.

☛ Nicolas Blanchard : unité 1043 Inserm/ CNRS - Université Toulouse III-Paul Sabatier, Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan

☞ J. Lopez et al. *Cell Reports*, 15 décembre 2015 ; 13 (11) : 1-14

En vert, le parasite *T. gondii* dans les tissus du foie (rose)



© SLP/PHANE

Simon Pierrefixe

Pied du diabétique

Mieux guérir les ulcères

Comment améliorer la cicatrisation des ulcères du pied, qui affectent fréquemment les diabétiques ? Pour tenter d'apporter une solution, Dorinne Desposito (☛) et ses collègues se sont intéressés aux récepteurs d'un vasodilatateur (☞), la bradykinine, qui se trouve au niveau de la peau. Menés sur des souris diabétiques, leurs travaux



Vasodilatateur

Molécule permettant de dilater les vaisseaux sanguins par le relâchement des muscles lisses de leurs parois



Antagoniste

Médicament interagissant avec un récepteur à la place de la molécule naturelle afin d'inhiber son activation

☛ Dorinne Desposito : unité 1138 Inserm/ Université Paris 7 - Denis-Diderot/ Université Paris-Descartes - Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche des cordeliers

☞ D. Desposito et al. *Clinical Science*, 1^{er} janvier 2016 : 130 (1) : 45-56

montrent que le blocage de l'un d'entre eux, le RB2, a pour effet de normaliser la cicatrisation. Un jour après avoir reçu un antagoniste (☞) de RB2, administré à la suite d'une blessure, les souris ont présenté un début de cicatrisation, qui s'est ensuite révélée semblable à celle observée sur des souris non diabétiques. De quoi espérer un nouveau traitement contre cette complication invalidante du diabète. V. R.

Nettoyage d'un mal perforant - lésion dermatologique indolore - sur pied diabétique amputé du gros orteil



© BELMONTE/BSIP

Hormone du sommeil

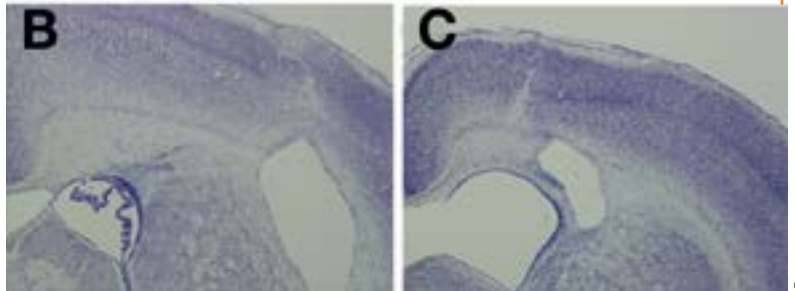
Protectrice du cerveau ?

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une structure complexe qui protège le cerveau et de nombreuses stratégies de prévention et de traitement des lésions neurologiques qui y sont associées sont à l'étude. Luigi Titomanlio (☛) et Pierre Gressens (☛), à Paris, ont souhaité déterminer le rôle de la mélatonine, hormone du sommeil, sur cette structure. Pour ce faire, ils ont injecté dans le cerveau de jeunes rats de l'iboténate, une molécule toxique. Les animaux ont été divisés en deux groupes de manière aléatoire, l'un recevant des injections de mélatonine, et l'autre un placebo, puis ont été sacrifiés 2, 4 et 18 h après l'injection d'iboténate. Les résultats ont montré que la mélatonine empêchait l'altération de la BHE pendant les 4 premières heures. Cette hormone aurait des propriétés à la fois anti-inflammatoire et anti-oxydantes, très recherchées au niveau médical. T. G.

☛ Luigi Titomanlio, Pierre Gressens : unité 1141 Inserm - Université Paris-Diderot - Paris 7, Neuroprotection du cerveau en développement

☞ R. Moretti et al. *Neuroscience*, 17 décembre 2015 : 311 : 382-97

Coupes cérébrales qui montrent la réduction significative de la taille de la lésion cytotoxique suite à l'injection de mélatonine (C), par rapport aux contrôles (B).



© R.MORETTI

Vaccination

Les nanoparticules jouent la prévention

La vaccination injectable s'avère insuffisante pour lutter contre certaines infections chroniques telles que les hépatites. Stimuler le système immunitaire directement au niveau du site d'entrée de ces virus, et notamment les muqueuses sexuelles ou orales par le biais de vaccins dits « muqueux », absorbés par voie orale ou nasale, semble être une solution de choix pour protéger l'organisme. Dans ce but, Stéphane Paul (☛), au CIC de Saint-Étienne, et ses collègues ont développé de nouveaux adjuvants, les particules incorporées aux vaccins pour booster leur efficacité. Leur idée : utiliser comme adjuvants des polymères (☞) d'acide lactique dans lesquels

ont été encapsulés des acteurs de la réponse immunitaire. Ces polymères se fixent à deux récepteurs, nommés NOD1 et NOD2, chargés d'identifier les infections au sein des cellules, puis de stimuler l'immunité. Des résultats intéressants quand on sait que les vaccins muqueux permettent une administration facilitée et réalisable rapidement sur une grande population. T. G.



Polymère

Grosse molécule constituée de plusieurs sous-unités

☛ Stéphane Paul : CIC 1408 Inserm/CHU Saint-Étienne - Université Jean-Monnet, Vaccinologie

☞ V. Pavot et al. *Biomaterials*, janvier 2016 : 75 : 327-39



Sur les traces de nos perceptions et de nos mouvements

Aussi simples qu'elles puissent paraître, nos actions, comme marcher ou attraper un objet, dépendent d'un dialogue complexe entre nos perceptions, notre cerveau et nos muscles. À Lyon, un laboratoire Inserm travaille à améliorer notre compréhension de ces mécanismes grâce à des plateformes d'analyse innovantes. Ouvertes au monde clinique, celles-ci concourent aussi à la mise au point de procédures de rééducation fonctionnelles plus efficaces.



© MOUVEMENT ET HANDICAP, HÔPITAL HENRY GABRIELLE

Enregistrement clinique d'un geste de préhension, utilisé afin de quantifier de façon standardisée l'évolution fonctionnelle des patients présentant un déficit moteur

Que se passe-t-il dans notre cerveau quand nous réalisons des actions dirigées ? De l'acquisition d'informations sensorielles diverses au mouvement de nos bras ou de nos jambes, comment les données circulent-elles ? Ces questions sont au cœur des recherches menées au Centre de recherche en neurosciences de Lyon, au sein de l'équipe ImpAct pour *Integrative, Multisensory, Perception, Action, Cognition Team*, dirigée par

Denis Pélisson (☛). Objectifs : identifier la nature et le rôle des représentations spatiales et motrices, mais aussi explorer les conséquences fonctionnelles des déficits neurologiques qui affectent celles-ci. « *Les notions de représentations spatiales et motrices sont essentielles pour comprendre comment le cerveau orchestre nos actions*, explique Denis Pélisson. *Les informations sensorielles comme la vision, le toucher, la proprioception [☞], l'audition, permettent à chaque individu de les construire. Les représentations spatiales constituent l'image que nous nous faisons de notre environnement, mais aussi de notre corps. Elles sont importantes pour appréhender ce qui nous entoure. Les représentations motrices permettent de planifier les différentes étapes de nos mouvements, de nos actions, puis de les exécuter.* »

Anticipation et adaptation

Historiquement, le laboratoire a longtemps étudié les comportements des individus comme un moyen d'accéder au fonctionnement du cerveau. Une expérience

classique consiste à demander à une personne de regarder et de saisir un objet. En parallèle, son regard et les mouvements qu'elle fait sont enregistrés avec une très grande précision, ce qui permet de faire des hypothèses sur la façon dont sont traitées les informations visuelles pour ensuite réaliser ces gestes. En ajoutant une difficulté supplémentaire, comme de déplacer l'objet, les scientifiques ont révélé les mécanismes d'adaptation que tout un chacun est normalement capable de mettre en œuvre lors d'un changement de situation. « *Ces contrôles qui permettent de réaliser correctement l'action sont fondés sur la comparaison des retours d'informations sensorielles aux prédictions que notre cerveau réalise à chaque instant. Ils donnent une certaine flexibilité à l'exécution motrice (on peut saisir une tasse de différentes façons) afin d'optimiser son résultat et faire des modifications inopinées* », explique le chercheur. Au-delà des mécanismes de programmation et de flexibilité, d'autres processus modèlent l'action à plus long terme : on parle de plasticité sensori-motrice. Ils sont mis en œuvre pour que l'individu s'adapte à une modification durable de l'interface corps-espace, comme l'empêchement répété de saisir une tasse par son anse, qui oblige à développer un autre mode de préhension. « *Cette plasticité neuronale peut aussi intervenir dans le cas de lésions cérébrales*, précise Denis Pélisson. *Quand*

“ Les représentations spatiales constituent l'image que nous nous faisons de notre environnement, mais aussi de notre corps ”

☛ Denis Pélisson, Yves Rossetti, Alessandro Farnè : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Saint-Étienne - Jean Monnet - Université Claude-Bernard Lyon 1



© MOUVEMENT ET HANDICAP - HÔPITAL NEUROLOGIQUE

Dispositif de présentation de cibles visuelles virtuelles pour l'étude des mécanismes de contrôle des mouvements de pointage

certains chemins des réseaux cérébraux ne peuvent plus être utilisés et que de nouveaux doivent être empruntés pour parvenir à réaliser l'action malgré tout. »

Des lésions virtuelles

Plus récemment, de nouvelles techniques permettant de « mimer » ces lésions ont fait leur apparition au laboratoire ImpAct, comme la TMS, pour stimulation magnétique transcranienne. Grâce à l'application d'un champ magnétique sur des zones très petites de la surface du cerveau à des moments très précis, les chercheurs « génèrent » des lésions temporaires et peuvent observer les conséquences de ces troubles factices sur la perception et les comportements. « L'avantage de ces expériences, réalisées sur des individus sains, est qu'elles nous permettent d'identifier la contribution spécifique de telles ou telles structures cérébrales dans une fonction sensorielle ou motrice, décrit le chercheur. Dans le cas des patients présentant de réelles lésions, il est souvent plus difficile d'interpréter leurs répercussions : les zones

touchées sont souvent multiples et interagissent de façon complexe avec les structures épargnées du fait des compensations fonctionnelles qui s'installent rapidement. » Parmi les pathologies étudiées par les chercheurs d'ImpAct, l'héminégligence, qui correspond à un trouble de la cognition spatiale : à la suite d'une lésion de l'un des hémisphères cérébraux, les sujets ne prêtent plus attention à ce qu'il se passe dans la partie de leur espace correspondant à l'hémisphère opposé. Par exemple, une personne souffrant de ce trouble du fait d'une lésion dans la partie droite de son cerveau va omettre de raser la partie gauche de son visage !

Afin de favoriser l'utilisation en clinique des méthodologies développées par l'équipe lyonnaise, une plateforme, basée à l'hôpital Henry Gabrielle et à l'hôpital neurologique de Lyon, a été créée au début des années 2000. Son nom : Mouvement et Handicap. Elle réunit les différents équipements et logiciels dédiés à la stimulation et l'enregistrement développés au cours de trente années de recherches du laboratoire. Parmi eux, la TMS et d'autres outils permettant d'étudier les trajectoires en 3D des différentes articulations, les mouvements oculaires, l'activité électrophysiologique des muscles (EMG) et du cerveau (EEG), la posture, les réponses comportementales du sujet. « Les objectifs de cette plateforme sont nombreux. Elle accueille notamment des examens cliniques de routine qui permettent d'étudier la marche, la préhension ou la posture de patients et d'évaluer, en lien avec des chirurgiens et des prothésistes, la prise en charge la plus adaptée, précise Yves Rossetti (✎), médecin et chercheur également au Centre de recherche en neurosciences de Lyon et responsable de la plateforme Mouvement et Handicap. Elle est aussi utilisée par la recherche fondamentale afin d'approfondir notre compréhension des interactions entre récepteurs sensoriels, cerveau, cognition et muscles chez les sujets sains et les patients atteints de certaines maladies, comme des hémipariés (☞) ou des ataxies optiques (☞). Mais aussi dans un contexte de recherche clinique avec la tenue d'essais cliniques, notamment sur les procédures de rééducation des membres supérieurs. » Depuis un an, une nouvelle plateforme issue de la collaboration d'ImpAct avec deux autres équipes du centre lyonnais, a rejoint Mouvement et Handicap. Baptisée Neuroimmersion, et sous la responsabilité d'Alessandro Farnè (✎), elle utilise la réalité virtuelle, la TMS, l'EEG et l'analyse du mouvement pour de nouvelles recherches chez les sujets sains et des patients qui présentent des lésions neurologiques. L'intérêt de cette technique, qui permet grâce à un casque ou un écran de simuler un environnement 3D et d'y immerger une personne sensoriellement ? Étudier la perception, les actions et leurs représentations spatiales et motrices dans un environnement plus proche du réel que ceux des laboratoires. Dans ce contexte ludique et motivant, l'efficacité des procédures de rééducation pour les patients souffrant de handicap sensoriels, moteurs ou cognitifs est favorisée ! ■

Alice Bomboy

Proprioception

Ensemble des sensations qui permettent à un individu de conserver une posture et un équilibre, et qui relèvent de la perception de soi : sens de la gravité fourni par l'oreille interne, angle des articulations, réaction des appuis...

Hémiplégie

Paralysie d'une ou plusieurs parties du corps d'un seul côté

Ataxie optique

Trouble de la coordination visuo-motrice

PRIX INSERM 2015

GRAND PRIX

Pier-Vincenzo Piazza

Le biologiste des maladies psychiatriques

Quand il arrive en France en 1988, Pier-Vincenzo Piazza en est convaincu : la psychiatrie a besoin de recherches fondamentales. Vingt-sept ans plus tard, sa démarche est saluée par ses pairs alors qu'il est en passe de proposer un traitement contre l'addiction au cannabis.

© INSERM/PATRICK DELAPIERRE



Lauréat du Grand Prix Inserm en 2015 pour ses travaux sur la physiopathologie des maladies psychiatriques, Pier-Vincenzo Piazza (☛), du Neurocentre Magendie à Bordeaux, n'en garde pas moins les lauriers modestes : « Même si je suis un homme extrêmement heureux, je ne pense pas avoir vraiment de mérite, car je suis né programmé pour ce métier, assure-t-il. Ainsi, dès l'âge de 4 ou 5 ans, je voulais "faire le chercheur", savoir ce qu'il y avait derrière les choses. »

Dans un premier temps, à Palerme d'où Pier-Vincenzo Piazza est originaire, ce sont ses jouets qui font les frais de cette insatiable curiosité, et ses parents « que j'ai fatigués avec mes "pourquoi ?" », reconnaît-il. En grandissant, doté de boîtes de petit chimiste et de parents d'amis très tolérants avec ce scientifique en culotte courte, il ruine quelques intérieurs du voisinage. Puis, au fil des ans et des expériences, il se passionne pour le monde vivant : à l'âge de 12 ans, il a déjà lu *L'interprétation du rêve* de Sigmund Freud ! Il constate alors que le cerveau est ce qu'il y a de plus complexe. « Or, comme dans mon environnement familial, il y avait des psychanalystes, j'en ai déduit que c'était les scientifiques du

“ Les maladies qui s'attaquent au cerveau sont les seules à vous détruire tout en vous laissant vivant ”

cerveau », ajoute-t-il. Un temps, il est aussi attiré par la philosophie mais, une fois son baccalauréat en poche, la messe est dite : ce sera la psychanalyse. « Le président de la Société psychanalytique italienne m'a alors expliqué qu'en Italie, il était plus facile d'être psychanalyste en étant médecin. Je me suis donc inscrit en médecine. Un cursus qui m'a ouvert au monde de la biologie et de la chimie. La neurobiologie a été un vrai coup de foudre. » Pour autant, il n'abandonne pas son objectif premier, la psychanalyse.

Mais, son dogmatisme finit par le décevoir, tandis que l'internat en psychiatrie est un véritable électrochoc. « Quand on a vu un patient psychiatrique, on a du mal à penser à autre chose. Les maladies qui s'attaquent au cerveau sont les seules à vous détruire tout en vous laissant vivant, a-t-il rappelé lors de la remise du Prix Inserm le 8 décembre dernier. Pour soigner ces malades, il fallait de vrais médicaments, mais à l'époque, on ne connaissait aucun mécanisme physiopathologique impliqué dans ces maladies. La psychiatrie avait besoin de la recherche. »

Fort de ce constat, il mène en parallèle un doctorat en neurobiologie, toujours à l'université de Palerme. Toutefois, pouvant passer deux ans à l'étranger au cours de ses études, il cherche un laboratoire pour l'accueillir. C'est alors qu'il croise le neuropsychiatre bordelais Michel Le Moal (☛), spécialiste de la dopamine, un neurotransmetteur impliqué dans le plaisir, la toxicomanie et la schizophrénie. Le 3 juillet 1988, Pier-Vincenzo Piazza arrive au laboratoire de celui qui deviendra son mentor et il ne le quittera plus. « À partir de là, Michel Le Moal m'a toujours supporté aussi bien dans mes travaux qu'avec mon caractère parfois explosif », avoue-t-il en souriant. De cette collaboration, naîtront une amitié qui perdure et une approche biologique des maladies psychiatriques, et notamment l'addiction.

« À l'époque, l'idée était que tous les individus sont égaux face aux drogues. Or, c'était loin d'être ce qu'on voyait en clinique ! », s'insurge encore aujourd'hui le médecin. Un paradigme qu'il met à mal, moins d'un an après son arrivée à Bordeaux, dans un article publié dans la revue *Science*. Il y montre que, dans une population de rats exposée aux amphétamines, certains individus deviennent addicts et d'autres non. Dès lors, il n'aura de cesse d'identifier les mécanismes biologiques à l'origine de cette différence face aux drogues.

Prix Inserm 2015

À retrouver sur



www.inserm.fr

☛ Pier-Vincenzo Piazza : unité 862 Inserm - Université de Bordeaux

☛ Michel Le Moal : unité 259 Inserm, Psychobiologie des comportements adaptatifs (1983-2003)



EN BREF

Philippe Bousso (♂), directeur de recherche Inserm, responsable de l'unité Dynamique des réponses immunes à l'Institut Pasteur a reçu **le prix de l'Académie nationale de médecine**. Décerné le 15 décembre 2015, il récompense ses travaux, fondés sur l'observation cellulaire en temps réel, pour identifier de nouveaux mécanismes régulant les réponses immunitaires contre les cancers et les infections.

♣ Philippe Bousso : unité 668 Inserm/Institut Pasteur, Physiopathologie du système immunitaire

La **Fondation de France** a attribué le 20 janvier 2016 son **Grand Prix scientifique** à l'équipe Neuroimagerie du développement, spécialisée dans les recherches sur le développement cérébral et les fonctions cognitives du jeune enfant, dirigée par **Ghislaine Dehaene** (♀), directrice de recherche CNRS.

♣ Ghislaine Dehaene : unité 922 Inserm/CEA - Université Paris-Sud 11

Le **Prix Marcel Dassault 2015**, catégorie « Chercheur de l'année » a été remis à **Philip Gorwood** (♂), co-directeur du Centre de psychiatrie et neurosciences, pour ses travaux sur les addictions et l'identification de la vulnérabilité génétique à ces pathologies.

♣ Philip Gorwood : unité 894 Inserm - Université Paris - Descartes

La **Fondation Bettencourt Schueller** attribue deux **Prix Coups d'Élan pour la Recherche** à :

Nathalie Vergnolle (♀), directrice de recherche Inserm au Centre de physiopathologie Toulouse Purpan pour ses travaux sur la compréhension des mécanismes impliqués dans les pathologies intestinales, et **Caroline Robert** (voir p.17).

♣ Nathalie Vergnolle : unité 1043 Inserm/CNRS - Université Toulouse III

Comme il l'explique, « la biologie détermine la vulnérabilité, mais il ne s'agit pas que d'une histoire de gènes, c'est aussi le stress, y compris prénatal, qui change l'état du cerveau et peut vous rendre vulnérable à l'addiction ». Ce phénomène se déroulant en deux étapes. « Lors d'une consommation sporadique, chez certains individus, leur système dopaminergique (♀) hyperactif et celui du stress (♀) vont créer un terroir favorable. Les drogues donnent plus de plaisir. Cela va conduire progressivement à des abus, mais il ne s'agit pas encore de la phase la plus grave de la toxicomanie, complètement-il. En revanche, parmi ces personnes, il existe une seconde vulnérabilité. Après une exposition chronique aux drogues, une forme de plasticité synaptique [schématiquement, la capacité qu'ont les neurones à modifier leurs connexions en fonction des besoins, ndlr.] ne marche plus. Le cerveau n'est plus capable de changer de comportement et donc de lutter contre les effets négatifs de la drogue. Ces personnes deviennent toxicomanes. »

Mais, en étudiant ces mécanismes, Pier-Vincenzo Piazza fait une découverte majeure. Le THC (Δ-9-tétrahydrocannabinol, ndlr.), le principe actif du cannabis, se lie à des récepteurs CB1, présents sur la membrane des neurones, qui sont normalement en charge de réguler la prise alimentaire, les processus cognitifs et le plaisir. Or, « nous avons observé que dans le cerveau de rats et de souris, de fortes doses de THC entraînent également une augmentation — jusqu'à 4 000 % — d'une hormone stéroïdienne, la prégnénone », relate le chercheur. Intrigué, il part alors en quête de son rôle. Il constate que son inhibition augmente les effets du THC, alors que si on en apporte plus aux animaux sous THC, ses effets sont fortement diminués. Autrement dit, « la prégnénone aide le cerveau à

« Il y a moins de trente ans, les gens rigolaient quand on disait que les maladies psychiatriques étaient biologiques !, »

s'adapter aux effets négatifs induits par le cannabis en ne bloquant qu'une partie de l'activité des récepteurs CB1, résume Pier-Vincenzo Piazza. En revanche, impossible de l'utiliser telle quelle, car trop instable et très mal absorbée par voie orale. Nous avons donc développé un dérivé chimique, AEF0117, qui mime l'hormone naturelle, et créé une spin-off, Aelis Farma, pour l'amener jusqu'aux essais cliniques. » La précieuse molécule a d'ores et déjà fait ses preuves chez différents modèles animaux et un essai chez l'homme est en préparation en France et aux États-Unis, « où il y a respectivement 750 000 et 4,5 millions de toxicomanes

au cannabis », souligne le médecin. Le produit sera tout d'abord évalué chez des volontaires sains, sans doute à partir du milieu de l'année 2016, puis chez des consommateurs ne souhaitant pas arrêter le cannabis, et enfin chez des toxicomanes en recherche de traitement. Le che-

min jusqu'au médicament est donc encore long mais, Pier-Vincenzo Piazza l'assure, « quels que soient les résultats, cela restera un plaisir d'avoir réussi à aller au bout de cette aventure ».

Une aventure qui pourrait aussi aller beaucoup plus loin, en dépassant le cadre de la toxicomanie. Les récepteurs CB1 sont impliqués dans d'autres maladies comme la trisomie 21, le syndrome de l'X fragile (♀) ou la schizophrénie. Autant de pathologies sur lesquelles pourraient agir des molécules de la même famille que AEF0117. Et dire qu'il y a moins de trente ans, « les gens rigolaient quand on disait que les maladies psychiatriques étaient biologiques ! » rappelle Pier-Vincenzo Piazza. Pas de doute, la psychiatrie avait bien besoin de la force de conviction d'un médecin-chercheur comme lui. ■

🔍 Système dopaminergique

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

🔍 Système du stress

Système nerveux qui permet de percevoir un danger.

🔍 Syndrome de l'X fragile

Maladie génétique rare associée à un déficit intellectuel qui peut être sévère.

♣ P.-V. Piazza, *Science*, 29 septembre 1989, 245 (4925) : 1511-3

♣ M. Vallée et al., *Science*, 3 janvier 2014, 343 (6166) : 94-8

PRIX D'HONNEUR

Étienne-Émile Baulieu

Les femmes et les personnes âgées d'abord

La fin des années 1960 est synonyme de libération sexuelle. Vingt ans plus tard, Étienne-Émile Baulieu offre aux femmes « la pilule du lendemain ». Aujourd'hui, la population vieillit et le médecin-chercheur est en quête de traitements pour vieillir en bonne santé. Une vie passée à mettre la science au service de la société.

© INSERM/PATRICK DELAPIERRE



✦ Étienne-Émile Baulieu : unité mixte de recherche 1195 - Université Paris-Sud 11, Petites molécules de neuroprotection, neurorégénération et remyélinisation

▣ E.-E. Baulieu. *C. R. Séances, Soc. Biol. Fil.*, 3 octobre 1960, 251 : 1421-3

▣ W. Herrmann et al. *C. R. Séances Acad. Sci. III.*, 17 mai 1982, 294 (18) : 933-8

▣ M.C. Lebeau, *The Journal of Biological Chemistry*, 5 mars 1992, 267 : 4281-4

▣ B. Chambraud et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 4 janvier 2010, doi : 10.1073/pnas.0914957107

À la remise de son Prix d'Honneur, Étienne-Émile Baulieu (☛) l'assure, « je suis très touché d'être reconnu dans Ma maison », une institution au sein de laquelle, depuis plus de 50 ans, il espère « être utile à l'humanité ». Et cette fidélité sans faille est à l'image des valeurs, acquises très jeune, qu'il a encore chevillées au corps.

Quand la seconde guerre mondiale débute, Étienne Blum a 13 ans. De cette période, il garde son nom de résistant, Émile Baulieu, pris pour échapper au nazisme, un goût du combat pour des idées, et l'envie d'influer sur la société. À la Libération, il choisit méde-

cine, « pour suivre un ami du maquis et en mémoire de mon père, mais aussi par esprit de rébellion car ma mère préférerait Polytechnique, reconnaît-il. Cependant, pour lui faire plaisir, je suis aussi allé en sciences à la Sorbonne ». Grand bien lui en a pris ! Il y découvre la chimie qui devient une passion grâce à sa rencontre avec Max-Fernand Jayle, spécialiste notamment de la DHEA (déhydroépiandrostérone), qui est le précurseur des hormones sexuelles et dont le taux décroît avec l'âge. Devenu « médecin-chercheur », Étienne-Émile Baulieu montre, en 1960, au sein du laboratoire de son mentor, que la DHEA est produite sous forme de sulfate dans les

LES AUTRES LAURÉATS

PRIX OPECST-INSERM

Des start-up pour valoriser la recherche

José-Alain Sahel (☛) est le fondateur et directeur de l'Institut de la vision à Paris qui héberge un incubateur et une pépinière d'entreprises. Ces start-up permettent de lever des fonds afin de développer les traitements de demain — thérapie génique et rétine artificielle —, destinés aux personnes atteintes de cécité génétique. Le credo du médecin ophtalmologiste : donner des moyens et donc du temps à la recherche pour soulager les malades.



✦ José-Alain Sahel : unité 968 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie, Institut de la vision

PRIX INTERNATIONAL

Lutter contre le virus Ebola et l'épidémie de sida

Depuis quatre décennies, Peter Piot, médecin belge, est spécialiste des maladies infectieuses qui ravagent l'Afrique. En 1976, il co-découvre le virus Ebola qui sévit au Zaïre puis, dès les années 80, il travaille sur le VIH. Il sera ensuite directeur exécutif de l'Onusida de 1995 à 2008, avant de reprendre le chemin des laboratoires. Aujourd'hui, il dirige la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* qui développe un vaccin contre Ebola et élabore une stratégie de santé publique globale pour circonscrire l'épidémie de sida.



PRIX RECHERCHE

Comprendre et prévenir le vieillissement du cerveau

Archana Singh-Manoux (☛) étudie le vieillissement cognitif. Arrivée en France il y a dix ans, elle a montré avec son équipe Inserm que ce déclin est décelable dès l'âge de 45 ans. Reste à en trouver l'origine. Pour cela, elle suit une cohorte de 7 000 personnes qu'elle a mis en place à l'*University College* de Londres où elle continue de diriger la recherche sur le vieillissement du cerveau. Son adage : prévenir le déclin cognitif pour mieux vieillir.



✦ Archana Singh-Manoux : unité 1018 Inserm/Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations



glandes surrénales [♀]. La découverte de la source de cette hormone est un coup de maître « *qui m'a offert une reconnaissance internationale* » indique-t-il. Il accepte alors l'invitation de Seymour Lieberman — « *le pape de la DHEA* » — de la *Columbia University* de New-York, une démarche décrite par ses pairs français. « *Or, c'est grâce à lui que j'ai rencontré Grégory Pincus, le "père" de la pilule contraceptive, souligne-t-il. En outre, c'était une période de libération sexuelle des hommes et des femmes à laquelle la science devait contribuer.* »

De retour à Paris un an après, il participe à la création de l'Inserm, y dirige l'unité 33 de recherche sur le

métabolisme moléculaire et la physiopathologie des stéroïdes [♀], et suit la voie de la maîtrise de la procréation ouverte par Grégory Pincus. Pour « *accélérer le développement des traitements* » précise-t-il, il s'associe à l'industrie pharmaceutique. Là encore son choix fait grincer des dents, mais il s'avère judicieux. Sa collaboration avec le laboratoire Roussel-Uclaf aboutit en effet en 1982 à la mise au point de la pilule abortive RU-486. Baptisée « *pilule du lendemain* », elle offre une alternative à l'avortement chirurgical, encore clandestin et meurtrier dans bien des endroits du globe. Les anti-IVG montent alors au créneau et obtiennent son retrait du marché. Mais Étienne-Émile Baulieu résiste, convaincu que « *les femmes ont le droit de disposer de leur corps* ». La bataille sera gagnée en 1988 : la RU-486 est à nouveau mise à disposition des femmes.

Il retourne alors vers la DHEA, son « *amour de jeunesse* » comme il la qualifie, et il s'intéresse au métabolisme des stéroïdes dans le cerveau. Dès lors, son combat porte sur les maladies neurodégénératives et le vieillissement, car « *le cerveau est l'organe le plus intéressant de l'homme, le siège de la conscience, et que la population vieillit* », explique-t-il. Encore des sujets qui intéressent la société. Récemment, la découverte de la protéine FKBP52 par son équipe, chez des modèles animaux, a ainsi confirmé sa capacité à réguler les anomalies de la protéine Tau impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Quant à Étienne-Émile Baulieu, il est toujours sur le front dans son laboratoire du Kremlin-Bicêtre. Et ne lui parlez pas de retraite, car il l'assure, « *l'activité physique et cérébrale préservent la santé !* » ■

Rubrique réalisée par Françoise Dupuy Maury

♀ Glandes surrénales

Paire de glandes, situées au-dessus des reins, qui sécrètent des hormones.

♀ Stéroïdes

Hormones lipidiques impliquées dans diverses fonctions de l'organisme et sécrétées par des glandes endocrines

Traiter le mélanome

À la fois médecin et chercheur, **Caroline Robert** (♂) est en quête de traitements contre le mélanome, un cancer de la peau. Elle a ainsi participé au développement de deux thérapies : l'immunothérapie amène le système immunitaire à s'attaquer aux tumeurs et aux métastases, tandis que la thérapie ciblée bloque des mécanismes propres aux cellules cancéreuses. Aujourd'hui, elle tente de comprendre pourquoi ces traitements restent inefficaces chez certains malades.

♣ **Caroline Robert** : unité 981 Inserm/Institut Gustave-Roussy – Université Paris-Sud 11. Identification de nouvelles cibles thérapeutiques en cancérologie



PRIX INNOVATION

Plus de temps pour les transplantations cardiaques

Ingénieur de formation, **René Ferrera** (♂) développe un procédé permettant de conserver un cœur placé en arrêt et en hypothermie durant 20 heures, au lieu des 4 à 6 heures dont disposent aujourd'hui les chirurgiens pour effectuer une transplantation cardiaque. Ce système, déjà breveté, devrait être prochainement testé sur des cœurs



♣ **René Ferrera** : unité 1060 Inserm/INSA – Université Claude Bernard Lyon 1. Laboratoire de recherche en cardiovasculaire, métabolisme, diabétologie et nutrition

humains. L'objectif : multiplier par trois, voire quatre, le temps disponible pour prélever un cœur, le transporter et le transplanter.

Rendre la science belle

Directrice du pôle audiovisuel de l'Inserm, **Claire Lissalde** (♀) valorise les 32 000 clichés que compte aujourd'hui la banque d'images Serimedis. Elle a aussi permis la production de 400 films et documentaires sur les travaux des chercheurs, et mis en place des expositions itinérantes. Son dernier né est le Musée virtuel de l'Inserm. Grâce à elle, la science s'anime et devient accessible à tous.



♣ **Claire Lissalde** : Département information scientifique et communication – Pôle audiovisuel

www.serimedis.inserm.fr
Musée virtuel de l'Inserm :
www.musee.inserm.fr



AUSTRALIE

Mieux prévenir l'apparition de la gale

Dans certaines régions du monde où la maladie parasitaire de la peau est très présente, les traitements préventifs restent encore insuffisants face aux risques de survenue de l'infection. Une étude clinique, menée



© ANDREW STEER

La gale, une maladie bénigne mais très contagieuse

par des chercheurs de l'Institut Kirby et des dermatologues de l'hôpital Saint-Vincent de Sydney, a permis de comparer l'efficacité d'un traitement de référence, la perméthrine, avec celui de l'ivermectine dans trois îles Fidji. Après une année de traitement, ils observent que l'administration massive d'ivermectine réduit l'apparition de la gale de 94 % contre 49 % pour le traitement de routine à base de perméthrine, et diminue le risque de survenue d'un impetigo. Administrée elle aussi massivement, la perméthrine réduit, quant à elle, l'apparition de la maladie à hauteur de 62 %. Pour les auteurs, c'est donc le mode d'administration – massif – qui prime pour l'efficacité préventive.

Impetigo
Infection cutanée bactérienne

■ L. Romani et al. *The NEJM*, 10 décembre 2015 ; 373 (24) : 2305-13



ÉTATS-UNIS

La metformine au secours des ados diabétiques ?

Principalement utilisée pour traiter les patients obèses atteints de diabète de type 2, la metformine peut l'être aussi chez les adultes sans excès de poids souffrant de diabète de type 1. Cependant, l'efficacité de la molécule chez les adolescents obèses souffrant de diabète de type 1 est sujette à controverse. En réunissant 140 volontaires présentant ce profil clinique, l'endocrinologue Kristen J. Nadeau, de l'hôpital pour enfants du Colorado, a voulu comprendre comment la molécule, associée à de l'insuline, agissait sur leur état de santé. Le bilan est contrasté : si elle n'améliore pas leur régulation glycémique, elle diminue les quantités d'insuline nécessaires et favorise leur perte de poids. Ces résultats ambivalents, associés à un fort risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, rendent ainsi la prescription de metformine inadéquate pour ce public.

■ I. M. Libman et al. *JAMA*, 1^{er} décembre 2015 ; 314 (21) : 2241-50



© FOTOLIA

Structure chimique de la metformine

Diabète de type 2

Hyperglycémie due à une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme

Diabète de type 1

Hyperglycémie due à l'arrêt de la production de l'insuline par le pancréas



SUÈDE

Conserver son poids de forme entre deux grossesses

Pourquoi le contrôle de la prise de poids entre deux grossesses est-il aussi important pour la santé du futur bébé ? C'est à cette question que Sven Cnattingius de l'institut Karolinska de Stockholm et Eduardo Villamor de l'école de santé publique américaine du Michigan ont voulu répondre. Ils ont analysé statistiquement les dossiers médicaux de 400 000 Suédoises ayant eu deux grossesses entre 1992 et 2012. Les observations ? Une femme qui stabilise son poids à plus ou moins 3 kg autour de son indice de masse corporelle (IMC) idéal réduit de moitié le risque de faire une fausse couche lors de sa deuxième grossesse comparativement à celle ayant pris plus de 12 kg. Pour ces dernières, le risque de mortalité néonatale est augmenté de 25 %. De quoi se motiver pour garder la ligne !

■ S. Cnattingius, E. Villamor. *The Lancet*, 2 décembre 2015
doi : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00990-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00990-3)

IMC

Rapport de la taille (en cm) sur la masse (en kg) qui permet de mesurer la corpulence

Mortalité néonatale

Ensemble des enfants décédés entre la naissance et le 28^e jour de vie



ROYAUME-UNI

Pourquoi sommes-nous captifs des écrans ?

Que nos cinq sens interagissent les uns avec les autres est chose connue. Par exemple, déguster un plat dans le noir complet en modifie l'expérience gustative. Mais pourquoi n'entendons-nous pas parfois les bruits d'un niveau sonore normal lorsque nous fixons de manière soutenue un écran ? Pour répondre à cette question, les chercheurs de l'University College London ont mesuré l'activité cérébrale pendant ce mécanisme appelé surdité inattentionnelle. Résultat : quand les

zones cérébrales dédiées à la perception visuelle sont fortement sollicitées, celles destinées à la perception auditive sont moins réactives, comme si le capital « attention » était entièrement dédié à la vue. D'autres études sont encore nécessaires pour comprendre les ressorts cognitifs de ce phénomène d'actualité dans une société hyperconnectée !

Travailler à une tâche visuelle difficile (tracé noir) entraîne une diminution de la réponse auditive.



© 2015, J. NEUROSCI., SOCIETY FOR NEUROSCIENCE

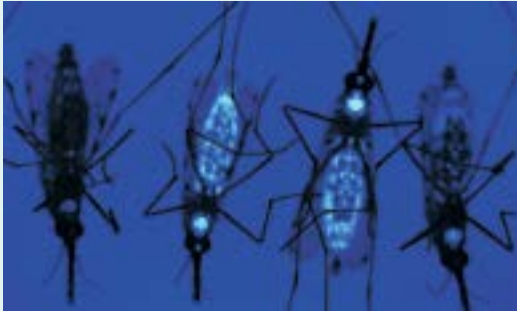
■ K. Molloy et al. *The Journal of Neuroscience*, 9 décembre 2015, 35 (49) : 16046-54

Rubrique réalisée par Julie Paysant



ÉTATS-UNIS

Un moustique génétiquement modifié pour contrer le paludisme



© ANTHONY A. JAMES/UCI

L'expression de la fluorescence chez *A. stephensis*, preuve préalable de la possibilité de modifier son génome

leur génome un gène codant pour un anticorps dirigé contre le plasmodium, responsable de la maladie. Après leur croisement avec des moustiques sauvages, 99,5 % de la descendance possédaient le gène de résistance et ne pouvaient donc plus véhiculer le parasite. Un réel espoir dans la lutte contre le paludisme, même si d'autres travaux sont nécessaires avant son application sur le terrain.

V.M. Gantz et al. *PNAS*, 8 décembre 2015 ; 112 (49) : E6736-43

Et si la bataille contre le paludisme se gagnait grâce aux moustiques qui transmettent le parasite ? Les chercheurs de l'université de Californie ont, en effet, réussi à modifier génétiquement les cellules sexuelles de moustiques *Anopheles stephensis* présents en Asie et en Afrique, en insérant dans

sétende au sein de la population de moustiques. C'est une stratégie d'éradication. Tandis que l'équipe américaine visait à modifier leur immunité tout en leur permettant de continuer à vivre dans leur écosystème. Ici, on parle de stratégie de remplacement.

S&S : Mais existe-t-il des risques à modifier la génétique de toute une population de moustiques à grande échelle ?

E. M. : La stratégie de remplacement implique que des moustiques transgéniques vont perdurer dans la nature. Nous pouvons nous interroger sur l'effet du transgène (🔗) sur l'immunité générale du moustique. Quel sera son degré réel de résistance au Plasmodium sur le terrain ? Sera-t-il plus sensible à d'autres maladies infectieuses ? Et aussi, comment le parasite va-t-il évoluer de son côté ? Dans la stratégie d'éradication, nous devons mesurer l'impact de la disparition d'un maillon de la chaîne alimentaire. Est-ce que ce moustique sera remplacé par d'autres espèces sur le terrain ? Sa disparition impactera-t-elle les prédateurs naturels qui limitent aussi la prolifération d'autres insectes ? Beaucoup de questions restent en suspens.

LE POINT AVEC Eric Marois

Chargé de recherche, unité Inserm 963/CNRS UPR 9022 – Université de Strasbourg, Institut de biologie moléculaire et cellulaire, Réponse immunitaire et développement chez les insectes

🔗 CRISPR-Cas9

Outil de génie génétique composé de la protéine Cas-9, qui coupe l'ADN double brin, couplé à un ARN guide qui va reconnaître un ADN cible dans le génome.

🔗 Transgène

Séquence génétique isolée, transférée d'un organisme à un autre

Science&Santé : En quoi ces résultats sont-ils particulièrement novateurs ?

Eric Marois : Depuis plus de 20 ans, les chercheurs espèrent utiliser des moustiques transgéniques pour lutter contre le paludisme. Avec l'arrivée de la technique CRISPR-Cas9 (🔗), nous avons désormais accès à un outil fabuleux, capable d'insérer un gène d'intérêt à un endroit précis dans le génome. De plus, la technique du *gene drive*, ou « forçage génétique », nous offre la possibilité de forcer l'héritabilité du gène à la descendance. Cette étude franchit un pas important vers la perspective d'utiliser le génome de l'anophèle pour lutter contre le paludisme.

S&S : Vous avez récemment participé à une étude menée par l'Imperial College de Londres qui vise à rendre stériles les moustiques femelles porteuses du paludisme. Quelles sont les différences avec l'étude américaine ?

E. M. : L'étude britannique a mis en évidence 3 gènes indispensables à la fertilité des anophèles femelles. Ils ont été individuellement inactivés en utilisant le forçage génétique et le système CRISPR-Cas9, afin que la stérilité



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

S&S : Vaincre le paludisme est-il désormais à notre portée ?

E. M. : Pour lutter contre un parasite responsable de 438 000 décès dans le monde en 2015, il faut continuer à l'attaquer sur tous les angles. La médication, les insecticides, l'utilisation de moustiquaires, la destruction des gîtes larvaires, et aujourd'hui potentiellement passer par le moustique lui-même. Les travaux doivent se poursuivre pour optimiser les différentes approches de forçage génétique et, parallèlement, il faut définir un protocole sécurisé pour les essais sur le terrain. ■
Propos recueillis par Julie Paysant

A. Hammond et al., *Nature Biotechnology*, en ligne le 7 décembre 2015

CLINIQUEMENT VÔTRE

Une radiothérapie fractionnée qui redonne espoir

En misant sur une radiothérapie à faibles doses, répartie sur plusieurs séances quotidiennes, des chercheurs ont pu tripler l'espérance de vie de patients atteints d'un glioblastome multiforme. Un pas déterminant dans la lutte contre ce cancer du cerveau très agressif.



quotidiennes de 0,75 gray, décrit Rémy Pedeux. *Finalement, il n'y a pas plus d'effets secondaires, alors que la dose cumulée est supérieure à la dose standard.* »

Au cours d'un essai clinique de phase II (9), 40 patients atteints d'un glioblastome inopérable ont bénéficié de cette nouvelle stratégie. Pendant six semaines, ils ont eu trois séances de radiothérapie à 0,75 gray par jour, cinq jours par semaine. Comme pour le traitement conventionnel, une chimiothérapie par témozolomide a été ajoutée, à raison d'une dose quotidienne à 75 mg/m². Les résultats montrent un taux de survie multi-

© SLIPPHANIE

Rayons laser sur le masque d'un patient souffrant d'un glioblastome multiforme lors d'une radiotérapie

Essai clinique de phase II

Essai réalisé sur des patients pour tester l'efficacité thérapeutique d'un produit.

Trouver la meilleure approche pour administrer des doses efficaces de radiation contre le glioblastome, une tumeur du cerveau associée à un très mauvais pronostic, tel est l'objectif que se sont fixés Rémy Pedeux (☛) et son équipe du centre de lutte contre le cancer Eugène-Marquis à Rennes. « *Le glioblastome a la particularité d'être résistant aux traitements, en particulier à la chimiothérapie. Seule la radiothérapie a un effet notable sur la tumeur, mais elle ne fait que ralentir son évolution. Dans le cas de ce cancer, la guérison reste rare* », regrette le chercheur. Avec un traitement standard, combinant radiothérapie et chimiothérapie, la survie médiane après le diagnostic n'excède habituellement pas 15 mois.

Face à ce sombre tableau, le nouveau protocole mis au point par l'équipe apparaît plus prometteur. Son principe : administrer de faibles doses de radiations de manière fractionnée, plusieurs fois par jour. « *Alors que la radiothérapie conventionnelle consiste à appliquer pendant la durée du traitement une dose unique quotidienne de radiation, fixée à 2 grays, il est apparu dans nos études précliniques sur cultures cellulaires que l'efficacité est bien meilleure lorsque l'irradiation est fractionnée en trois doses*

plié par trois : à deux ans, il est de 32,4 %, alors qu'il n'est que de 10 % avec le traitement combiné standard. À quatre ans, il atteint 9,2 %. « *L'effet s'est avéré très positif pour près de la moitié de ces patients inopérables, alors qu'ils avaient le plus mauvais pronostic* », souligne le chercheur.

Une étude de phase II randomisée devrait démarrer d'ici un an. Il s'agira, cette fois, de comparer la radiothérapie fractionnée au traitement conventionnel, en répartissant au hasard une soixantaine de patients entre l'une ou l'autre des thérapies. « *L'essai sera élargi aux patients pouvant bénéficier d'une chirurgie. Étant donné qu'ils ont déjà une meilleure survie, on peut s'attendre à des résultats encore plus satisfaisants avec la radiothérapie fractionnée* », estime Patrick Beauchesne du service de neuro-oncologie au CHU de Nancy et qui dirige les essais cliniques.

D'autres recherches sont également envisagées pour mieux comprendre les mécanismes en jeu. « *L'idéal serait de trouver un moyen d'identifier les populations les plus sensibles à ce traitement* », précise Rémy Pedeux. Il deviendrait alors possible d'offrir à ces patients un traitement personnalisé encore plus efficace. ■

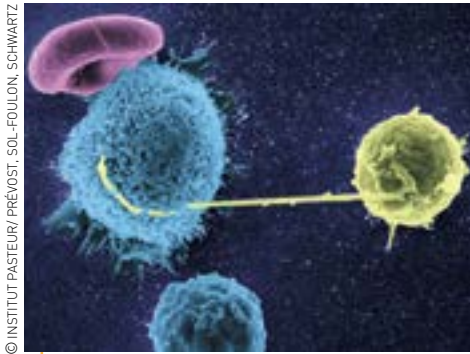
Vincent Richeux

☛ **Rémy Pedeux** : équipe de recherche labellisée 440 Inserm - Université de Rennes 1

☒ P. Beauchesne et al. *International Journal of Cancer*, 20 novembre 2015 (en ligne) Doi : 10.1002/ijc.29898

VIH

Prévenir l'infection de l'enfant



© INSTITUT PASTEUR / PRÉVOST, SOL-FOULON, SCHWARTZ

Un lymphocyte infecté par le VIH (en jaune) entre en contact avec un lymphocyte non-infecté (en bleu).

Si l'allaitement des nouveau-nés est recommandé car il les protège d'infections graves telles que la diarrhée et la pneumonie, cette pratique met les enfants en danger quand leurs mères sont atteintes du VIH puisque le virus pourrait leur être transmis. Il est néanmoins possible de traiter préventivement les nourrissons. Nicolas Nagot (☛) et son équipe ont voulu tester l'efficacité de deux traitements anti-VIH, la lamivudine et le lopinavir-ritonavir, pendant les 12 mois d'allaitement

recommandés. La prophylaxie des nouveau-nés, équivalente pour les deux médicaments, a permis de faire chuter l'incidence d'une infection postnatale par le VIH à moins de 1,5 % au sein de leur cohorte de 1 236 enfants. Cette stratégie pourrait compléter les recommandations actuelles de l'OMS pour aboutir à l'élimination de la transmission mère-enfant du VIH en Afrique. **F. M.**

☛ Nicolas Nagot : unité 1058 Inserm / Établissement français du sang - Université de Montpellier, Pathogénèse et contrôle des infections chroniques
 ☛ N. Nagot, C. Kankasa et al. *The Lancet*, 18 novembre 2015 (en ligne)
 doi : 10.1016/S0140-6736(15)00984-8

MAUX DE TÊTE

Les écrans incriminés



© VOISIN/PHANIE

Alors que les étudiants passent de plus en plus de temps devant des écrans, cette population est aussi très touchée par les maux de tête, surtout migraineux. Avec une cohorte de 4 927 étudiants, Ilaria Montagni (☛) et son équipe ont pu mettre en évidence que les individus passant le plus de temps devant des écrans étaient les plus sujets aux migraines. Au contraire, les maux de tête non-migraineux n'ont pas été associés au temps d'exposition aux écrans. Les fréquences lumineuses émises par les écrans pourraient déclencher des migraines, ou faciliter leur survenue. **F. M.**

☛ Ilaria Montagni : unité 897 Inserm - Université Bordeaux Segalen, Centre de recherche Inserm épidémiologie et biostatistique
 ☛ I. Montagni et al. *Cephalalgia*, 2 décembre 2015 (en ligne)
 doi : 10.1177/0333102415620286

Puberté précoce

Un gène déterminant identifié

Idiopathique

Qui existe par soi-même, indépendamment d'une autre maladie.

L'apparition d'une puberté précoce chez l'enfant est souvent associée à l'influence de facteurs environnementaux, mais des études ont déjà montré que dans un tiers des cas, il existait un terrain familial. Des mutations inactivatrices du gène

☛ Dominique Simon : unité 1141 Inserm - Université Paris Diderot-Paris 7, Neuroprotection du cerveau en développement
 ☛ D. Simon et al. *Eur J Endocrinol*, janvier 2016 ; 174 (1) : 1-8

MKRN3, dont on pense qu'il bloque normalement certaines voies hormonales, ont été rapportées. Grâce à des études génétiques menées sur 28 cas familiaux de puberté précoce idiopathique (☛), Dominique Simon (☛) et ses collègues ont montré que des mutations de MKRN3 sont en effet retrouvées dans 46 % de ces cas. À terme, étudier le développement des enfants portant une version non-fonctionnelle de MKRN3 pourrait permettre aux chercheurs de comprendre le rôle précis de ce gène. **F. M.**

Prévention du suicide

Première étude en Polynésie française

Malgré son image paradisiaque gravée dans notre imaginaire, la Polynésie française est, elle aussi, touchée par le suicide. Pour la

première fois, une étude régionale réalisée sous la coordination de l'OMS s'est intéressée aux suicides et aux tentatives de suicide (TS) dans ce territoire français. Les travaux de l'équipe de Stéphane Amadéo (☛) ont permis d'estimer que les taux de décès par suicide sont, certaines années, plus élevés qu'en métropole, autour de 17/100 000. De

plus, les comportements suicidaires non fatals toucheraient 94 habitants de l'île sur 100 000. Les deux tiers des TS ayant été réalisées avec des médicaments, les chercheurs considèrent que limiter l'accès à certains produits serait une piste pertinente de prévention. Une autre serait de proposer un accompagnement aux personnes les plus à risque de récurrence. **F. M.**

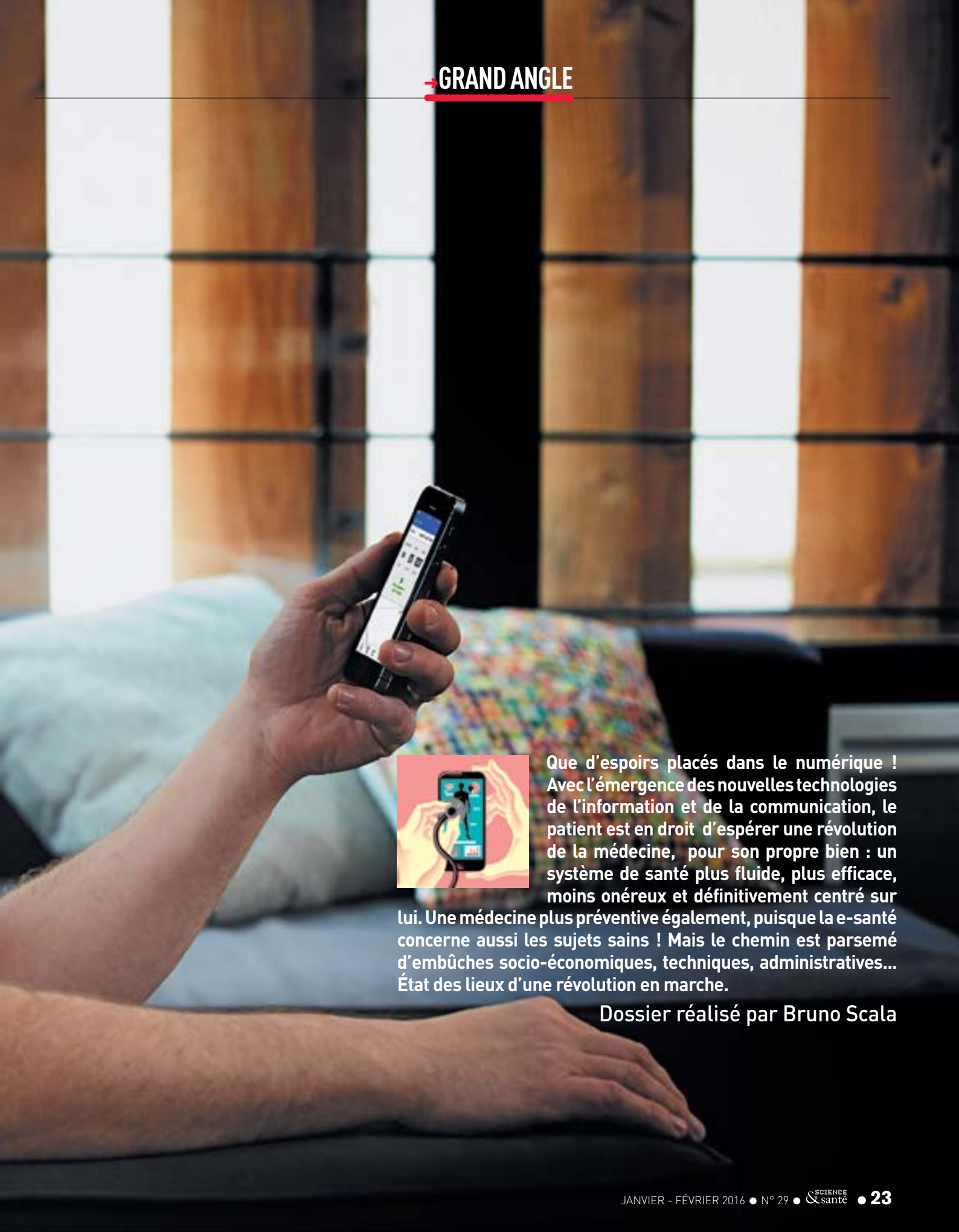


© BEN AR/PHOTOLIA

☛ Stéphane Amadéo : unité 1178 Inserm / Université Paris-Descartes - Université Paris-Sud 11, Santé mentale et santé publique
 ☛ S. Amadéo et al. *Journal of Affective Disorders*, 1^{er} janvier 2016 ; 189 : 351-6

E-SANTÉ

La médecine à l'ère du numérique



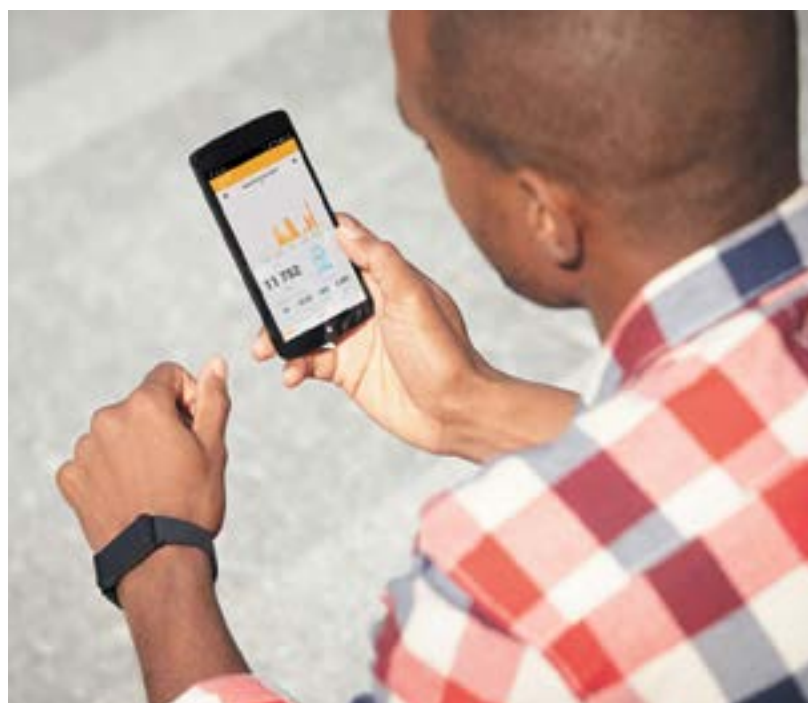
Que d'espoirs placés dans le numérique ! Avec l'émergence des nouvelles technologies de l'information et de la communication, le patient est en droit d'espérer une révolution de la médecine, pour son propre bien : un système de santé plus fluide, plus efficace, moins onéreux et définitivement centré sur lui. Une médecine plus préventive également, puisque la e-santé concerne aussi les sujets sains ! Mais le chemin est parsemé d'embûches socio-économiques, techniques, administratives... État des lieux d'une révolution en marche.

Dossier réalisé par Bruno Scala

LA SANTÉ

de quoi parle-t-on ?

Pour le grand public, la e-santé – pour « santé électronique » – évoque essentiellement la santé connectée, celle qui fait appel à l'Internet des objets et aux applications pour smartphones. Et pour cause, ces nouvelles technologies sont majoritairement destinées au grand public, en bonne santé, et non aux malades. Cependant, c'est aussi par ce biais que ce même grand public se familiarise avec un pan plus médical de la e-santé.



Un traqueur d'activités au poignet et une application smartphone, la m-santé en action

Le premier usage du terme « e-santé » remonte vraisemblablement à 1999. Lors d'une présentation au 7^e congrès international de télémédecine – ou médecine à distance –, John Mitchell, un consultant australien dans le domaine de la santé, le définit comme « *l'usage combiné de l'Internet et des technologies de l'information à des fins cliniques, éducationnelles et administratives, à la fois localement et à distance* ». La définition qu'on lui confère désormais est l'application des technologies de l'information et de la communication (TIC) au domaine de la santé et du bien-être. Une définition extrêmement large, donc. Afin de tenter de déterminer les frontières de la e-santé, une solution consiste à faire l'inventaire des disciplines et concepts qui s'en réclament.

Deux domaines majeurs aux frontières perméables se dégagent. Tout d'abord, les systèmes d'informations de santé (SIS) ou hospitaliers (SIH), qui forment le socle sur lequel repose la e-santé : ils organisent, au niveau informatique, les échanges d'informations entre la médecine de ville et l'Hôpital, ou entre services au sein d'un même hôpital, respectivement. Pour le grand public, c'est donc la partie invisible de la e-santé, mais son importance est colossale puisque c'est sur ces systèmes que reposent, par exemple, l'exploitation du dossier médical partagé (DMP), le système de la carte Vitale, etc.

Deuxième domaine : la télésanté, qui regroupe notamment la télé-médecine et la m-santé. La télé-médecine peut prendre plusieurs formes, d'une simple consultation en visioconférence (on parle de téléconsultation), à la surveillance à distance d'un patient malade par des professionnels de santé (télésurveillance), ou encore l'échange d'avis entre médecins (télé-expertise).

Quant à la m-santé (pour « mobile-santé »), il s'agit de la santé via les smartphones. Par extension, il s'agit de tous les appareils électroniques, des applications pour mobiles aux objets connectés (bracelets, capteurs de paramètres physiologiques, etc.) qui ont un lien avec la santé.

C'est d'ailleurs ce dernier sous-domaine, la m-santé, qui est le plus connu et le plus usité par le grand public de plus en plus adepte de l'automesure. Ainsi, en France, selon un sondage réalisé par Odoxa en janvier 2015, un tiers de la population possède un appareil connecté permettant de mesurer des données physiologiques ou l'activité physique. Toutefois, l'automesure est un phénomène bien antérieur à l'arrivée de la connexion puisque, si trois Français sur quatre possédaient un objet de mesure chez eux en 2013, seulement 11 % disposaient d'une version connectée.

En 2014,

17 %
des médecins ont conseillé l'utilisation d'applications smartphones à leurs patients (contre 8 % en 2013).

source : 2^e et 3^e
Baromètre Vidal – CNOM

Les personnes qui utilisent des applications smartphones ou des objets connectés, comme des traqueurs d'activité qui comptent le nombre de pas ou donnent la fréquence cardiaque, sont, en général, saines. Elles mesurent ces données physiologiques dans le cadre du bien-être, ou de la performance sportive, mais pas dans celui de la médecine. D'ailleurs, les outils qu'elles utilisent ne sont pas des dispositifs médicaux et, à ce titre, ne peuvent pas fournir de diagnostic.

Néanmoins, une partie de la m-santé entre dans le champ de la médecine. L'exemple le plus connu est sans doute celui du diabète : de nombreuses applications permettent, en effet, aux diabétiques d'entrer leurs valeurs de glycémie afin de tenir un journal de leur maladie.

Pour Nicolas Postel-Vinay, médecin dans l'unité Hypertension artérielle à l'hôpital européen Georges-Pompidou, expert de l'automesure, la frontière entre bien-être et médecine a besoin d'être clarifiée, même si « *les domaines du bien-être, de la santé et des soins s'inscrivent dans un continuum entre normal et pathologique* ». Et ce continuum sert d'ailleurs la médecine. Car si les applications « bien-être » peuvent parfois être assimilées à des gadgets, le praticien y voit malgré tout une forme basique de prévention : « *L'incitation à une vie plus hygiénique en termes de poids et d'exercice physique chez les sujets sains, c'est un message fort en prévention primaire*, remarque ainsi Nicolas Postel-Vinay, fondateur du site www.automesure.com. Et bien qu'il n'y ait encore aucune preuve solide d'efficacité de ces objets sur la motivation

« Les domaines du bien-être, de la santé et des soins s'inscrivent dans un continuum entre normal et pathologique »,

de la personne, il n'existe aucune donnée non plus pour penser que leur usage serait dangereux. Or, comme ces objets ne pèsent pas sur les finances de la collectivité, il faut les accueillir avec un a priori favorable. » En effet, si ces objets connectés sont effectivement sans danger, pourquoi ne pourraient-ils pas venir en aide à la médecine dans les domaines où elle a du mal à atteindre le patient, comme c'est le cas pour certains problèmes de santé publique ? « *On sait que le corps médical est trop souvent en échec pour lutter contre l'obésité et promouvoir l'exercice physique ; la société se sédentarise de façon épouvantable, avec pour conséquence de l'hypertension*

artérielle, du diabète... Il faut avoir l'esprit ouvert sur de nouvelles approches. D'autant que les applications "bien-être" ne subissent pas la réglementation des applications "santé" : leur coût est donc bas et leur expansion très large. » Un sentiment que partagent visiblement de nombreux médecins, qui recommandent de plus en plus l'utilisation d'applications pour smartphones à leurs patients. Par ailleurs, l'automesure place celui qui la pratique au cœur de sa santé : c'est le phénomène d'*empowerment*, terme anglo-saxon difficile à traduire en français, mêlant les notions de responsabilisation et d'autonomisation. C'est ainsi que, même si une partie de la m-santé n'entre pas dans le cadre de la médecine mais dans celui du bien-être, elle sensibilise la population saine aux pratiques des nouvelles technologies dans le cadre de la médecine, et la prépare pour la révolution en marche de la e-santé.

29 % des Français

utilisent des objets connectés grand public.

source : Baromètre santé 360 - La santé connectée, Odoxa, janvier 2015



© BEURER

Objet connecté ou dispositif médical ?

Faut-il parler d'objet connecté ou de dispositif médical ? Tout dépend de l'ambition du fabricant. Prenons l'exemple d'un cardiofréquence-mètre, qui mesure le rythme cardiaque. Si l'objectif de l'appareil est uniquement de fournir une information brute à son utilisateur – le nombre de battement du cœur par minute – alors il s'agit d'un objet connecté et pas plus ; il devra néanmoins faire l'objet de certaines vérifications avant de pouvoir être mis sur le marché, notamment l'obtention du marquage CE, qui garantit l'innocuité pour le

consommateur. Mais si cet objet a pour but d'interpréter les données qu'il collecte, c'est-à-dire de fournir un diagnostic, ou s'il est utilisé pour le suivi d'une maladie chronique, alors il doit être considéré comme un dispositif médical et devra respecter une réglementation bien plus stricte. Notamment, les concepteurs du produit devront démontrer le bénéfice médical qu'il peut apporter, au travers d'essais cliniques*, avant sa commercialisation.

* Voir S&S n° 16, Grand Angle « Essais cliniques : pourquoi ils sont incontournables », p. 22-33

LA E-SANTÉ

le numérique au service des patients

Si la e-santé est un secteur en pleine croissance dans le domaine du bien-être, son essor côté médical est moins rapide. Bien que les technologies de l'information et de la communication permettent de nombreux espoirs, et que l'efficacité de la e-santé ait déjà été prouvée dans certains secteurs, quelques freins limitent son expansion dans son versant le plus médical.

Télémedecine, télésanté, télésurveillance, médecine connectée, médecine numérique... Toutes ces disciplines, que l'on trouve regroupées sous le terme « e-santé », ont été créées ou ont connu une évolution accélérée avec le développement du numérique. « *La e-santé s'accompagne de bien des promesses, dont la finalité est toujours, directement ou indirectement, une meilleure prise en charge du patient* », résume Sylvain Durrleman, conseiller scientifique au sein de l'institut thématique multi-organismes (Itmo) Santé publique d'Aviesan.

Des économies sont également espérées bien que, pour l'instant, il n'y ait que peu d'études solides évaluant l'impact économique de la e-santé à grande échelle dans la vie réelle. « *La e-santé n'est pas généralisée sur le territoire, explique Sylvain Durrleman. Il y a des projets qui l'utilisent, mais pas de globalisation ni d'intégration complète dans le système de santé et il est donc difficile d'évaluer de façon définitive les avantages socio-économiques.* »

Aide au diagnostic et à la prescription

Comment la e-santé apporte-t-elle un bénéfice au patient ? En lui permettant d'être mieux suivi, mieux conseillé, mieux pris en charge et, sans doute, à moindre coût. Il est mieux pris en charge car les nouvelles technologies permettent de faciliter les échanges entre les experts, offrant la possibilité d'utiliser à meilleur escient les compétences médicales de multiples praticiens aux

spécialités diverses, où qu'ils soient. L'objectif, en plus d'optimiser la prise en charge, est de la personnaliser pour chaque patient, chaque pathologie, et par là, réaliser des économies, tout en augmentant le confort du patient. Ce dernier n'est, par ailleurs, pas le seul à tirer profit de ces concertations : « *La télémedecine permet un transfert de compétences, résultant des échanges entre professionnels*, explique Thierry Moulin, président de la Société française de télémedecine. *Non seulement au sein d'une même catégorie, mais aussi entre différents professionnels de santé, comme entre un diabétologue et une infirmière d'éducation thérapeutique.* »

Grâce aux nouvelles technologies, il est également possible d'offrir aux médecins de meilleurs outils pour l'exercice de leur métier comme, par exemple, pour l'aide au diagnostic. Mettre au point des outils d'aide à la décision, c'est précisément l'un des axes de travail du Laboratoire d'informatique médicale et d'ingénierie des connaissances en e-santé (Limics), le seul laboratoire Inserm exclusivement dédié à la e-santé. Ainsi, Accordys (pour Agrégation de contenus et de connaissances pour raisonner à partir de cas dans la dysmor-

« Grâce aux nouvelles technologies, il est également possible d'offrir aux médecins de meilleurs outils pour l'exercice de leur métier »

23 %
des patients français atteints de maladie chronique utilisent des objets connectés grand public.

source : Baromètre santé 360 – La santé connectée, Odoxa, janvier 2015

phologie foetale), l'un des nombreux projets sous la responsabilité du Limics, vise par exemple à « *permettre aux médecins qui sont devant un cas de fœtopathologie, d'accéder à d'anciens cas similaires, classés dans une base*

de données, afin de voir comment ces cas ont été traités dans le passé », explique Jean Charlet (✎), chercheur au Limics, et qui pilote le projet en collaboration avec les équipes de l'hôpital parisien Trousseau. Mais cela exige en amont un travail important afin de réaliser une ontologie de la fœtopathologie (🔗) : « *Il s'agit de repérer, dans des textes décrivant des cas et écrits par des médecins, les concepts que ceux-ci ont utilisés, et de leur donner un contexte, c'est-à-dire, en particulier, de les inscrire dans une hiérarchie de concepts** ». Concrètement, il s'agit donc d'accompagner chaque mot important de la description de cas, de synonymes et d'un contexte. Ainsi, quand un médecin effectue une recherche de situation similaire à celle à laquelle il est exposé, elle sera fructueuse même si le mot utilisé pour la recherche n'apparaissait pas dans la description initiale du cas qui ressort dans les résultats. Une sorte de Wikipedia dédié à la médecine.

🔍 Fœtopathologie

Autopsie des fœtus pour diagnostiquer l'échec de la grossesse

 www.limics.fr

* Voir S&S n° 13, Médecine générale « À la recherche de l'e-ergonomie médicale », p. 38

📖 Y. Parès et al. *Stud Health Technol Inform.*, 2014 ; 205 : 858-62

📖 R. Tsopra et al. *Stud Health Technol Inform.*, 2014 ; 205 : 13-7

E-santé, que dit la loi ?

Parmi les différentes branches de la e-santé, seule la télémédecine jouit d'une existence légale, notamment parce que son existence est bien antérieure à l'arrivée d'Internet. En 2009, la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (dite loi HPST) définit le mot télémédecine comme « *une forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la communication* ». Le 19 octobre 2010, un décret fixe les conditions de son application et introduit ainsi les termes suivants :

téléconsultation : un médecin donne une consultation à distance à un patient.

télé-expertise : un médecin sollicite à distance l'avis d'un ou de plusieurs confrères.

télesurveillance médicale : un médecin surveille et interprète à distance les paramètres médicaux d'un patient.

téléassistance médicale : un médecin assiste à distance un autre professionnel de santé au cours de la réalisation d'un acte.

régulation médicale : les médecins du SAMU établissent par téléphone un premier diagnostic.

dangereuses, en fonction de ce qui est enregistré sur le dossier du patient. Dans les hôpitaux, ces logiciels sont intégrés aux systèmes d'information hospitaliers. Pour garantir la sécurité des patients, depuis la loi du 29 décembre 2011, les LAP, qu'ils soient prévus en ambulatoire ou en hospitalier, doivent être certifiés selon un processus établi par la Haute autorité de santé (HAS) et notamment mis au point avec le ministère de la Santé. Pour Alain Venot (☛), directeur adjoint du Limics, qui a participé à ce processus de certification, « *les LAP constituent le développe-*

ment le plus abouti en matière d'outil d'aide à la décision pour le médecin. » L'ensemble de ces outils, en plus de faciliter le travail des professionnels de santé, garantit un plus haut niveau de prise en charge, notamment en termes de sécurité, pour le patient.

☛ Jean Charlet, Alain Venot : unité 1142 Inserm/Université Paris 13 - Paris Nord - Université Pierre-et-Marie-Curie, Laboratoire d'informatique médicale et ingénierie des connaissances pour la e-santé (Limics)



© WITHINGS

● Balance connectée pour contrôler son poids

Diabète et hypertension à l'avant-garde

Le patient est aussi mieux suivi grâce aux objets connectés, aux applications mobiles ou aux plateformes en ligne puisqu'il transmet ses données physiologiques plus régulièrement, plus fréquemment et de manière plus fiable, aux praticiens. Ce qui permet finalement d'éviter complications et hospitalisations dont le coût est important. C'est ce qu'on observe pour les maladies chroniques, pour lesquelles les patients ont bénéficié des avantages de la e-santé de façon très précoce lors d'essais cliniques. En effet, la télésurveillance a amélioré le suivi quotidien qu'exigent ces pathologies.

Le diabète est un exemple tout à fait parlant. Dans certains cas, il est nécessaire de contrôler son taux de glucose, ou glycémie, plusieurs fois par jour, et de s'injecter des doses d'insuline en conséquence*. Dès les années 1970, les patients ont déjà recours aux technologies pour se soigner : c'est l'époque des premières pompes à insuline, des dispositifs automatisés de délivrance du produit. Au début des années 2000, les diabétiques commencent à transférer leurs données physiologiques à leur médecin par e-mail. Puis dès l'arrivée des smartphones, de nombreuses applications sont créées. Parfois conçus par des patients eux-mêmes, nombre de ces logiciels pour smartphones ne sont pas validés par le corps médical. D'autres, en revanche, sont élaborés par des diabétologues. C'est le cas de l'application Diabeo, issue d'un partenariat entre Sanofi, Voluntis (qui ►►

* Voir S&S n° 12, Grand Angle « Diabète : des thérapies d'avenir », p. 22-33

Tout ce travail permet donc, *in fine*, d'aider les médecins dans leur diagnostic, mais peut aussi, grâce à des systèmes similaires, offrir des outils d'aide à la décision dans le choix de traitements, pour une meilleure prise en charge du patient.

Les logiciels d'aide à la prescription (LAP) entrent dans ce cadre. Ces programmes sont incorporés aux logiciels de gestion de cabinet médical et sont utilisés par de nombreux médecins lors de la saisie d'une ordonnance ; l'objectif des LAP est de détecter les contre-indications, les allergies, les interactions médicamenteuses

Pour **67 %**
du grand public

et 81 % des
médecins, la santé
connectée est une
opportunité pour la
qualité des soins.

source : Baromètre santé
360 - La santé connectée,
Odoxa, janvier 2015

► éditée l'application) et le Centre d'étude et de recherche pour l'intensification du traitement du diabète (CERITD), une association qui a pour objet l'amélioration de la prévention et du traitement des diabètes. L'application permet au patient d'entrer les valeurs de sa glycémie sur son smartphone – après l'avoir mesurée en se piquant le bout du doigt – puis qu'elles soient transmises sur un serveur sécurisé distant auquel les médecins peuvent accéder grâce à un mot de passe. Le système a fait l'objet de plusieurs études menées par les membres du CERITD et d'équipes associées. « Le projet Télésage en cours vise à montrer que le suivi des patients qui envoient leurs données sur un serveur auquel le médecin a accès, est plus efficace sur le contrôle du diabète durant une année qu'un suivi traditionnel », explique Éric Renard (☞), diabétologue chef du département d'Endocrinologie,

diabète, nutrition au CHU de Montpellier et médecin coordonnateur du centre d'investigation clinique de Montpellier, qui participe au projet. *Sachant que ces patients ne sont vus que tous les six mois au lieu de tous les deux ou trois mois dans une prise en charge classique, la finalité de l'étude est aussi médico-économique : un objectif secondaire est de montrer que ce suivi coûte moins cher », pour in fine obtenir une prise en charge auprès de la Sécurité sociale.*

Mieux, le traitement du diabète se fera peut-être bientôt entièrement sans que le malade n'ait à s'en préoccuper : plusieurs projets sont en cours de développement. Par exemple, au Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information (Leti) du CEA, les scientifiques ont mis au point un système, appelé Diabeloop, qui permet d'automatiser toutes les étapes du contrôle du diabète. Premier élément du dispositif, un capteur qui mesure le glucose sous-cutané : « Une petite aiguille est placée sous la peau, et grâce à une réaction électrochimique, cela permet d'estimer le niveau de glucose situé entre les cellules de la peau, plus facile d'accès que celui de la circulation sanguine. Une mesure est réalisée toute les

☞ **Éric Renard** : unité 1191 Inserm/ CNRS - Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle, CIC Inserm 1411 - Université de Montpellier

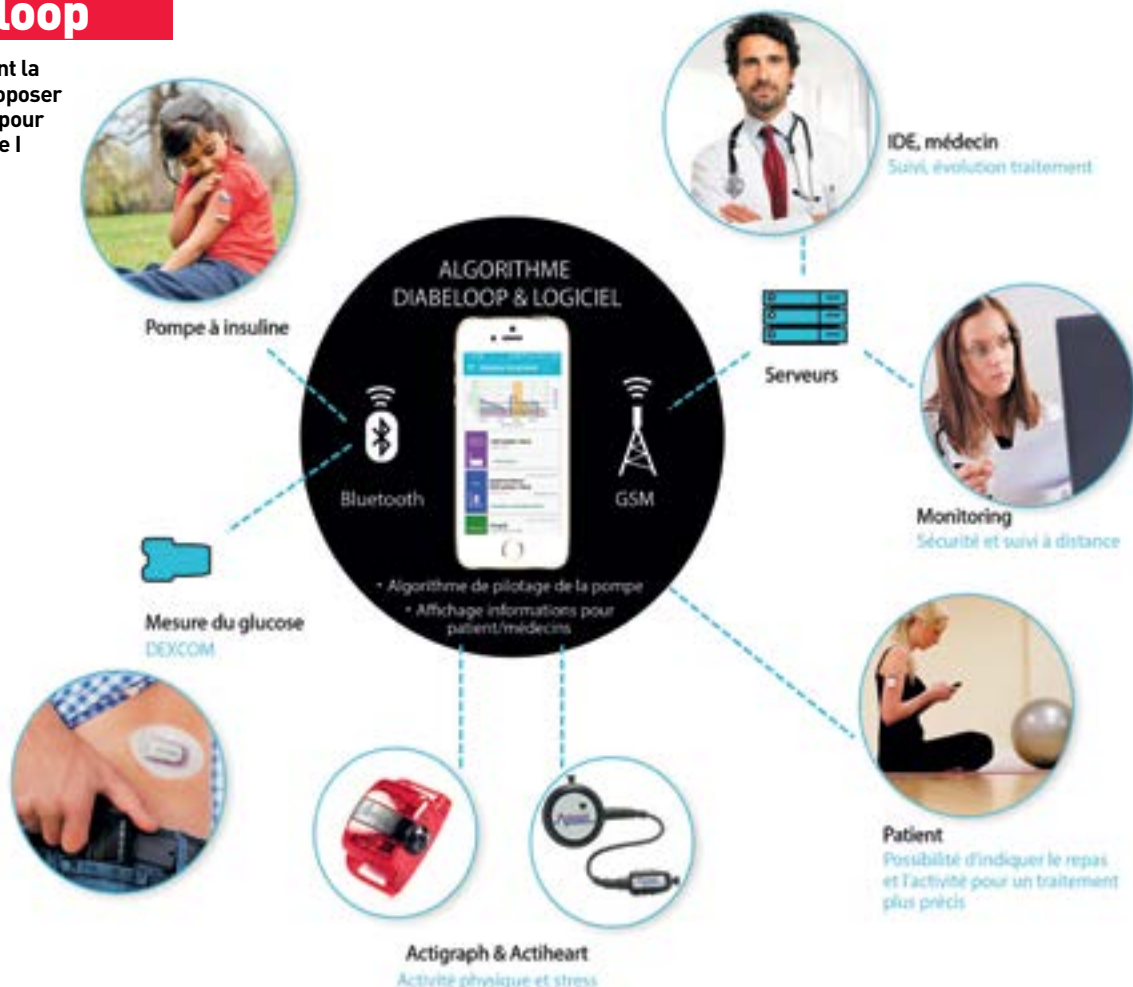
☞ MA Quémerais *et al.* *J Diabetes Sci Technol.*, novembre 2014 ; 8 (6) : 1177-84

50 % des personnes possédant un objet connecté l'utilisent pour surveiller ou améliorer un élément de santé, 26 % pour s'encourager dans un effort, 22 % pour mieux se connaître.

source : Les objets connectés, au centre d'un nouvel écosystème de santé ? Ifop-BNP Paribas, décembre 2013

Diabeloop

Diabeloop, ou comment la e-santé permet de proposer un pancréas artificiel pour les diabétiques de type I



© DEXCOM
 © ACTIGRAPH
 © CAMNTECH LTD.
 © CELLNOVO
 © FOTOLIA
 © CELLNOVO

En 2014, **61 %** des médecins utilisent des applications médicales sur leur smartphone (contre 53 % en 2012).

source : 1^{er} et 3^e Baromètre Vidal - CNOM

niveau de glucose sous-cutané et non sanguin, deux valeurs liées mais qui évoluent différemment dans le temps. En outre, c'est la seconde qui détermine la dose d'insuline à injecter, mais seule la première peut être mesurée avec un capteur implantable à longue durée. Puis, et c'est la nouveauté de Diabeloop, l'application calcule directement cette dose d'insuline, en fonction donc de la glycémie estimée et de l'historique médical de la personne. Les autres systèmes dits en boucle ouverte laissent d'ordinaire cette tâche aux patients. Enfin, la pompe à insuline, portée sur le corps, délivre la dose prescrite. « C'est un pancréas artificiel, résume Pierre Jallon. Le système optimise le traitement du patient, de manière automatisée et passive pour lui. » Des essais concluants ont eu lieu à l'hôpital, mais d'autres devront être réalisés en ambulatoire, et finalement chez le patient, avant la commercialisation. D'autres

« Le système optimise le traitement du patient, de manière automatisée et passive pour lui »

projets, européens ou internationaux, en sont déjà au stade des essais en dehors de l'hôpital : les patients sont en autonomie pendant plusieurs mois. Autre maladie chronique, l'hypertension est également l'une des maladies avant-gardistes quant à la télésurveillance. Ainsi, l'équipe de l'unité Hypertension artérielle, à l'hôpital européen Georges-Pompidou, et notamment les deux médecins Guillaume Bobrie et Nicolas Postel-Vinay, a développé, en partenariat avec la société Thot-e-santé, un algorithme d'interprétation des données d'hypertension. De ce partenariat est née la plateforme en ligne Hy-result, sur laquelle les patients, en respectant un protocole de mesure précis, peuvent entrer leur données mesurées avec un tensiomètre. Ce service est par ailleurs disponible via une application smartphone, en utilisant le tensiomètre connecté du fabricant français Withings. Une étude comparative menée par ces chercheurs a récemment montré que l'algorithme était fiable puisque les diagnostics qu'il fournit sont équivalents à ceux délivrés par des praticiens en se fondant sur les mêmes données, dans 95 % des cas. Les 5 % de différence sont d'ailleurs dus à des erreurs du côté des praticiens, principalement humaines (erreur lors de

cinq minutes », explique Pierre Jallon (☛), responsable du Laboratoire électronique et système pour la santé, au sein du Leti. Les données sont ensuite transmises à un smartphone qui, grâce à un algorithme, les analyse ; notamment il doit prendre en compte que la valeur mesurée est le

niveau de glucose sous-cutané et non sanguin, deux valeurs liées mais qui évoluent différemment dans le temps. En outre, c'est la seconde qui détermine la dose d'insuline à injecter, mais seule la première peut être mesurée avec un capteur implantable à longue durée. Puis, et c'est la nouveauté de Diabeloop, l'application calcule directement cette dose d'insuline, en fonction donc de la glycémie estimée et de l'historique médical de la personne. Les autres systèmes dits en boucle ouverte laissent d'ordinaire cette tâche aux patients. Enfin, la pompe à insuline, portée sur le corps, délivre la dose prescrite. « C'est un pancréas artificiel, résume Pierre Jallon. Le système optimise le traitement du patient, de manière automatisée et passive pour lui. » Des essais concluants ont eu lieu à l'hôpital, mais d'autres devront être réalisés en ambulatoire, et finalement chez le patient, avant la commercialisation. D'autres

La télésurveillance, côté patient

« C'est beaucoup plus rassurant pour moi et pour mon entourage. » Voici comment Aurélien, parisien de 36 ans et hypertendu depuis 2004, perçoit la nouvelle méthode de suivi de sa maladie. Pris en charge par Nicolas Postel-Vinay à l'hôpital européen Georges-Pompidou, il s'est vu proposer d'intégrer un programme d'automesure il y a trois ans. Depuis, il prend lui-même sa tension avant ses consultations, qui ont lieu tous les six mois. « La semaine qui précède le rendez-vous, je dois faire des mesures à trois reprises le matin et le soir, avec un tensiomètre électronique. Puis j'entre les valeurs sur le site www.automesure.com et j'envoie le compte rendu généré automatiquement par e-mail au médecin. » Par ailleurs, puisqu'il dispose ainsi du tensiomètre à demeure, Aurélien s'en sert parfois en dehors des recommandations : « Je prends parfois ma tension pendant des périodes où je me sens stressé : les jours qui ont suivi les attentats du 13 novembre à Paris, par exemple, cela m'a permis de vérifier si j'étais hypertendu et de me rassurer. »



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

● Aurélien D., hypertendu, participe à un programme d'automesure.

l'entrée des données, non prise en compte de « l'effet blouse blanche », c'est-à-dire le stress provoqué par la présence du médecin, etc.).

 www.leti.cea.fr

 www.hy-result.com

La domomédecine ou le patient autonome

Si l'utilisation des objets connectés est déjà presque une routine pour certaines maladies chroniques, des études, en cours, évaluent l'intérêt de ces objets pour concevoir un système de soin multipathologies et multifacteurs, centré sur le patient. C'est le cas du projet PiCADO (Pilote pour le changement d'ampleur de la domomédecine), qui déploie ces objets connectés et les services associés pour la prise en charge des patients. Une première étude clinique porte sur les patients atteints de cancer digestif ou pulmonaire. Une seconde concernant les patients atteints de troubles cognitifs avec perte d'autonomie (comme la maladie d'Alzheimer) est en préparation. PiCADO, qui bénéficie d'un financement du ►►

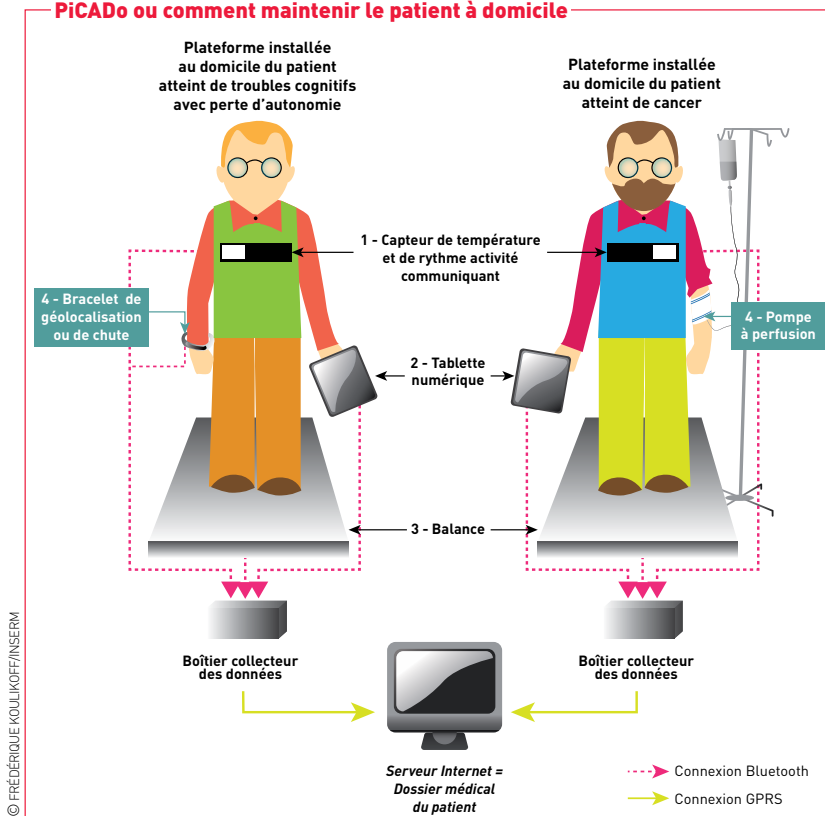
☛ Pierre Jallon : Leti CEA, Laboratoire électronique et système pour la santé

▣ J. Kroppf et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, décembre 2015 : 3 (12) : 939-47

▣ H. Thabit et al. *The New England Journal of Medicine*, novembre 2015 : 373 : 2129-40

▣ N. Postel-Vinay et al. *Blood Pressure Monitoring*, 4 novembre 2015 (en ligne) doi : 10.1097/MBP.0000000000000162

PiCADO ou comment maintenir le patient à domicile



© FRÉDÉRIQUE KOULIKOFF/INSERM

Rythme circadien

Cycle biologique d'une durée de 24 heures, tel que le rythme de veille-sommeil

* Voir S&S n° 4, Médecine de demain « Cancer, un traitement en temps et en heure », p. 13

Francis Lévi : unité 935 Inserm - Université Paris-Sud 11, Modèles de cellules souches malignes et thérapeutiques

V.P. Roche et al. *Chronobiol Int.*, avril 2014 ; 31 (3) : 409-20

X.M. Li et al. *Cancer Research*, décembre 2013 ; 73 (24) : 7176-88

►► Fonds unique interministériel et dont l'Inserm est partenaire, fournit la première preuve de concept de la domomédecine, ensemble coordonné des actes, méthodes, technologies et services, qui visent à maintenir un patient atteint d'affections chroniques autonome et responsable de sa santé dans son environnement (du latin *domus*, la maison). Le projet s'appuie sur l'initiative de l'Académie des technologies qui conduit des travaux relatifs à l'interaction des technologies avec la société. L'idée est d'équiper les patients de divers objets connectés afin de suivre leurs paramètres physiologiques au cours du temps : un capteur multiparamètres, porté au niveau du thorax, mesure et télétransmet la température corporelle, la position et l'activité, une balance connectée renseigne le poids quotidiennement tandis qu'une tablette recueille et télétransmet les réponses du patient à un questionnaire de symptômes et de qualité de vie. Pour les patients souffrant de troubles cognitifs, un bracelet fournit des informations de géolocalisation ou sur d'éventuelles chutes, etc.

« L'objectif de ce projet est d'anticiper les altérations de l'état de santé, afin de minimiser les hospitalisations imprévues », explique Francis Lévi (☛), directeur de recherche émérite au CNRS, dans l'équipe Chronothérapie

des cancers, professeur de biomédecine et de cancérologie à l'université de Warwick (Royaume-Uni) et à l'initiative du concept de domomédecine et du projet PiCADO. Les données sont stockées sur un serveur sécurisé auquel plusieurs professionnels de santé peuvent accéder afin de contrôler l'évolution des paramètres recueillis et les interventions réalisées. Ainsi, par exemple, si la température corporelle atteint une valeur critique, le corps médical – en l'occurrence une infirmière ou le médecin de garde – est immédiatement alerté et prend en charge la personne. L'étude clinique, dont le promoteur est l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, devrait commencer début 2016 sur 60 patients, suivis chacun pendant 2 à 4 mois. Mais Francis Lévi veut aller encore plus loin. Car ces mesures physiologiques ont aussi pour but de savoir à quel moment il convient de délivrer les médicaments de chimiothérapie chez un patient précis. Le médecin-chercheur est en effet le fondateur de la chrono-chimiothérapie*, méthode permettant d'accroître l'efficacité des médicaments en les administrant à certains moments du rythme circadien (☞), qui diffère d'une personne à l'autre. Les rythmes physiologiques mesurés devraient donc permettre de connaître le moment optimum pour l'administration des médicaments « et ainsi introduire de l'intelligence dans le système d'administration », s'enthousiasme-t-il. Pour cela, Francis Lévi travaille avec ses collègues mathématiciens à la mise au point « d'algorithmes permettant cette administration chronoprogrammée personnalisée ». Dans 5 à 10 ans, espère-t-il, les patients pourront ainsi être traités de façon optimale en fonction de leurs propres rythmes biologiques et en toute autonomie.

Rapprocher... à distance

Dans la mesure du possible, la e-santé doit être un moyen pour le patient de continuer à vivre normalement, chez lui, tout en étant surveillé médicalement, comme les exemples précédents l'illustrent. À tout le moins, l'un des enjeux de la e-santé est de lutter contre les déserts médicaux, de rapprocher virtuellement patients et professionnels de santé, en offrant la possibilité au patient d'accéder aux conseils d'un médecin, où qu'il se trouve. C'est ce que permet la téléconsultation, et c'est dans ce but qu'a été créée la Consult-Station. Conçue par la société H4D, il s'agit d'une petite cabine de visite médicale virtuelle. Elle accueille un patient qui bénéficie d'une consultation en visioconférence et dispose d'un ensemble d'équipements pour effectuer différents tests médicaux de routine : prise de la tension, écoute des poumons, examen des oreilles, pesée, mesure de la taille, électrocardiogramme, examen cutané, etc. D'abord installées dans des maisons de retraites en 2013, les Consult-Stations ont commencé à fleurir dans des petits villages où l'offre de soin est plutôt pauvre, ou dans certaines zones coupées du monde comme des plateformes pétrolières.

Les données physiologiques du patient qui utilisent la cabine sont enregistrées sur un site sécurisé

En 2017, **1 utilisateur de smartphone sur 2** aura installé au moins une application dédiée au bien-être ou à la santé

source : *Mobile Health Market Report 2013-2017* par Research2Guidance, mars 2013

(jemesurveillance.com) que le médecin peut consulter. Seul problème, et de taille, la consultation est entièrement à la charge du patient puisque l'Assurance maladie ne rembourse pas (encore) les actes de téléconsultation. Autre révolution dans ce domaine : la mise en place par l'assureur AXA, depuis juin 2015, d'un service de téléconsultation à destination de ses clients. Dans ce cas, le patient reste chez lui et discute en visioconférence avec un médecin qui se trouve au siège de l'assureur et qui a notamment la possibilité de délivrer des ordonnances, envoyées au patient par e-mail. L'arrivée d'un assureur sur le marché de la téléconsultation pourrait faire accélérer le processus de prise en charge par l'Assurance maladie.

La e-santé au service de la recherche

La recherche bénéficie aussi de cette nouvelle pratique de la médecine. L'émergence des objets connectés et des applications smartphones est, en effet, une opportunité pour obtenir des données de façon moins invasive ou chronophage que des questionnaires papiers, par exemple. Une équipe de l'Institut Gustave-Roussy, à Villejuif, teste ces nouveaux moyens de collecte de

données, avec sa cohorte nommée E4N. Encore en cours de recrutement, cette cohorte tire son nom de l'étude initiale dont elle découle, intitulée Étude épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale (E3N). E4N vise à prolonger la précédente étude en suivant les membres de la famille des femmes E3N. À terme, la nouvelle cohorte devrait ainsi être constituée de dizaines de milliers de personnes sur trois générations. L'objectif est d'étudier la santé en relation avec l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille.

« L'un des enjeux de la e-santé est de lutter contre les déserts médicaux, de rapprocher virtuellement patients et professionnels de santé »,

benefices de l'utilisation de plateforme en ligne, des SMS et d'objets connectés – des traqueurs d'activités conçus par la société Withings afin d'évaluer le nombre de pas parcourus, le nombre de calories dépensées ainsi que la qualité et la quantité de sommeil – pour récolter des données : « Pour se faire une idée, il faut savoir qu'un questionnaire de quatre pages envoyé à 100 000 personnes nécessite environ deux à trois ans de traitement, avant d'être disponible pour les chercheurs ». Par ailleurs, les avantages sont aussi pécuniaires puisqu'on économise l'impression, l'envoi et la numérisation des questionnaires. Enfin, dernier avantage, et pas des moindres, les objets connectés fournissent des données mesurées et objectives, et non déclaratives – et donc subjectives – comme c'est le cas des questionnaires, limitant ainsi les biais. Les premiers résultats de l'étude de faisabilité sont attendus pour le milieu de l'année 2016. En marge de ces travaux, l'équipe scientifique en charge de l'étude E4N organisera, en octobre 2016, la deuxième édition d'un congrès international sur l'utilisation d'outils connectés dans le cadre de la recherche, preuve que les chercheurs portent un intérêt grandissant à ces objets.

Les données peuvent même être collectées de façon ludique. C'est ainsi que des chercheurs de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) ont développé BRAiN^{US}, en collaboration avec la start-up AdScientiam. C'est une plateforme comprenant une dizaine de petits jeux, assimilée à un *serious game*. Les données récoltées vont aider les chercheurs à mieux comprendre les mécanismes de notre cerveau lors de la prise de décision. L'application, disponible sur les différents magasins (AppStore, Google Play, etc.) depuis ▶▶

Environ

100 000 applications

« bien-être » [60 %] ou « santé » [40 %] en 2015

source : La m-santé : le nouvel Eldorado des stores, Heliceum 2015.

 <http://e4n.fr>

La Consult-Station pour lutter contre les déserts médicaux



© H4D

► Guy Fagherazzi : unité 1018 Inserm/ Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines – Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

► F. Clavel-Chapelon et al. *Int J Epidemiol.*, juin 2015 ; 44 (3) : 801-9

Pour **78 %**
du grand public et
 91 % des médecins,
 la santé connectée
 est une opportunité
 pour améliorer la
 prévention

source : Baromètre santé
 360 - La santé connectée,
 Odoxa, janvier 2015

Contrôle inhibitif

Capacité à ignorer une distraction ou une réponse attendue (voir S&S n° 4, « Cerveau, les secrets de l'apprentissage », Test p. 32-33)

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

◀ Marie-Christine Jaulent : unité 1142 Inserm/Université Paris 13-Paris Nord - Université Pierre-et-Marie-Curie, Limics

▶ janvier 2015, a été téléchargée environ 30 000 fois. « Nous sommes en train d'analyser les données, explique Jean Daunizeau (☛), directeur d'équipe au sein de l'ICM. Il apparaît que certaines des "fonctions exécutives" essentielles (mémoire de travail, contrôle inhibitif (☛)) se développent avec l'âge (jusqu'à environ 20 ans), sont stables à l'âge adulte (de 20 à 40 ans), et se dégradent avec le vieillissement (après 40 ans). » Fort de ce succès, les scientifiques prévoient de lancer, fin 2016, une deuxième version de l'application, avec de nouveaux jeux, centrés sur la motivation.

Les données, au cœur de la e-santé

Les données sont au cœur de cette révolution scientifique et médicale. Échanges entre deux appareils, entre un patient et un médecin, entre deux médecins, etc. Il s'agit donc d'une thématique qui doit être prise à bras le corps, au risque que tous les espoirs placés dans la e-santé ne soient réduits à néant. La capacité à échanger des informations représente un atout pour le système de santé : les données médicales peuvent être transmises d'un praticien à un autre, en libéral ou en hôpital, de façon sécurisée. Un médecin prenant un dossier en cours a donc accès à l'historique du patient, et n'a pas besoin de reproduire les examens, analyses ou autre acte médical onéreux et chronophage, fluidifiant ainsi l'ensemble du système de santé.

Mais pour que cela fonctionne, il faut d'abord s'assurer que les données récoltées vont être utilisables. C'est la question de l'interopérabilité des données. « On imagine souvent pouvoir facilement traiter des données à partir du moment où elles sont collectées, explique Marie-Christine Jaulent (☛), directrice du Limics. Mais elles le sont souvent dans des formats illisibles, sauf pour l'appareil qui les a produites. » Un peu à l'image d'un document Microsoft Word qui serait illisible avec OpenOffice. « Ces données ne sont donc pas partageables, poursuit Marie-Christine Jaulent. Finalement, on crée des "cimetières de données". Les enjeux sont donc, d'une part, de créer des entrepôts de données capables de supporter la collecte d'informations provenant de sources diverses et, d'autre part, de mettre en place une sémantique, à savoir être capable d'annoter, de décrire ces données avec des connaissances, des ressources sémantiques qui leur donnent du sens, pour qu'elles puissent être réutilisées dans une situation particulière. C'est le cœur de métier de notre laboratoire. »

En France, c'est l'Agence des systèmes d'information partagés pour la santé (Asip Santé) qui est chargée de mettre en œuvre cette interopérabilité des systèmes, en mettant au point un langage commun pour que les logiciels de santé et les applications connectées soient compatibles. Et ses travaux ont conduit à la publication, en 2009, d'un Cadre interopérabilité des systèmes d'information de santé (CI-SIS), « aligné sur les standards européens, et qui définit l'ensemble des règles d'interopérabilité », précise Pascale Sauvage, directrice de la stratégie de l'Asip.

Protection de données de santé

La gestion des données pose aussi un autre problème : celui de leur sécurisation. Portant sur la santé, elles sont dites sensibles au regard de la loi et donc soumises à une protection plus particulière, afin d'éviter qu'elles ne tombent dans de mauvaises mains. En France, c'est la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) qui y veille, en s'assurant de l'application de la loi Informatique et Libertés de 1978, et plus particulièrement de l'article 34 qui porte sur la sécurité et la confidentialité des données personnelles.

Dans une étude menée en mai 2014 avec des homologues étrangers, celle-ci a constaté que l'information sur l'utilisation faite des données personnelles par les éditeurs d'objets connectés et applications santé était insuffisante : « Soit l'information sur l'utilisation des données personnelles n'existait pas, soit elle n'était pas lisible », résume Délia Rahal-Lofksög, responsable du service santé à la Cnil.

Par ailleurs, la loi Informatique et Libertés impose que la sécurité porte « sur le fait que des tiers ne puissent pas accéder aux données, mais aussi sur l'intégrité des données », énonce Délia Rahal-Lofksög. Concernant ce deuxième niveau, il s'agit pour un éditeur de s'assurer qu'en cas de bug, piratage ou autre problème technique, les informations médicales délivrées ne seront pas erro-

(Se) soigner en s'amusant, l'objectif des serious games



© GROUPE GENIOUS

Applications, jeux de console, animations... l'objectif des *serious games* est d'apprendre ou de se soigner en s'amusant. Dans ce domaine, l'entreprise Genious est fortement impliquée. Elle a, par exemple, développé le jeu *Voracy Fish*, en partenariat avec l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, dont l'Inserm est partenaire. Conçu

Après un AVC, le jeu Voracy Fish aide à la rééducation des bras.

pour les personnes qui ont subi un AVC, *Voracy Fish* aide à la rééducation de leurs membres supérieurs. Le patient doit guider un poisson à l'aide de mouvement de son bras, en évitant les ennemis et en se nourrissant d'autres poissons. La validation clinique de ce jeu est encore en cours. D'autres *serious games* sont destinés au personnel médical, comme *Ehpad Panic*, qui familiarise le personnel des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) à des situations de crise pour qu'il apprenne à réagir ou encore au grand public, comme *Born to be alive*, qui répond aux questions que se posent les futurs parents au sujet de l'accouchement. Selon l'Institut de l'audiovisuel et des télécommunications en Europe (Idate), le marché des *serious games* a généré 70 millions d'euros en 2014, et devrait atteindre 125 millions d'euros en 2018.

nées (diagnostic d'hyperglycémie au lieu d'hypoglycémie, par exemple). Par ailleurs, un règlement européen sur la protection des données, qui devrait être adopté début 2016, prévoit que des analyses de risque spécialement sur la vie privée soient mises en place par les responsables de fichiers afin d'évaluer, par exemple, les conséquences d'un piratage de données.

Fiables, lisibles, sécurisées, les données sont alors disponibles pour les travaux des chercheurs. Mais pour les utiliser, ces derniers doivent déposer un dossier auprès de la Cnil, montrant que le projet de recherche respecte notamment cinq grands principes* : la finalité de la collecte de données, la pertinence des données par rapport à la finalité, le droit à l'oubli, le respect des droits des personnes et la sécurisation des données. La Cnil autorise en moyenne 700 projets de recherche par an, parmi lesquels figurent des projets impliquant des objets connectés.

E-santé, les derniers obstacles

La question de la sécurisation des données dévoile d'ailleurs un autre défi auquel la e-santé doit répondre : celui de son acceptabilité par les patients.

En effet, un Français sur deux considère que la santé connectée est une menace pour le secret médical (Baromètre santé 360, Odoxa, janvier 2015). Une peur qui se reflète aussi dans le nombre de dossier médicaux partagés (DMP) qui ont été créés pour l'heure : en décembre 2015, on en comptabilisait environ 570 000 alors que la société chargée de leur hébergement en avait prévu 5 millions pour fin 2013, et bien que

la demande puisse simplement être réalisée par le patient auprès de son médecin. Mais, petit à petit, certaines garanties sont mises en place afin de rassurer le patient et pour qu'il ait davantage de pouvoir sur ses propres données. Ainsi, le droit de portabilité sera intégré à la réglementation européenne sur la protection des données qui sera prochainement adoptée : il s'agit de la possibilité pour un utilisateur d'application ou d'objet connecté de récupérer l'ensemble de ses données dans un format permettant de les « injecter » ailleurs, notamment chez un concurrent offrant plus de garanties concernant la protection de la vie privée. Par ailleurs le DMP, conçu pour faciliter la prise en charge, est également un outil à destination du patient car celui-ci peut le consulter à tout moment, grâce à ses identifiants sur le site www.dmp.gouv.fr. En outre, il en a le contrôle : il décide des informations qui y figurent et de qui peut y avoir accès. Rassurer les patients ne supprimera pas tous les obstacles, car la e-santé ne fait pas non plus l'unanimité chez les médecins. Ainsi, certains d'entre eux travaillent encore « à l'ancienne » et pour différentes raisons expriment une certaine réticence à l'égard de ces nouvelles technologies. Ils peuvent représenter un frein à la généralisation de la e-santé. Pour que celle-ci soit acceptée par les médecins, et *a fortiori* par cette frange plus réfractaire, « il faut que l'incitation soit médicale

« C'est à la demande et sous la pression des malades eux-mêmes que les mentalités et pratiques médicales pourront changer »,

et scientifique, et que le bénéfice pour le patient et pour le système de santé soit réellement démontré, selon Sylvain Durrleman. C'est aussi à la demande et sous la pression des malades eux-mêmes que les mentalités et pratiques médicales pourront changer ». Quant aux médecins libéraux, payés sur la base des consultations, la télésurveillance pourrait entraîner une surcharge de travail non rémunérée. Thierry Moulin, président de la Société française de télé-médecine, reconnaît toutefois que « certaines décisions ont permis de débloquer la situation, au moins sur le versant libéral », comme l'article 36 de la loi de financement de la Sécurité sociale 2014 qui autorise, dans le cadre d'expérimentations portant sur le déploiement de la télémé-

decine, le remboursement des actes de télé-médecine concernant les patients souffrant de plaies chroniques, dans certaines régions pilotes et pour une durée test de quatre ans. « Il faudrait que tous les actes de télé-suivi soient comptabilisables, mais la Sécurité sociale craint l'inflation, indique Éric Renard, qui est confronté à ces problèmes avec le suivi du diabète. Donc il faut envisager d'autres moyens de rémunération ; le modèle économique de la santé doit être modifié. Finalement, cette question est peut-être davantage un frein que ne l'est la nécessité de la preuve scientifique. »

Ainsi, des avancées significatives ont été réalisées aussi bien du côté des données (leur échange, leur sécurisation, etc.) que dans la médecine connectée. Et pourtant la e-santé peine encore à s'imposer, notamment en libéral. Car le défi n'est pas tant technologique, ou informatique : il est surtout social et économique. Tant que la e-santé, et notamment la télé-médecine, ne sera pas accompagnée d'une stratégie économique qui séduise suffisamment l'Assurance maladie pour qu'elle ouvre la porte à des remboursements et qui soit acceptée par les patients et surtout les professionnels de santé, elle ne pourra pas s'imposer dans le quotidien. C'est en bonne voie, puisque certains actes de télé-médecine commencent à être remboursés, mais le chemin est encore long. ■



© BOISSONNET/BSIP

Le DMP : dossier médical partagé entre un patient et ses différents médecins

75 milliards
d'objets connectés à l'horizon 2020

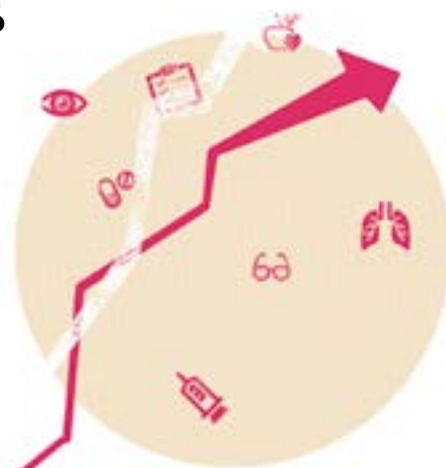
source : Morgan Stanley, 2013

* Voir le « Guide Professionnels de santé » rédigé par la Cnil disponible sur : <http://www.cnil.fr>



La performance à bout de souffle ?

Depuis 2009, l'Assurance maladie a mis en place le paiement à la performance des médecins. Objectif initial : répondre aux limites et dérives du paiement à l'acte, et optimiser les soins. Sept ans plus tard, ce nouveau système de rémunération ne semble pas être la panacée tant espérée.



© PRIM&PRIMO

Le paiement à l'acte est historiquement la seule rémunération des médecins libéraux en France. Ailleurs, d'autres modèles existent comme le paiement par capitation (forfait par patient suivi) ou le salariat. Mais chacun d'eux, lorsqu'il est exclusif, présente des limites. Celle du paiement à l'acte, auquel la plupart des médecins libéraux sont attachés, est connue : si un praticien souhaite augmenter ses revenus, il peut multiplier le nombre de ses consultations, en en diminuant la durée. Avec un risque réel de voir la qualité des soins en pâtir.

Aux yeux de l'Assurance maladie, mixer différents modes de rémunération permet de réduire ces dérives. Dès 2009, elle a ainsi introduit un paiement à la performance : un contrat d'amélioration des pratiques

individuelles (CAPI) pour les médecins traitants volontaires, inspiré d'un modèle précurseur britannique. Celui-ci propose une rémunération complémentaire des honoraires fixée selon le résultat de seize indicateurs de qualité prédéfinis. Fort de son succès, en 2011, ce premier dispositif est adapté et élargi. Le CAPI change de nom pour : rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP). Désormais fondée sur 29 indicateurs – 5 indicateurs pour l'organisation du cabinet (informatisation, synthèse médicale annuelle...) et 24 pour appréhender la qualité des pratiques (suivi de pathologies chroniques, prévention, dépistage, vaccination, efficacité...) – elle concerne tous les médecins généralistes, et quelques autres spécialistes, sauf refus exprès de leur part. Objectif poursuivi par l'Assurance maladie : améliorer la qualité et l'efficacité des soins. Reste à en démontrer les vertus. Or, selon plusieurs études, la rémunération à la performance draine aussi son lot de limites et de risques de dérives.

Comment mesurer la qualité des soins...

En premier lieu, peut-on mesurer réellement la qualité des soins de façon exhaustive par la mesure de simples indicateurs ? Pour les chercheurs qui ont travaillé sur la question, la pratique médicale ne peut pas être seulement évaluée à travers une trentaine d'items, *a fortiori*

lorsqu'ils ont été choisis sans concertation avec le corps médical. « Des indicateurs relatifs à la prescription de certains médicaments sont évalués par l'Assurance maladie selon les données de remboursement du patient, mais rien ne dit que c'est bien le médecin traitant qui l'a prescrit, souligne Olivier Saint-Lary (✉), généraliste et chercheur au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP). D'autres items concernent le suivi des maladies chroniques et dépendent de ce que les médecins déclarent à l'Assurance maladie. À l'inverse, l'écoute et l'empathie, paramètres importants de la relation soignant-soigné, ne sont pas pris en compte dans ces indicateurs. »

De son côté, Carine Franc (✉), économiste de la santé, également chercheuse au CESP constate : « Si les indicateurs de pratiques médicales restent globalement en deçà des objectifs, ils sont toutefois encourageants entre 2012 et 2014 sauf pour les indicateurs propres à la prévention, comme le dépistage des cancers ou la vaccination pour lesquels les résultats sont, non seulement, les plus mauvais mais se dégradent. Une étude que nous conduisons actuellement auprès des généralistes montre que, selon eux, d'autres outils pourraient s'avérer plus pertinents que la rémunération additionnelle pour favoriser l'offre de dépistage des cancers, comme le dossier médical partagé », qui permettrait à tous les professionnels de santé de consulter l'historique des actes et soins de chaque patient. Le tout serait donc largement optimisable. « L'Assurance maladie a d'ailleurs exprimé le souhait de faire évoluer la liste de ces indicateurs en concertation avec les médecins », ajoute Olivier Saint-Lary.

... et évaluer la rémunération ?

Autre limite, le calcul du montant de la rémunération qui récompense l'atteinte des objectifs, mais aussi la progression de chacun des indicateurs d'une année sur l'autre. En pratique, elle est extrêmement variable puisqu'elle oscille entre 0 et 14 000 euros, d'après une étude conduite auprès de généralistes franciliens. Nicolas Da Silva (✉), économiste et post-doctorant du laboratoire EconomiX à Nanterre, son auteur, a consacré ses travaux de thèse à décrire la façon dont différents facteurs pouvaient influencer le montant final de cette prime. « L'analyse de la formule retenue par l'Assurance maladie montre tout d'abord que la taille de la patientèle joue un rôle majeur : à résultats ROSP constants, ceux qui avaient moins de 800 personnes dans leur patientèle médecin traitant (♀) gagnaient significativement moins que les autres. » Dans un second volet de cette même étude, le chercheur a étudié les résultats ROSP selon le profil des médecins. « Ceux dont les honoraires de consultation par patient sont les plus élevés ont de moins bons résultats ROSP que les autres, alors qu'on aurait pu penser que ces honoraires soient corrélés à une meilleure qualité des

soins. » Côté patientèle, son analyse a mis en évidence que les généralistes ayant le plus de patients chroniques en affection longue durée et ceux qui avaient le moins de bénéficiaires d'une couverture médicale universelle avaient de meilleurs résultats ROSP que les autres. « Il s'agit de corrélation, pas de liens de causalité, nuance le chercheur. Mais cela illustre le fait que tout ne dépend pas du médecin : le libre arbitre du patient, sa préoccupation pour sa santé, la communication faite autour de certaines questions de santé publique pèsent dans la balance. Or, tous ces paramètres, indépendants de sa propre volonté, impactent le montant de sa prime. » Ce qui peut réduire à terme sa motivation à faire évoluer certains indicateurs, voire provoquer un risque de dérive.

“ Le libre arbitre du patient, sa préoccupation pour sa santé, la communication faite autour de certaines questions de santé publique pèsent dans la balance »,

Avec son équipe, Olivier Saint-Lary a interrogé plus de 1 000 praticiens sur leur perception du paiement à la performance et de son impact sur leurs pratiques. « Beaucoup ont souligné que si son montant atteignait 30 % des revenus, comme au Royaume-Uni, le risque était de voir certains médecins choisir leur patientèle afin de mieux atteindre les objectifs ou d'exclure ceux qui ne suivraient pas leurs recommandations. D'autres évoquent un risque de

dirigisme de la part des médecins, vis-à-vis de leurs patients, réduisant sa latitude à choisir l'option thérapeutique qu'il préfère. » Une crainte également exprimée par ces derniers dans une autre enquête : « Ils se disent aussi surpris, voire choqués, par l'idée de performance dans le domaine de la santé », précise le chercheur. Dans cette étude conduite en 2013, les patients déclaraient, par ailleurs, ne pas avoir remarqué de différence dans la pratique de leurs médecins depuis l'instauration de la ROSP. « À l'époque du CAPI, nous avons pu comparer la durée de consultation des médecins ayant ou non adhéré et nous avons montré qu'il n'y avait pas de différence entre eux. »

Mais qu'on s'en félicite ou qu'on le regrette, l'introduction du paiement à la performance a été un acte fort dans la modification des relations qu'entretiennent l'Assurance maladie et les médecins libéraux. Et Carine Franc s'en réjouit : « Bon gré mal gré, et même si le climat est particulièrement difficile aujourd'hui avec la généralisation du tiers payant, la nature des relations a changé : la transmission d'informations entre médecins et Assurance maladie n'est plus un sujet tabou et tous ont des incitations à améliorer la qualité de ces informations ». Reste que, comme l'indique Nicolas Da Silva, « le paiement à la performance n'arrive pas à démontrer son efficacité sur la qualité des soins ». Le Royaume-Uni, précurseur en la matière, est d'ailleurs en train de modifier son modèle. La révision des indicateurs de la ROSP, envisagée par l'Assurance maladie, ne suffira donc peut-être pas à en éliminer les limites. ■

Caroline Guigot

♀ Patientèle médecin traitant

Ensemble des patients d'un praticien qui l'ont déclaré médecin traitant

- ✉ Olivier Saint-Lary, Carine Franc : unité 1018 Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – Université Paris-Sud 11
- ✉ Nicolas Da Silva : UMR 7235 EconomiX CNRS – Université Paris Ouest Nanterre la Défense
- ▣ N. Da Silva et al. *Journal de gestion et d'économie médicales*. Sous presse
- ▣ F. Laurent et al. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, avril 2015, 63 (2) : 67-76
- ▣ O. Saint-Lary et al. *Journal of Medical Ethics*, août 2012, 38 (8) : 485-91
- ▣ O. Saint-Lary et al. *British Journal of General Practice*, août 2015, 65 (637) : e552-9
- ▣ O. Saint-Lary et al. *Health Policy*, avril 2015, 119 (4) : 417-26

Statut social Attention à l'erreur de diagnostic

Si un praticien connaît mal le statut socio-économique d'un patient, il risque de l'orienter vers un traitement inadapté à ses moyens financiers. Virginie Ringa (☞) et ses collègues ont demandé à des médecins généralistes d'estimer la situation socio-économique de 70 de leurs patients tirés au sort, puis ont comparé ces réponses à celles des patients. Verdict : le statut social de ces derniers était souvent surestimé. Premiers de la classe dans cette estimation : les praticiens de sexe féminin, ceux dont les consultations durent plus longtemps, ainsi que ceux qui ont des dossiers « papier » et ceux qui suivent des formations. L'équipe de recherche suggère que des travaux soient

☞ **Virginie Ringa** : unité 1018 Inserm/Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

☞ **L. Casanova et al.** *Family Practice*, décembre 2015 ; 32 (6) : 652-8

menés sur les méthodes qui pourraient aider les médecins à acquérir cette connaissance du malade.
F. M.

Fièvre de l'enfant

Des pratiques professionnelles à améliorer

Il y a deux ans, Nathalie Bertille (☞) et son équipe parisienne montraient que les parents n'appliquaient que partiellement les recommandations des autorités de santé pour gérer la fièvre de leur enfant. Cette fois-ci, ils se sont penchés sur les pratiques des professionnels des soins de santé primaire, c'est-à-dire médecins généralistes, pédiatres, pharmaciens, qui constituent le premier niveau de contact de la population avec le système de santé. Ils ont analysé les soins déclarés par 1 534 professionnels sur 6 596 enfants vus ou pris en charge entre novembre 2007 et juin 2008. Il en ressort que les médecins ont pris la température de 40 % des enfants lorsque, notamment, les parents ne l'avaient pas mesurée. Les professionnels ont prescrit ou recommandé un médicament à 84 % des jeunes patients (paracétamol dans 88 % des cas). Dans 62 % des cas, ils ont conseillé au moins une des mesures physiques recommandées : ne pas trop le couvrir, faire boire de l'eau ou une boisson appréciée par l'enfant, éviter une température ambiante trop importante. Pour les auteurs, les pratiques de terrain sont encore insuffisamment concordantes avec les recommandations. En effet, ces dernières consistent à prioriser le confort de l'enfant plutôt que d'abaisser la température par un traitement médicamenteux. Ils concluent que la formation professionnelle continue pourrait en partie remédier à ces manquements. **P. N.**



© JPC-PROD/FOTOLIA

☞ **Nathalie Bertille** : unité 1153 Inserm/Université Paris-Descartes - Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité

☞ **N. Bertille et al.** *PLoS One*, 23 novembre 2015 ; 10 (11) : e0143230

Phlébite superficielle Meilleur diagnostic, mauvais traitement

De récentes études ont révélé que la thrombose veineuse superficielle (TVS) – ou phlébite superficielle – des membres inférieurs pouvait être associée à des pathologies plus graves comme une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une embolie pulmonaire (EP). D'autres ont mis en évidence les risques attachés à certains traitements des phlébites superficielles et les bénéfices liés à l'usage de fondaparinux, un produit dérivé de l'héparine (☞). Alors que les résultats de ces études n'avaient pas encore fait l'objet de

recommandations, Cédric Cartal, du département de médecine générale de l'université Jean-Monnet (Saint-Étienne) au sein d'une équipe dirigée par Paul Frappé (☞), a cherché à savoir si les médecins généralistes avaient déjà adapté leurs pratiques. Au premier trimestre 2014, les chercheurs ont soumis un questionnaire à des praticiens de Saône-et-Loire. Les 88 réponses obtenues ont permis de confirmer l'adaptation dans une large majorité des pratiques de diagnostic afin de détecter une éventuelle TVP ou

EP. Mais le bât blesse quant à la prise en charge thérapeutique, très hétérogène, voire potentiellement délétère du fait d'un choix de traitements à des doses inadaptées, conclut l'étude. **P. N.**

☞ Héparine

Substance aux propriétés anticoagulantes puissantes

☞ **Paul Frappé** : CIC Saint-Étienne Inserm - Université Jean-Monnet Saint-Étienne

☞ **C. Cartal et al.** *Journal des Maladies Vasculaires*, 27 novembre 2015 (en ligne) doi : 10.1016/j.jmv.2015.10.005



© MARAZZI/SPL/PHANE

Veines enflées, rouges et sensibles au toucher, signes d'une phlébite superficielle

Médicaments contre le cancer

Une information simple sur les effets secondaires

© M.-E. ROUGÉ BUGAT

Médicament	Hospitalisation pour un effet indésirable		N
	OUI	NON	
MG utilise la fiche	2/7	21/23	0,013
Tout	8/36	13/22	

Plus les médecins consultent les fiches, moins il y a d'hospitalisations.

Les généralistes sont de plus en plus impliqués dans les traitements des cancers de leurs patients. Mais ils estiment ne pas être assez informés sur les chimiothérapies et les thérapies ciblées, et notamment sur leurs effets indésirables. Selon l'étude menée par Marie-Eve Rougé Bugat (☛) et son équipe, des fiches synthétiques d'aide à la prise en charge de ces effets indésirables

☛ Marie-Eve Rougé Bugat : unité 1027 Inserm - Université Toulouse III-Paul Sabatier, Épidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps

☛ M.-E. Rougé Bugat et al. *Support Care Cancer*, décembre 2015 ; 23 : 3473-80

s'avéreraient un outil apprécié, efficace et source d'économies. C'est ce que les chercheurs ont démontré en interrogeant différents groupes de praticiens dont certains ont eu à jauger et utiliser ce type de fiches sur les traitements de cancers digestifs et gynécologiques, validées par 6 oncologues et 10 généralistes. Satisfaits de l'information apportée, les médecins ont également eu beaucoup moins recours à l'hospitalisation des patients consultant pour des effets indésirables : un ratio de 1 pour 5 chez les médecins utilisant les fiches contre ceux ne les utilisant pas. P. N.

Insuffisance rénale

Revoir la posologie d'un antidiabétique

35 % des plus de 65 ans souffrent d'insuffisance rénale. Et ces mêmes personnes sont également touchées par des maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle ou le diabète. Les médecins doivent donc souvent adapter le dosage des traitements à la fonction rénale de ces patients. Mais l'équipe de Laurent Becquemont (☛) a récemment observé que

la posologie de la metformine était inadaptée dans 80 % des cas environ, que l'on suive les recommandations présentes sur la notice ou celles des sociétés savantes. Néanmoins, cela n'a pas entraîné de surdosages ou d'hospitalisations pendant les 3 ans de suivis. La recommandation de la notice pourrait donc être modifiée pour proposer cet antidiabétique à des patients insuffisants rénaux chroniques modérés. F. M.



© BURGER/PHANIE

☛ Laurent Becquemont : unité 1184 Inserm/CEA - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes

☛ L. Becquemont et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 17 novembre 2015 (en ligne) doi : 10.1111/bcpt.12526

Cancer du col de l'utérus

Près d'un tiers des généralistes ne réalise jamais de frottis !



© GARO/PHANIE

Spéculum vaginal et balai endocervical utilisés lors d'un prélèvement vaginal en vue de l'analyse du frottis

En 2012, le cancer du col de l'utérus a frappé plus de 58 000 Européennes et plus de 24 000 en sont décédées. Le frottis de dépistage est la méthode la plus simple et la plus efficace pour détecter précocement des lésions précancéreuses ou cancéreuses, favorisant ainsi la guérison. Du fait de leur couverture géographique et démographique, plus large que celle des gynécologues - actuellement principaux réalisateurs de cet acte -, les médecins généralistes ont un rôle crucial à jouer dans le dépistage du cancer de l'utérus. Or, une étude conduite par Virginie Ringa (☛) et portant sur les données des Baromètres Santé Médecins Généralistes 1998-2009 (soit 5 199 praticiens), révèle que 29 % des médecins généralistes ne réalisent jamais de frottis. Et cela s'accroît au fil des années, le taux passant ainsi de 24 % en 1998 à 40 % en 2009. Les généralistes hommes et les plus jeunes sont les plus enclins à ne jamais le faire. Un constat d'autant plus alarmant que le rôle des généralistes en matière de dépistage de ce cancer est appelé à croître en raison du nombre décroissant de gynécologues. P. N.

☛ Virginie Ringa : unité 1018 Inserm/ Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, équipe Genre, sexualité, santé

☛ L. Poncet et al. *European Journal of Cancer Prevention*, 27 novembre 2015 doi : 10.1097/CEJ.0000000000000208

BIOMARQUEURS

Une start-up pour les suivre à la trace

Dès sa création en juin, une spin-off de l'Inserm, de l'Université et du CHRU de Lille, commercialisera des dispositifs qui ciblent des biomarqueurs de maladies neurodégénératives. Et d'ici trois ans, elle devrait mettre sur le marché un dispositif de diagnostic in vitro de la fertilité masculine, une première dans le domaine.

IdEx

Les initiatives d'excellence font partie des investissements d'avenir, programmes dont le but est de créer en France des ensembles pluridisciplinaires d'enseignement supérieur et de recherche qui soient de rang mondial.

Dépôts amyloïdes

Agrégats extracellulaires de protéines β -amyloïdes, néfastes à la communication neuronale

Protéome

Ensemble des protéines d'un organisme, d'un fluide biologique, d'un organe, d'une cellule ou même d'un compartiment cellulaire

Les biomarqueurs sont de précieux outils de diagnostic et d'évaluation de traitements. Ce sont en effet des éléments biologiques, notamment des protéines, qui permettent de caractériser un événement au sein de notre organisme ou encore notre statut physiologique. Surtout, leur présence ou leur absence sont révélatrices de maladies. Mais encore faut-il les identifier et savoir les détecter. C'est une expertise que SPQI, acronyme provisoire de la future start-up lilloise qui signifie *Sperm Quality Index*, peut revendiquer. Et en premier lieu, dans le domaine des maladies neurodégénératives, telles que les tauopathies dont la maladie d'Alzheimer fait partie.

En effet, deux des quatre fondateurs de l'entreprise, Luc Buée (☛), neurobiologiste qui dirige le Centre Jean-Pierre Aubert à Lille, et son confrère Nicolas Sergeant (☛), biochimiste, y travaillent ensemble depuis 1993 au sein de l'équipe Alzheimer et tauopathies.

Dès 2002, ils disposent de leur propre plateforme protéomique qui leur permet d'étudier l'ensemble des protéines d'une cellule, d'un organe ou d'un tissu. Un plateau technique reconnu, puisqu'il fusionne cette année avec la plateforme protéomique et spectrométrie de masse du projet IdEx (☛) Université de Lille. Fort de cet outil et de l'expertise acquise au fil des ans, leurs recherches ont très rapidement porté leurs fruits. À partir de 2004, Nicolas Sergeant dépose quatre brevets concernant des biomarqueurs des lésions de la maladie d'Alzheimer, les dépôts amyloïdes (☛) et la dégénérescence neurofibrillaire. « Cela a ouvert la voie à des accords de licence entre l'Inserm et des industries spécialisées dans la commercialisation de dispositifs de diagnostics in vitro, enchaîne le chercheur. Il en a également découlé des applications thérapeutiques comme l'immunothérapie anti-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer envisagée par Sanofi-Aventis. »

En 2007, les découvertes de Luc Buée et Nicolas Sergeant ont également contribué à la création d'une première start-up, AlzProtect, afin de développer de nouvelles molé-

cules pour le traitement des maladies neurodégénératives. De leur côté, les deux chercheurs ont poursuivi leur quête de biomarqueurs, et notamment mis au point des réactifs destinés à la recherche médicale. Mais ce ne sont pas les seuls déclencheurs qui ont présidé à la création de leur propre entreprise.

Le déclic

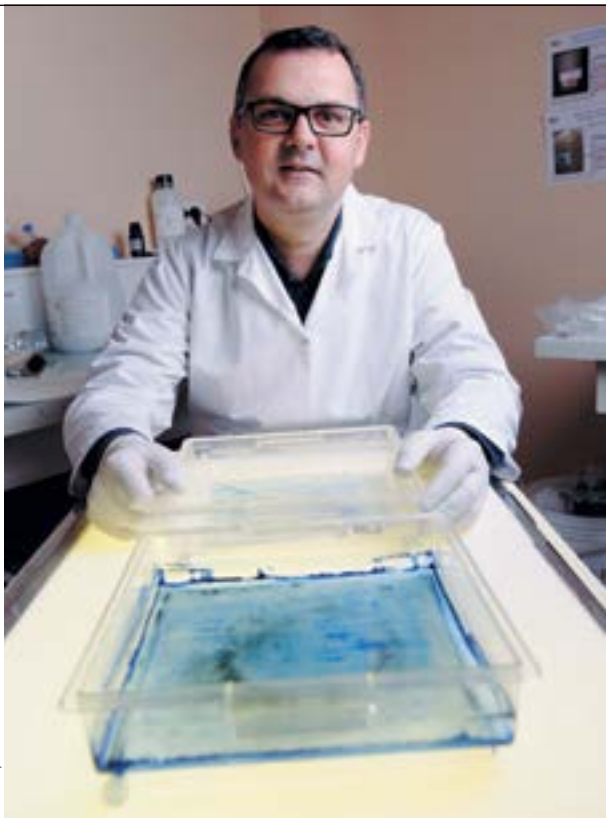
Le point de départ est la découverte en 2013 d'une protéine dans le sperme qui peut servir de marqueur de la fertilité masculine. Une première ! Comment des spécialistes des maladies neurodégénératives en sont venus à étudier le protéome (☛) du spermatozoïde ? Tout simplement parce que leur route les a amené à travailler avec Valérie Mitchell (☛), responsable médicale de l'Institut de biologie de la reproduction-Spermiologie-CECOS du CHRU de Lille.

« Je travaillais au Centre Jean-Pierre Aubert depuis le milieu des années 1980, se souvient la chercheuse. Quand Nicolas



De gauche à droite : Maryse Delehedde, Nicolas Sergeant et Valérie Mitchell, l'équipe SPQI

☛ Luc Buée, Nicolas Sergeant : unité 1172 Inserm/Université Lille 1/CHRU Lille-Université Lille 2 Droit et Santé
☛ Valérie Mitchell : Institut de biologie de la reproduction-Spermiologie-CECOS du CHRU de Lille, groupe de recherche EA4308 Gamétogenèse et qualité du gamète



© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM

est arrivé, nous avons rapidement échangé sur des techniques. Nous avons une sensibilité technologique commune. » Ainsi, même si leur thématique de recherche diffère, ils travaillent régulièrement ensemble, encouragés dans leurs échanges par leur hiérarchie. En 2010, Valérie Mitchell se demande s'il est possible d'aborder les problématiques du spermatozoïde humain par des approches autres que celles connues à l'époque, c'est-à-dire le spermogramme ou le spermocytogramme, des examens qui permettent d'apprécier le volume de l'éjaculat ainsi que le nombre, la concentration, la vitalité, la mobilité et la forme de ces gamètes. Ce sont des examens fondés sur l'observation qui laissent malheureusement place à certaines incertitudes quant à la fécondance du sperme, c'est-à-dire sa capacité à féconder. Les chercheurs se fixent alors comme projet d'identifier un indicateur protéique de la fertilité masculine. « Nous avons mené une étude clinique sur 117 échantillons d'individus avec des spermatozoïdes normaux et pour lesquels nous avons montré que la présence d'une protéine était associée à une bonne mobilité », décrit Nicolas Sergeant. Ils tiennent enfin leur biomarqueur dont l'intégrité moléculaire valide la qualité du sperme. Une découverte qui fait l'objet, en septembre 2013, d'un brevet, déposé par Valérie Mitchell et Nicolas Sergeant via Inserm Transfert, et les pousse à créer leur entreprise pour développer un dispositif innovant de diagnostic in vitro de la fertilité masculine.

Le projet

En mai 2014, les trois chercheurs – et amis – se tournent vers une autre de leur connaissance pour créer l'entreprise : Maryse Delehedde, docteur en biologie. Elle est issue de la même promotion doctorale que Nicolas Sergeant.

Identifier un indicateur protéique de la fertilité masculine : l'objectif atteint en 2013 par Nicolas Sergeant et son équipe.

Cette consultante en création d'entreprise innovante a fait de la recherche aux États-Unis et en Angleterre de 1995 à 2003. Elle a ensuite rejoint Endotis Pharma, une start-up lilloise de biotechnologie spécialisée notamment dans le développement de produits en oncologie. Puis, en 2008, elle a cofondé une société spécialisée dans des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Sous son impulsion, les chercheurs lillois ont postulé au concours i-Lab 2015 (🔗). Avec succès puisque leur projet est lauréat dans la catégorie Emergence avec 40 000 euros à la clé. En septembre dernier, le projet décroche une subvention de 21 000 euros de l'Agence de la biomédecine dans la catégorie Aide médicale à la procréation (AMP) : diagnostic prénatal et diagnostic génétique. Et en novembre, ce sont 80 000 euros que leur octroie la région Nord-Pas-de-Calais à travers le dispositif START-AIRR, un programme régional de soutien à l'innovation. Avec ce pécule, ils ont pu faire appel à de multiples compétences. « Nous avons choisi de travailler avec des experts pour nous accompagner et bénéficier des réseaux d'entrepreneurs pour le développement

et la maturation du projet », indique Maryse Delehedde, future directrice générale de SPQL. Ils se sont ainsi adressés à

« Nous avons choisi de travailler avec des experts pour nous accompagner et bénéficier des réseaux d'entrepreneurs pour le développement et la maturation du projet »,

SOCO&FI (SOCIÉTÉ de Conseils & Finances), spécialisée en ingénierie financière, pour les aider à définir leur business model (🔗).

Ils se sont également tournés vers le Cabinet Desarmenien, des avocats spécialisés en droit des sociétés et en droit commercial

pour préparer les statuts de l'entreprise et les contrats commerciaux. Enfin, ils ont fait appel à Schwalek et Choquet Brevets (SCB), un cabinet conseil en propriété industrielle qui se charge notamment de la négociation avec les différentes tutelles (Inserm, CHRU, Université de Lille) pour l'exploitation des brevets.

Rien n'a donc été laissé au hasard, pour qu'en juin prochain, les quatre scientifiques déposent les statuts de leur entreprise, à laquelle il reste encore à trouver un nom définitif. Sitôt créée, la société sera d'ores et déjà en mesure de commercialiser ses produits dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurodégénératives. Et si les prévisions s'avèrent exactes, les premiers kits de diagnostic de fertilité masculine pourraient être livrés aux laboratoires de spermologie d'ici trois ans pour venir renforcer les examens spermogramme et spermocytogramme. ■

Pascal Nguyen

🔗 Concours i-Lab

Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants. 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.

www.enseignementsup-recherche.gouv.fr.

🔗 Business model

Décrit de manière précise le positionnement d'une entreprise, les objectifs de son activité, les moyens et les ressources mis en œuvre pour les atteindre, ainsi que les règles d'organisation, les principes de fonctionnement et les valeurs de l'entreprise.

Y a-t-il des abus ?

Une récente enquête du CIANE (Collectif interassociatif autour de la naissance) met en avant la proportion d'accouchements déclenchés pour raisons non médicales. Elle révèle aussi que ces actes sont souvent réalisés sans que les femmes n'en soient informées ou sans recueillir leur accord. Réactions.



© VOISIN/PHANIE

CE QUI FAIT DÉBAT

En France, 23 % des accouchements font l'objet d'un déclenchement artificiel du travail. Un acte recommandé par la Haute autorité de santé (HAS) en cas de dépassement de terme ou de pathologie grave de la mère ou de l'enfant, mais également envisageable pour « nécessité d'organisation des soins » et « indications non médicales ». Dans ces deux derniers cas, la mère doit être informée des risques et modalités de l'intervention, réalisée à sa demande ou avec son accord. Selon une enquête parue en décembre dernier, environ 4 % des déclenchements auraient ainsi été réalisés entre 2008 et 2014 pour convenances personnelles ou organisation des services. Est-il acceptable que la naissance d'un enfant soit d'emblée soumise à ce type de contraintes ? Qui plus est, moins de six femmes déclenchées sur dix auraient reçu une information et une demande de consentement. « *Le mot "déclenchement" n'a pas été prononcé et je le regrette* », témoigne l'une d'elles. Les femmes sont-elles victimes du paternalisme médical ? Trois expertes en périnatalité nuancent le propos.

■ Expériences du déclenchement de l'accouchement, CIANE, Enquête n° 9, décembre 2015



© FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

Bénédicte Coulm

sage-femme, chercheuse au CRESS (Inserm, UMR 1153, équipe EPOPé)

On ne peut pas décider d'avance comment les femmes devraient accoucher : certaines veulent un accouchement naturel, peu médicalisé, d'autres sont rassurées par un accouchement programmé avec péridurale garantie. En France, la moitié des déclenchements

« *Il ne faut pas décider à la place des femmes,* »

sans motif médical sont demandés par les femmes, indique le CIANE – ce que confirment les études épidémiologiques que nous réalisons à partir des enquêtes nationales périnatales. Beaucoup désirent, avec l'équipe médicale, éviter les risques du déplacement ou d'un accouchement hors maternité. Par ailleurs, globalement, la fréquence des déclenchements augmente (10 % des accouchements en 1981, 23 % en 2010) : les femmes enceintes, de plus en plus âgées et de mieux en mieux suivies, ont davantage de maladies (hypertension artérielle, diabète...). Or, pour déclencher l'accouchement, nous surutilisons une hormone, l'ocytocine. Son injection amplifie la fréquence et l'intensité des contractions mais c'est une cause majeure d'hémorragie du post-partum, premier facteur de mortalité maternelle en France ! Lors d'un déclenchement, le bébé risque aussi de ne pas bien supporter les contractions, ce qui peut nécessiter une césarienne en urgence, et les pronostics vitaux de la mère et du bébé peuvent être mis en jeu par un risque de rupture utérine, même si cela reste rare. Il ne faut pas décider à la place des femmes. L'urgence est rarement telle qu'on ne puisse pas expliquer et proposer ce qui semble le plus raisonnable. Certes, médecins et sages-femmes ne font pas signer de consentement au déclenchement. Mais cela ne doit pas les empêcher de discuter des bénéfices et risques avec la patiente – qui doit de son côté s'autoriser à poser des questions pour s'approprier au mieux son accouchement !

■ B. Coulm et al. Elective induction of labour and maternal request: a national population-based study, BJOG 2015



Chantal Ducroux-Schouwey

présidente du Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE)

Au travers de son enquête, le CIANE analyse l'expérience qu'ont les femmes de leur déclenchement. Dans 96 % des cas, elles considèrent que cet acte avait une motivation médicale. Seules 2 % d'entre elles font état de raisons liées à l'organisation des soins. Ce chiffre pourrait être sous-estimé : parfois, les raisons médicales qu'on leur a données ne sont clairement pas suffisantes, mais ont servi d'argument en faveur d'un déclenchement qui « arrangeait » l'équipe. Le dépassement du terme est par exemple invoqué, alors qu'il devrait seulement imposer une surveillance accrue. Inversement, si le bien-être de la mère et de l'enfant prime et si l'information médicale est partagée, l'organisation des services peut être un motif acceptable de déclenchement. Mais plus de 30 % des femmes enceintes de leur premier enfant et déclenchées entre 2012 et 2014 déclarent ne pas avoir été informées ! C'est mieux qu'entre 2001 et 2008, où elles

étaient plus de 40 %. Ce paternalisme médical a des effets sensibles : 44 % des femmes qui n'ont pas reçu d'information ont mal vécu leur accouchement contre 21 % de celles qui ont été informées – un chiffre similaire au vécu des accouchements sans déclenchement. Est-ce un effet de l'information seule ? Ou est-elle un marqueur de pratiques plus respectueuses des femmes ? Notre enquête montre en tout cas qu'il faut intégrer la culture du consentement et de l'information partagée dès la formation initiale des médecins et sages-femmes.



© FRANÇOIS GUÉNÉNET/INSERM

« Plus de 30 % des femmes enceintes de leur premier enfant et déclenchées entre 2012 et 2014 déclarent ne pas avoir été informées, »



© FRANÇOIS GUÉNÉNET/INSERM

Sophie Guillaume

présidente du Collège national des sages-femmes de France

Oui, les mauvaises pratiques existent : des femmes subissent par exemple un décollement de membranes pour lancer une induction du travail, sans information ni consentement préalable ! Ce n'est pas acceptable. Mais le paternalisme médical régresse. Les sages-femmes forment beaucoup d'internes aux techniques de communication et d'écoute, et les médecins savent que c'est à eux d'expliquer quand la balance bénéfice-risque penche vers le déclenchement.

L'enquête du CIANE néglige le contexte précis des soins et de l'information. À part deux citations à charge, elle ne mentionne pas la Préparation à la naissance et à la parentalité (PNP). Or, depuis 2005, la HAS recommande huit séances de PNP, qui couvrent tous les enjeux de la grossesse et de la naissance, dont le déclenchement. À peine 60 % des femmes, il est vrai, suivent cette préparation pour leur

premier accouchement, et 20 % ensuite ! Il faut les encourager à s'informer : leur corps leur appartient ! Parfois, les parents demandent un déclenchement pour motifs personnels – distance de la maternité, départ imminent du père en mission... – on peut les comprendre ! Quant aux demandes organisationnelles, parle-t-on du public ou du privé ? En clinique, les femmes tiennent à leur gynécologue, qui doit aussi organiser son planning. Et puis les cliniques ont rarement les moyens de

« L'enquête du CIANE néglige le contexte précis des soins et de l'information, »

réaliser la surveillance médicale que requiert le dépassement du terme. Dans le public, lors de pathologies fœtales, on veut très souvent que l'équipe pluridisciplinaire et les salles nécessaires soient prêtes à accueillir le bébé. C'est préférable à un accueil de nuit en urgence ! Ces considérations organisationnelles sont induites par des raisons médicales, elles garantissent une prise en charge humaine de chacun.

Propos recueillis par Nicolas Rigaud

PLAN STRATÉGIQUE INSERM 2020

« Renforcer notre dynamique d'excellence au service de la science et de la collectivité »

Après une démarche de conception participative et une évaluation internationale de l'Institut, le Plan stratégique Inserm 2020 entre en application. Yves Lévy, président-directeur général de l'Inserm, expose pour *Science&Santé* ses principaux enjeux.

Accélérateurs de recherche technologique (ART)

Structures qui s'organiseront autour de partenariats académiques et industriels, avec pour objectif de faciliter l'innovation et le développement technologique.

Science&Santé : L'une des toutes premières priorités du plan stratégique est la mise en place d'une recherche plus intégrée. Que faut-il entendre par là ?

Yves Lévy : Le plan stratégique est là pour anticiper, et il anticipe tout d'abord deux évolutions récentes de nos sciences : celles-ci sont de plus en plus transverses, interdisciplinaires et elles recourent toujours plus aux dispositifs technologiques. Des facteurs tout à la fois scientifiques, cliniques, technologiques, économiques, éthiques et sociaux concourent à la production d'innovations. La recherche intégrée et multidisciplinaire vise à répondre efficacement aux grands enjeux sociétaux et de santé par une approche réactive, ouverte aux domaines émergents et à toutes les dimensions de la science. Elle sera, bien sûr, développée à travers les grands programmes de santé, Plan Cancer et Plan Maladies neuro-dégénératives (PMND). Au-delà de telle ou telle pathologie, nous avons besoin de produire de nouvelles technologies de recherche, de gérer de façon cohérente et efficace des données de la recherche et médico-économiques, de définir des pratiques optimales de recherche, autour de l'expérimentation animale par exemple. Des accélérateurs de recherche technologique (ART) (🔗) se mettront en place dès cette année 2016. Une autre ambition majeure est le lancement, dans les 5 années à venir, d'un plan de recherche en santé publique, autour des interactions santé, travail, environnement ainsi que de l'organisation des services de santé et politiques publiques.

S&S : Le plan prévoit également des « programmes transversaux ». Qu'en est-il ?

Y. L. : Certains thèmes de recherche apportent des changements de paradigmes autour desquels se structurent des communautés scientifiques et technologiques. Dans le cadre de son plan stratégique 2016-2020, l'Inserm a la volonté de se doter de nouvelles marges de manœuvre afin d'être fidèle à sa mission et d'être toujours plus à la pointe d'une recherche d'excellence. À cette fin, nous lançons trois grands projets fédérateurs de recherche autour de thèmes scientifiques ambitieux : vieillissement, microbiote et variabilité génétique des cohortes. Pour le premier, l'enjeu sociétal est d'envisager au plus tôt de nouveaux moyens de prise en charge afin de favoriser le vieillissement en bonne santé. Concernant le microbiote, les recherches sur l'écosystème microbien intestinal mettent en évidence des interfaces insoupçonnées avec l'environnement propre de chaque individu, mais aussi des liens avec la santé comme l'immunothérapie, les effets secondaires ou la réponse aux vaccins. Enfin, le troisième programme transversal vise l'interprétation des variations génomiques et leur contribution à l'histoire naturelle des populations et des maladies humaines. C'est un préalable au développement de la médecine de précision, dite aussi médecine génomique ou personnalisée.

S&S : Autre priorité observée : développer, capitaliser et organiser les compétences. Comment répondre à ce défi ?

Y. L. : C'est essentiel car ce sont des femmes et des hommes qui font la recherche et à tous les niveaux : scientifiques, techniques, administratifs. Le capital humain est notre première richesse, et donc notre première priorité ! Le monde de la recherche est confronté à des enjeux de ressources humaines, d'évolutions réglementaires, d'encadrements éthiques. Pour s'adapter à ce contexte, l'Inserm peut s'appuyer sur des valeurs fortes ainsi que sur les collectifs et les individus qui composent son personnel. Sa priorité est d'attirer les meilleurs scientifiques alors qu'une compétition internationale forte s'exerce. Mais l'établissement doit également orienter tout son potentiel au service de la stratégie scientifique. La politique en matière de ressources humaines a priorisé des actions d'envergure : développer la politique vis-à-vis des jeunes chercheurs et favoriser les échanges avec le monde de la médecine ; renforcer la démarche d'accompagnement des personnels contractuels ; construire le déroulement de la carrière des agents à la manière de véritable projet professionnel ; développer une politique de soutien en ingénierie pour répondre de manière réactive aux besoins des unités, selon les

“ L'Inserm est aujourd'hui un acteur incontestable du paysage de la recherche en France, en Europe et dans le monde „

nouveaux métiers et les nouvelles compétences dont nous avons besoin. L'évaluation des structures de recherche sera optimisée, ainsi que le fonctionnement des commissions scientifiques spécialisées, de la Commission d'accompagnement de la recherche et du Conseil scientifique de l'Inserm.

S&S : Concernant les partenariats en France comme à l'international, que propose le plan stratégique ?

Y. L. : Nous vivons en milieu ouvert. C'est le principe d'ailleurs du fonctionnement des sciences, et ce, depuis l'origine. Pour ce qui est des coopérations en Europe et à l'international, l'Inserm occupe déjà une place de leader du domaine biologie-santé dans l'espace européen de la recherche. Il s'agit de la conforter par de nouvelles collaborations ciblées sur leur valeur ajoutée et par une facilitation de la mobilité internationale. L'Institut confortera en France son rôle d'initiateur et d'aide à la décision des politiques de recherche et de santé, notamment par son action au sein d'Aviesan. Des actions importantes sont engagées à la demande des tutelles politiques : programmation de la recherche clinique et translationnelle, coordination de programmes de recherche en situation d'urgence, mise en place de la médecine génomique à base de séquençage haut-débit, programme de recherche sur la lutte contre l'antibiorésistance. Enfin, nous avons vocation à développer des partenariats gagnant-gagnant en terme de valorisation économique et transfert industriel. L'Inserm sera un interlocuteur important du Comité stratégique de filière industries et technologies de santé (CSF) et du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS).

S&S : Enfin, le plan insiste aussi sur le « sentiment d'appartenance ». Est-ce une fierté de travailler à l'Inserm ?

Y. L. : De manière solide, l'Inserm est aujourd'hui un acteur incontestable du paysage de la recherche en France, en Europe et dans le monde. Il est même le premier organisme de recherche biomédicale européen et l'un des tout premiers mondiaux. Nous devons être fiers de cet élan produit par une communauté humaine, et le plan stratégique prévoit en effet d'asseoir cette identité. Mais nous en sommes aussi comptables tant notre Institut est d'abord un formidable outil au service de la science et de la collectivité. Notre visibilité est le gage de notre reconnaissance et cette reconnaissance conditionne toujours plus le sentiment d'appartenance, la fierté d'appartenir à un institut créatif et leader. ■

Propos recueillis par
Charles Muller




RESSOURCES HUMAINES

Un guide pour accompagner les directeurs de laboratoire

Prévention des risques, gestion de carrière, construction de partenariats, valorisation des connaissances... Au-delà des compétences scientifiques et techniques qui font le cœur de leur métier, les directeurs de laboratoire de l'Inserm doivent aussi assurer le management opérationnel de leur unité de recherche. La nouvelle édition du guide pratique qui les accompagne dans ces missions est désormais disponible. Les explications d'Hafid Brahmi, DRH de l'Inserm.



 extranet.inserm.fr/accueil-a-l-inserm

Science&Santé : Le nouveau *Guide du directeur de laboratoire* a été envoyé en début d'année à tous les directeurs de laboratoire de l'Inserm. Pourquoi un tel ouvrage ?

Hafid Brahmi : Nous voulions répondre à une forte attente des directeurs de laboratoire de disposer d'un outil fonctionnel pour les accompagner dans leurs missions. Dès l'été 2013, nous avons ainsi amorcé une réflexion au sein de la direction des ressources humaines de l'Inserm, qui a abouti à la conception d'une nouvelle version de ce guide. Avec toujours le même objectif : fournir aux directeurs de laboratoire, mais aussi à toute personne intéressée par la problématique (les délégations régionales, l'administration centrale, les responsables administratifs, certains chefs d'équipes appelés à prendre des responsabilités de direction d'unité) les outils nécessaires au management opérationnel d'une unité de recherche. Outre la version imprimée, une version dématérialisée et interactive sera disponible sur l'extranet et le site RH de l'Inserm. Un véritable outil du quotidien.

S&S : Pourtant, ce guide existait déjà dans une version datant de 2004. En quoi celui-ci est-il différent ?

H. B. : L'ancienne édition n'était plus diffusée et peu utilisée parce qu'incomplète. Nous l'avons donc entièrement revue en modifiant sa structure et en distinguant les éléments à conserver, ceux à mettre à jour et ceux à ajouter. Le but était de réunir une information complète, homogène et facile à lire grâce à une rédaction synthétique. Par ailleurs, de nombreux liens internet et

des contacts ont été prévus pour permettre à ceux qui le souhaitent d'approfondir leurs connaissances. Outre le fond, la forme du guide a également évolué : le livret d'une centaine de pages est devenu un classeur comportant des fiches thématiques. Il est désormais plus synthétique (un sujet correspond à une fiche), plus facile à mettre à jour (chaque fiche peut être revue indépendamment sans impacter la mise en page ou l'ordre des autres pages) et pratique à adapter (on peut remplacer uniquement les fiches ayant fait l'objet d'une modification).

S&S : Et comment avez-vous procédé à cette actualisation ?

H. B. : Nous avons d'abord recueilli les attentes des directeurs de laboratoire en les interrogeant sur leur usage de l'ancien guide et sur ce qu'ils souhaitaient trouver dans la nouvelle version. Ce qui nous a permis de construire la structure, ainsi divisée en cinq rubriques : vie de la structure, réglementation de l'activité, gestion quotidienne, collaborations et partenariats, transfert de technologie et de connaissance. Un groupe de pilotage composé d'experts issus des directions fonctionnelles



© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM

de l'Inserm (achats, finances, juridique...) a été mis en place afin de balayer l'intégralité des domaines d'actions des directeurs de laboratoire. Les contenus à rédiger ont ensuite été répartis au sein de ce groupe et ont mobilisé tous les niveaux de l'organigramme : la direction générale, les départements, les délégations régionales ainsi que des directeurs de laboratoire. Une fois collectés, les différents contenus ont été validés par deux comités de relecture : le premier au sein du groupe de pilotage et le second auprès d'un nouveau collègue d'experts qui incluait, notamment, des directeurs d'unité afin d'avoir un premier retour « du terrain ».

S&S : Quelle place tient-il dans la stratégie RH et, plus largement, dans celle de l'Institut ?

H. B. : Il s'inscrit dans une démarche globale d'accompagnement qui vise à renforcer la politique RH de l'Inserm et à conforter le directeur de laboratoire dans son rôle de manager. En outre, il apportera aux directeurs qui viennent d'être promus un complément d'information précieux, en plus du parcours de formation qui leur est proposé dans l'année qui suit leur prise de fonction. À une échelle plus large, il contribue pleinement à l'une des priorités stratégiques de l'Inserm : la conduite responsable de la recherche. Une exigence

qui s'applique à un grand nombre de domaines : l'intégrité scientifique et éthique, la réglementation relative à l'expérimentation animale, le management, le suivi des carrières et des conditions de travail, la traçabilité du processus de production scientifique, la protection du patrimoine intellectuel, l'utilisation des fonds publics et privés ou encore la diffusion des connaissances. Ce nouveau guide du directeur de laboratoire propose une boîte à outils qui couvre tous ces aspects.

S&S : Comment va-t-il évoluer au fil du temps ?

H. B. : Plusieurs mises à jour pourront avoir lieu au cours de l'année. Nous sommes en train de réfléchir à un calendrier prévisionnel et à la constitution d'un comité de lecture permanent composé de représentants des différentes directions fonctionnelles de l'Institut. Ce mode opératoire existe déjà pour le site RH de l'Inserm : une veille continue permet en effet de relever les anomalies et de les corriger simultanément dans les différents supports de communication. Par ailleurs, ce guide a été pensé comme un document évolutif. Dès cette année, de nouvelles fiches viendront s'y ajouter, notamment sur les thématiques de la qualité, des liens d'intérêt ou encore des partenariats nationaux. ■

Propos recueillis par Alexia Attali

Hafid Brahmi,
DRH de l'Inserm

L'homme microbiotique

Les microbes nous habitent et, sans certains, nous ne pourrions pas vivre. Plus étonnant encore, notre organisme compte dix fois plus de bactéries que de cellules propres ! Et pourtant, ces micro-organismes sont encore peu connus. Une injustice que Patrice Debré, professeur d'immunologie à l'UPMC-Paris VI et ancien ambassadeur de France chargé de la lutte contre le sida et les maladies transmissibles, a entrepris de réparer en nous proposant un voyage passionnant au cœur de « l'homme microbiotique ».



© FRANÇOIS GUÉNÉ/INSERM

Science&Santé : Comment vous est venue l'idée de ce livre ?

Patrice Debré : Après avoir décrit les relations entre les hommes et les microbes à travers les biographies de Louis Pasteur puis de Jacques Monod et mètre penché sur la « Vie et mort des épidémies », j'ai eu envie de consacrer un ouvrage complet au microbiote, c'est-à-dire à l'ensemble des micro-organismes vivant en nous. Avec pour ambition d'intéresser le grand public, mais aussi les scientifiques désireux d'en apprendre davantage sur l'une des plus fascinantes énigmes du vivant.

S&S : Justement, qu'y trouveront les lecteurs ?

P. D. : Tout d'abord, quelques mises au point utiles sur les microbes, essentiellement les bactéries et leur art de vivre, par exemple leurs échanges génétiques, par la conjugaison, ou encore leur capacité à se mouvoir grâce à la rotation de leurs flagelles. Puis des exemples de symbiose qui montreront quel avantage sélectif celle-ci procure, telle l'association entre les algues vertes avec un champignon formant des lichens, leur permettant ainsi de conquérir la terre ferme. Le livre passe ensuite en revue les principaux microbiotes humains (intestin, vagin, peau, notamment), revient sur l'histoire de leur découverte et sur leur rôle, avant d'envisager leurs liens éventuels avec différentes pathologies. Enfin, l'ouvrage se termine sur les modulations possibles du microbiote avec des probiotiques (♀), des prébiotiques (♀) et des antibiotiques ou par transplantation

fécale, et les perspectives qu'elles offrent en matière de contrôle de certaines maladies.

♀ Probiotiques

Microorganismes vivants qui, consommés en quantités adéquates, sont bénéfiques pour la santé de l'homme.

S&S : Le microbiote intestinal, qui occupe une large part de votre ouvrage, a longtemps été méconnu...

P. D. : Oui, et pour différentes raisons. Parce que les microbes apparaissent avant tout comme nuisibles. La nécessité d'éliminer

♀ Prébiotiques

Aliments spécifiques du microbiote, tels les polysaccharides, non utilisables par l'être humain

certaines d'entre eux a occulté l'intérêt d'étudier ceux qui, à l'inverse, nous font vivre. Le dégoût pour les sujets relatifs aux matières fécales a détourné nombre de scientifiques de leur étude et, par extension, de celle de nos écosystèmes intestinaux. Enfin, la plupart des bactéries de l'intestin, anaérobies, craignent l'oxygène de l'air et sont donc difficiles à cultiver. Il a fallu attendre l'ère de la génomique pour mieux caractériser ces microbes.

S&S : Mais certains jouent bel et bien un rôle dans l'apparition de nombreuses maladies ?

P. D. : Tout à fait. Les microbes sont associés, et probablement impliqués, dans la survenue de l'obésité, du diabète, des cancers colorectaux ou hépatiques, de troubles du comportement et de maladies auto-immunes. Outre les anomalies des diverses populations microbiennes, en quantité et répartition, que nous observons chez ces patients, ce sont surtout les exemples de transmissions de ces maladies via transplantation fécale, dans les modèles animaux, qui attestent de la réalité de ce lien.

S&S : Finalement, les microbes, « amis » ou « ennemis » ?

P. D. : Les deux ! L'équilibre est subtil : tantôt les microbes nous détruisent, tantôt ils nous font vivre en permettant à nos organes de bien fonctionner ou en nous protégeant d'agents pathogènes. D'amis, ils peuvent devenir ennemis, ce qui légitime de mieux comprendre comment ils interagissent entre eux et, bien sûr, avec l'homme. ■

Propos recueillis par Hélène Perrin



→ L'homme microbiotique, Patrice Debré

2015, Odile Jacob, 288 p., 23,90 €

● **SEMAINE DU CERVEAU**

Du 14 au 20 mars, dans le cadre de la **Semaine du cerveau**, l'Inserm organise de nombreux événements dans toute la France.



En particulier :

- à **TOULOUSE**, une conférence-concert **Lorsque la musique fait swinguer les neurones** avec Emmanuel Bigand, professeur à l'Université de Bourgogne, accompagné de musiciens ;

→ 14 mars, 18 h, **salle Saint-Pierre des Cuisines**

- à **NANTES**, une conférence **Big Data et maladie neurologique**, avec Pierre-Antoine Gourraud (UMR Inserm 1064, CHU de Nantes) ;

→ 14 mars, 18 h 30 - 20 h, **amphithéâtre Denis-Escande, IRS UN**

- à **PARIS**, **Cultiver vos neurones au jardin du Luxembourg** : une manifestation grand public avec de nombreux ateliers, des expositions, des projections, des jeux et des quiz ;

→ 19 mars, 10 h - 17 h, **Jardin du Luxembourg - Entrée Boulevard Saint Michel - Paris 6^e** (www.idf.inserm.fr)

- à **NICE**, une conférence intitulée **L'homme subconscient : le cerveau et ses erreurs**, avec Yves Agid, co-fondateur de l'ICM (unité 1127 Inserm/CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie) ;

→ 14 mars, 18 h 30, **Centre universitaire méditerranéen**

- à **MARSEILLE**, une conférence intitulée **Le cerveau adolescent : une fenêtre de vulnérabilité, une opportunité pour la prévention des troubles psychiatriques** avec Marie-Odile Krebs (unité 894 Inserm - Université Paris-Descartes, Centre de psychiatrie et neurosciences)

→ 16 mars, 18 h, **BMVR Alcazar**

www.semaineducerveau.fr

● **À VOTRE SANTÉ !**

Le mois de la santé et de la recherche médicale en Alsace

Une vingtaine de conférences, discussions, débats, séances cinéma, expositions, cafés des sciences avec des chercheurs, des médecins, des associations de malades, des cinéastes...

→ 1^{er} mars - 31 mars

www.grand-est.inserm.fr

Le Lab'Alz : L'avenir appartient à ceux qui comprennent Tau

Crédits : Association France Alzheimer

Morvane Colin et ses collègues de l'équipe Alzheimer et tauopathies du Centre de recherche Jean-Pierre Aubert (unité 1172 Inserm/CHRU Lille-Université Lille 2) sont décidés à pouvoir freiner, voire bloquer la propagation de la protéine Tau et ralentir ainsi l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

<https://www.youtube.com/watch?v=fVdkYSvDkK8>

SCIENCE & santé

NOUVELLE FORMULE

Déjà cinq ans d'existence pour *Science&Santé*, votre rendez-vous bimestriel d'information sur les recherches menées à l'Inserm et Aviesan. Il était donc temps de faire peau neuve ! Vous découvrirez bientôt la nouvelle formule du magazine. Pour la concevoir, nous avons pris en compte les réponses de l'enquête de satisfaction à laquelle vous avez bien voulu participer : merci à vous !

Ce que nous avons retenu : votre assiduité !

Vous êtes 93 % à nous lire « souvent ou toujours ». Principalement par intérêt pour la recherche biomédicale et pour approfondir votre culture générale. Considérant votre attrait partagé par tous – quelles que soient vos origines professionnelles – pour les rubriques Découvertes et Grand angle, nous allons continuer à vous offrir des articles d'actualités, avec encore plus de formats différents, et surtout de reportages sur le terrain. Et pour être toujours aussi fiable et informatif, et encore plus accessible, la part belle sera donnée aux infographies et aux schémas explicatifs.

Nous espérons que cette nouvelle formule saura vous surprendre et vous plaira tout autant que l'actuelle.

À très bientôt !

VIDÉOS



Le nano de la méduse...

Réalisation : Jean-François Comminges
Coproduction : labo d'images/Inserm/IMBE/Cerege

Les méduses, grâce au mucus qu'elles rejettent en condition de stress, « piègent » les nanoparticules qui se dispersent et s'accumulent dans l'eau, et qu'aucun système de filtration actuel ne permet de retenir. Le

cinéaste Jean-François Comminges a rencontré Philippe Barthelemy, chimiste (Inserm), Alain Thierry, biologiste (IMBE/CNRS) et Fabien Lombard, zoologue (observatoire océanologique de Villefranche sur Mer). Dans une vidéo de 7 min, ils nous font partager cette découverte prometteuse.

serimedis.inserm.fr (également diffusé sur uniververscience.tv)

Tubes à essais, confidences de chercheurs

Production : Inserm vidéos

L'Inserm Grand-Est présente le deuxième épisode de la série *Tubes à essais, confidences de chercheurs*. Focus sur une doctorante, Hajer El Oussini, de l'équipe de Luc Dupuis, spécialisée dans la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA), unité 1118 Inserm-Université de Strasbourg.



<https://www.youtube.com/watch?v=hiY8kZziBmw#t=11>



www.exploradome.fr

Air, l'expo qui inspire

Jusqu'au 30 septembre 2016 à l'Exploradôme de Vitry-sur-Seine, l'exposition temporaire *Air, l'expo qui inspire* invite petits et grands à appréhender cet élément sous toutes ses formes. Comment matérialiser ces bouffées primordiales à notre survie ? Et quels sont les enjeux qu'elles véhiculent ? Bref aperçu d'une exposition ludique et interactive.

Chambres des turbulences, cube de 15 m³ représentant l'air que l'on respire chaque jour, tour équipée d'une soufflerie faisant tourbillonner des objets, fioles contenant différents arômes, lampe en papier tournant sous l'effet de la chaleur dégagée par la lumière, tablettes interactives, jeux de questions en face à face... L'atmosphère de l'exposition est posée : expérimenter et apprendre en s'amusant.

L'air y est tout d'abord abordé sous sa forme sensorielle, véhiculant odeurs et sons. Et pourquoi ne pas bricoler des instruments de musique avec des tubes en plastique ou s'essayer à distinguer l'odeur des sous-bois de celle d'une plage tropicale ? « *Les gens peuvent toucher et manipuler, ce qui est rare dans les musées* », souligne Fabien Nicolas, médiateur scientifique de l'exposition. Plus loin, on s'attarde sur un panneau de citations poétiques : « *Le vent n'a pas de main et pourtant il secoue les arbres* », souligne un proverbe sud-coréen. Ainsi, on comprend qu'avant la théorie des éléments émise par les philosophes présocratiques, l'air était considéré comme une force mystique.



● SOIRÉES SCIENTIFIQUES DE L'UNIVERSITÉ OUVERTE LYON 1

Notre ventre est-il vraiment un deuxième cerveau ?

avec Michel Neunlist, directeur de recherche Inserm (unité 913 Inserm-Université de Nantes, Institut des maladies de l'appareil digestif)

→ 10 mars, 20 h

Centre culturel et de la vie associative, Villeurbanne
Entrée libre

<http://uo.univ-lyon1.fr/activites/soirees-scientifiques>

● LES CONFÉRENCES DE 5 À 7

Cellules souches, un espoir pour de nouveaux traitements

avec Roland Bourette, chargé de recherche CNRS à l'Institut Pasteur de Lille, et Chann Lagadec, chargé de recherche Inserm (unité 903 Inserm - Université de Lille)

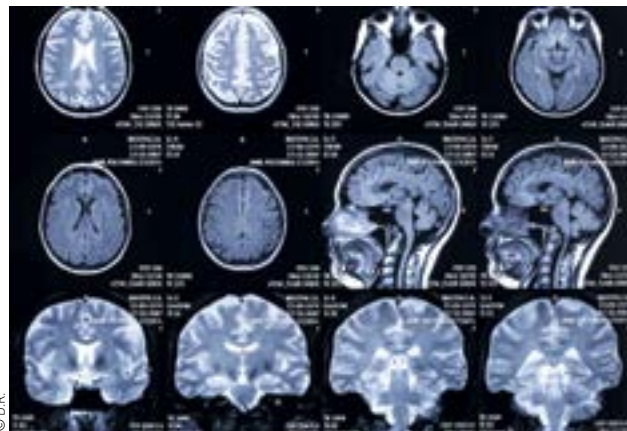
→ 23 février, 17 h - 19 h

Institut Pasteur de Lille

Entrée libre, réservation obligatoire

● MARDI DE L'ESPACE DES SCIENCES

Sclérose en plaques : l'avancée des recherches



© D.R.

Avec Catherine Lubetzki, neurologue et Bernard Zalc, neurobiologiste, Hôpital de la Salpêtrière de Paris, Institut du Cerveau et de la moelle épinière

→ 8 mars, 20 h 30

Salle Hubert Curien, Espace des sciences, Rennes

Entrée libre, réservation souhaitée

www.espace-sciences.org



© EXPLORADÔME COMMUNICATION/JULIE GELE

D'où tout l'enjeu de la suite de l'exposition : démontrer sa réalité physique. Des expériences pratiques invitent le visiteur à comprendre que l'air est une matière avec un volume et une dynamique. Par exemple, faire le vide dans des récipients clos crée des phénomènes étonnants ! En aspirant l'air contenu dans un bocal, on s'amuse à voir un ballon de baudruche fermé se remplir d'air sous l'effet de la pression réduite. Aussi, on appréciera la reproduction de l'expérience de Magdebourg à petite échelle qui a permis, au 17^e siècle, de démontrer l'action de la pression atmosphérique : deux hémisphères en métal sont maintenus accolés, une pompe à vide vient aspirer l'air contenu à l'intérieur, il devient alors impossible de les désolidariser car seul l'atmosphère extérieure vient créer une pression sur leurs parois. Autre démonstration, plus contemporaine cette fois-ci, celle du

boîtier Footbot connecté à une application sur tablette. Grâce à ses capteurs, il nous informe, en temps réel, sur la qualité de l'air dans la pièce : température, humidité, composés organiques volatils (COV) et particules fines. À côté, un autre écran donne accès aux mesures de la qualité de l'air extérieur en Île-de-France collectées par Air Paris. On apprendra, au passage, que le seuil de déclenchement de l'alerte pollution en France est de 80 µg/m³ de particules fines inférieures à 10 micromètres (PM10) sur 24 heures. En écho à l'actualité de la conférence sur le climat de fin 2015, des activités interactives sont ainsi proposées pour s'interroger sur les enjeux de l'air dans notre société. Comme, par exemple, comment arriver à des consensus sur des questions cruciales comme l'interdiction de circulation des véhicules polluants ?

Enfin, l'activité de « film stop motion », qui consiste à faire de l'animation image par image, permet au visiteur d'envoyer un message sous forme de carte postale numérique à des proches ou à des élus, comme Ségolène Royal. Ce dispositif multimédia nous incite à partager nos idées pour proposer des actions collectives en faveur de l'air.

Avec ses installations démontables et transportables facilement, l'exposition sillonnera la France pendant 4 ans. Envie d'un bon bol d'air ? Foncez-y en famille ! ■

Julie Paysant

🔑 Composés organiques volatils

Composés provenant à 90 % de sources naturelles (plantes, charbon, gaz) et des activités humaines comme l'industrie, la combustion d'énergie et les transports

FORMATION

CYCLE MUSIQUE ET CERVEAU

Émotions et musique : le cerveau de l'auditeur et de l'interprète

- Le cerveau émotionnel... et les arts, Hervé Platel (unité Inserm 1077)
- Émotions musicales universelles, Katell Morand (Université Paris Ouest Nanterre la Défense)
- Interprétation, musiciens, cerveau, Emmanuel Bigand (Université de Bourgogne) ou Séverine Samson (Université de Lille)

→ **Grand-Témoin : Sarah Nemtanu, violoniste**
5 mars 2016, horaires, Studio 105 Radio France Paris 16^e

 www.musique-sante.org



DEBAT

Santé en questions CERVEAU : DU SOIN À L'HOMME AUGMENTÉ

avec Hervé Chneiweiss, président du comité éthique de l'Inserm, François Berger, neuro-oncologue (Inserm, CHU de Grenoble) et directeur de Clinatex et Jérémie Mattout, chercheur sur les interfaces cerveau/machine au Centre de recherche en neurosciences de Lyon

→ 10 mars, 19 h - 20 h 30

Cité des sciences et de l'industrie - Paris 19^e
En duplex avec la bibliothèque Part-Dieu à Lyon



SÉMINAIRE

XXII^e séminaire Jean-Louis Signoret Neurodéveloppement et apprentissage

Ce colloque international organisé par le laboratoire Neuropsychologie et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine (unité 1077 Inserm/EPHE/UNICAEN) intégrera une soirée grand public consacrée à l'autisme.

→ 15 au 17 mars
Caen - campus 1, Amphithéâtre Pierre Daure
Contact : berengere.guillery@unicaen.fr

CONFÉRENCES

Les conférences du Jardin des sciences

En février et mars, l'Inserm organise des cycles de conférences à Strasbourg avec le Jardin des Sciences (CCSTI/université de Strasbourg) :

- en février, 3 conférences sur le thème *Le ventre, un ami qui vous veut du bien ?* ;
- en mars, 5 conférences dans le cadre de la Semaine du cerveau sur le thème *Le cerveau : des perceptions et dés-illusions ?*

Plus d'informations : <http://jardin-sciences.unistra.fr/conferences-du-jds>



Deyrolle. À la croisée des savoirs
Les plus grands scientifiques réunis autour des
planches Deyrolle
Louis-Albert de Broglie, Sylvie Albou-Tabart

octobre 2015, La Martinière, 240 p., 39,90 €

Dès les années 1870, la maison Deyrolle a équipé les écoles françaises de grandes planches murales pédagogiques illustrées, ayant pour vocation d'enseigner à tous la botanique, la zoologie, l'entomologie, la physique, la géologie, la minéralogie, l'anatomie humaine, l'instruction civique... Près de 85 de ces planches anciennes sont reproduites ici, pour la première fois en gros plan. En regard de chacune d'elles, un scientifique nous fait partager les découvertes et avancées scientifiques les plus récentes sur le sujet.



L'euthanasie
Nicolas Aumonier, Bernard Beignier
et Philippe Letellier

octobre 2015, Puf, coll. Que sais-je ?, 128 p., 4 €

Le présent ouvrage fait le tour d'une question aujourd'hui très controversée, et que les progrès médicaux rendent plus vive encore. Il étudie l'histoire, le droit, les problèmes éthiques et philosophiques soulevés par ce débat. Nicolas Aumonier est maître de conférences à l'université Joseph-Fournier de Grenoble, Bernard Beignier est doyen de la faculté de droit de Toulouse et recteur de l'académie d'Aix-Marseille et Philippe Letellier professeur à la faculté de médecine de Caen.



L'atome et le vivant
Histoire d'une recherche issue du nucléaire
Pascal Griset, Jean-François Picard,
préface d'André Syrota

octobre 2015, Le Cherche Midi/CEA, Coll. Beaux Livres, 175 p., 25 €

Depuis la découverte de la radioactivité et la mise en service des premières voitures radiologiques de Marie Curie envoyées sur le front pendant la Grande Guerre, la rencontre entre l'atome et le vivant a produit des avancées considérables en cancérologie d'abord mais aussi en immunologie, génétique, neurosciences, radiobiologie, etc. Ce livre raconte la spécificité de ces recherches au sein de l'organisme dédié au nucléaire, le CEA.



Le monde des émotions
sous la dir. de David Sander

novembre 2015, Belin, 206 p., 21 €

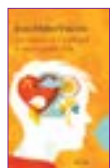
Ce livre est un recueil d'articles de chercheurs parus à l'origine dans *Cerveau & Psycho*, le magazine des neurosciences et mis à jour par leurs auteurs. Sous la direction de David Sander, expert des sciences affectives, professeur à l'université de Genève, directeur du Centre interfacultaire en sciences affectives, et du *National Center of Competence in Research (NCCR) in Affective Sciences*.



À quoi sert le sexe ?
Anna Alter, Mireille Bonierbale, Michel Bozon et
Pierre-Henri Gouyon

octobre 2015, Belin, 192 p., 16 €

Sous la houlette de la journaliste scientifique Anna Alter, la sexologue Mireille Bonierbale explore pour nous le sujet de la sexualité moderne : de la réalité de l'intimité des couples à la différence fondamentale entre le mode de fonctionnement sexuel des femmes de celui des hommes, en passant par l'influence de la pornographie sur la construction de l'imaginaire sexuel des adolescents... Le sociologue Michel Bozon nous rappelle qu'il n'existe pas d'« état de nature » de la sexualité humaine. Quant au biologiste Pierre-Henri Gouyon, membre du comité d'éthique de l'Inserm, il dresse un panorama des pratiques sexuelles chez les animaux pour nous permettre d'appréhender la spécificité de la sexualité humaine.



Le cerveau expliqué à mon petit-fils
Jean-Didier Vincent

janvier 2016, Seuil, 108 p., 8 €

Le cerveau n'est-il pas trop compliqué pour se comprendre lui-même ? Prouver le contraire est le défi que relève ici, à l'intention de son petit-fils, l'un des spécialistes du fonctionnement cérébral. Jean-Didier Vincent est professeur de physiologie à la faculté de médecine de l'université Paris XI. Il est membre de l'Académie des sciences et de l'Académie de médecine.



Effets indésirables
Victimes des médicaments
Clotilde Cadu

janvier 2016, Hugo&Cie, 240 p., 17,50 €

Ces dernières années, des scandales médiatisés ont permis de braquer les projecteurs, le temps d'un instant, sur les victimes du Mediator, du Distilbène... Qui sont ces victimes d'effets indésirables ? Quelle est leur histoire, leur parcours ? Comment se battent-elles ? La route vers la reconnaissance de leur préjudice est un véritable parcours du combattant. Mais malgré les obstacles, 15 ans de procédure, d'appels, de pourvois en cassation, des femmes et des hommes continuent à se battre pour que soit reconnu le droit des victimes. Avec, parfois, au bout du compte, une victoire. Enquête et portraits par Clotilde Cadu, journaliste spécialisée sur les questions de santé.



Programmé mais libre
Les malentendus de la génétique
Arnold Munnich

janvier 2016, Plon, 144 p., 14,90 €

Ce livre dénonce les croyances et les idées véhiculées quant au décryptage du génome. Arnold Munnich, directeur de l'unité Inserm de génétique et d'épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement, plaide pour une recherche honnête et efficace, contre l'avènement d'une médecine à plusieurs vitesses.

Rubrique réalisée par Marie-Charlotte Ferran



forum de la Villette

Cité des sciences et de l'industrie

Entrée libre dans la limite des places disponibles



Pollution chimique: la santé en jeu

> **SAMEDI 9 AVRIL 2016 DE 10H À 17H**

Pollution de l'air, présence de perturbateurs endocriniens dans les produits de consommation courante, pesticides, nanoparticules... l'ubiquité et l'invisibilité des molécules nocives inquiètent.

En partenariat avec



Inserm



Avec le soutien de



Cité des sciences et de l'industrie
30, avenue Corentin-Cariou - 75019 Paris
© Porte de la Villette © 3b  75, 139, 150, 152

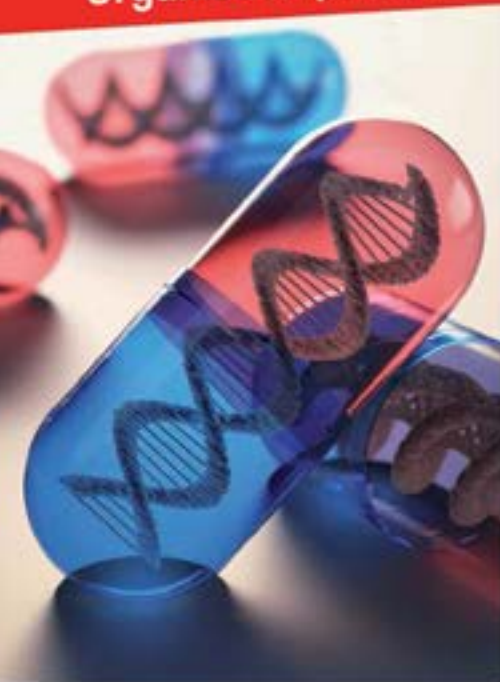
cite-sciences.fr



— CONFÉRENCES — CITOYENNES

1^{er} semestre 2016

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



MÉDECINE PERSONNALISÉE :
la médecine du futur ?



CERVEAU :
du soin à l'homme augmenté



ALLERGIES :
le printemps est de retour !

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

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