



Inserm

La science pour la santé
From science to health

PRIX INSERM 2024

[**60** ans
de science
pour la santé]

Supplément ponctuel au n° 63 du magazine de l'Inserm

Directeur de la publication Didier Samuel

Directrice de la rédaction Carine Delrieu

Rédacteur en chef Yann Cornillier

Coordinatrice éditoriale Annie Metais

Secrétaire de rédaction Marie-Charlotte Ferran

Rédactrice Aude Rambaud

Principe de couverture Ideacom

Direction artistique, réalisation Primo & Primo

Photos ©Inserm/François Guénet

Impression Aubin Imprimeur

ISSN 3003-7573

ÉDITO



Didier Samuel
président-directeur général
de l'Inserm

Explorer toujours plus pour mieux soigner et prévenir

En cette année 2024 où nous célébrons le soixantième anniversaire de l'Inserm, rappelons que les scientifiques de l'Institut sont à l'origine de multiples avancées biomédicales dans de nombreux domaines utiles à la santé. L'Inserm met à l'honneur cinq d'entre eux, qui incarnent tous cet engagement collectif pour une recherche innovante dédiée à la santé de chacun d'entre nous.

Le Grand Prix Inserm 2024 couronne ainsi Stéphanie Debette : médecin, chercheuse et universitaire, elle étudie depuis près de vingt ans les facteurs génétiques susceptibles de favoriser ou de protéger des maladies vasculaires cérébrales, en vue d'améliorer le soin des patients victimes d'AVC ou de démence. Le Prix Recherche est décerné à Vincent Prévot, dont les travaux de neuroendocrinologie permettent de mieux comprendre le rôle des hormones à la frontière du cerveau, un levier

majeur pour réduire les déficits cognitifs dans la trisomie 21. Spécialiste du rein et lauréat du Prix Innovation, Guillaume Canaud est récompensé notamment pour avoir repositionné efficacement un traitement existant afin de soigner une grave maladie rare. Jonathan Bernard se voit quant à lui remettre le Prix Science et société-Opecst pour ses travaux qui éclairent l'impact des écrans au cours du développement des enfants. Enfin, la coordination de Daria Julkowska sur les projets européens de soutien à la recherche sur les maladies rares lui vaut le Prix Appui à la recherche.

Ces cinq femmes et hommes distingués alors que l'Inserm fête ses 60 ans représentent la richesse des résultats scientifiques, des équipes et des métiers qui animent au quotidien la recherche biomédicale à l'Institut. Ensemble, ils contribuent, par leur excellence scientifique et médicale, à l'impact de l'Inserm au service de la société et au bénéfice de la santé de tous.

SOMMAIRE

4 GRAND PRIX

Stéphanie Debette

La grande cause des petits vaisseaux cérébraux

8 PRIX RECHERCHE

Vincent Prévot

Remue-ménage en neuroendocrinologie

10 PRIX INNOVATION

Guillaume Canaud

Converti aux maladies rares

12 PRIX SCIENCE ET SOCIÉTÉ-OPECST

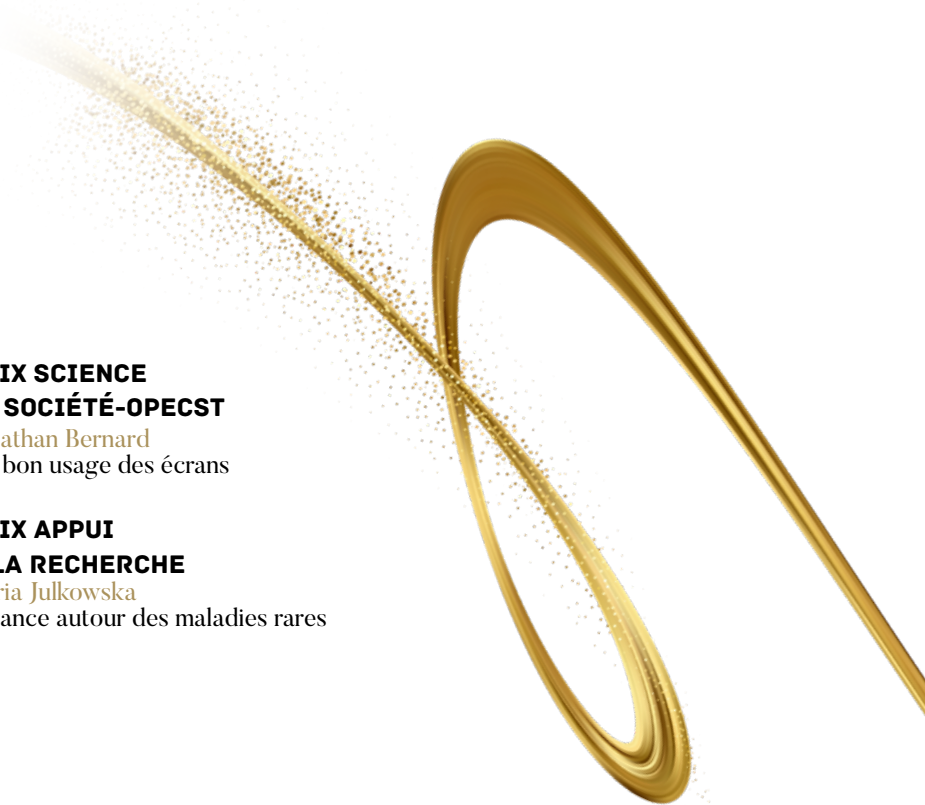
Jonathan Bernard

Du bon usage des écrans

14 PRIX APPUI À LA RECHERCHE

Daria Julkowska

Alliance autour des maladies rares



La grande cause des petits vaisseaux cérébraux

Le Grand Prix Inserm revient cette année à Stéphanie Debette, successivement directrice du laboratoire Inserm Bordeaux Population Health et de l'institut hospitalo-universitaire VBHI sur la santé vasculaire cérébrale. Médecin, chercheuse et universitaire, elle a de multiples casquettes ; chacune lui sert à faire progresser d'une façon ou d'une autre la cause des maladies vasculaires cérébrales, notamment l'accident vasculaire cérébral et la démence.

Stéphanie Debette

unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux,
Bordeaux Population Health ; IHU VBHI
sur la santé vasculaire cérébrale



« **I** l faut savoir saisir sa chance. » Stéphanie Debette fait plusieurs fois ce constat en repensant à son parcours. Pourtant, quand on sait provoquer les rencontres,

innover en recherche, quand on n'hésite pas à prendre son bâton de pèlerin pour dénicher des spécialistes, des fonds, des volontaires pour faire avancer la science... c'est beaucoup de modestie que d'invoquer le sort ! Non décidément, la carrière de Stéphanie Debette laisse peu de place au hasard. D'abord, elle fait des études de médecine. Fascinée par le cerveau, elle se spécialise en neurologie mais sait déjà qu'elle se consacrera à la recherche pour « contribuer à améliorer la prévention et les soins en santé humaine ».

Elle se dédie en particulier à l'épidémiologie génétique après un master et une thèse à l'institut Pasteur de Lille. « Cette discipline consiste à identifier des facteurs génétiques associés aux maladies communes, multifactorielles. Nous savons désormais que toute pathologie, y compris infectieuse comme on l'a vu avec la Covid-19, a une composante génétique, avec des variations dans le génome associées à une susceptibilité accrue ou au contraire à une protection face à la maladie. Les repérer permet de mieux comprendre les mécanismes en jeu, d'accélérer la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer des approches préventives ou curatives plus personnalisées. » Ce domaine de recherche va connaître un tournant au moment même où Stéphanie Debette s'y plonge. Là se trouve peut-être en effet un hasard. Celui d'être arrivée au bon moment. « Les technologies de génotypage à haut débit[■] progressaient vite au début des années 2000 et, avec la constitution de grands consortiums internationaux, elles ont conduit à une véritable révolution dans l'identification des déterminants génétiques des maladies communes. Le Royaume-Uni et les États-Unis lançaient ainsi les premières études d'association pangénomiques, qui

analysent très rapidement des millions de variants génétiques simultanément chez des milliers d'individus et permettent de repérer des facteurs de susceptibilité », se rappelle-t-elle.

Déchiffrer la partition du génome

Cette révolution lui permet de mener à bien un premier projet ambitieux confié au début de son master, sur les déterminants génétiques de la dissection des artères cervicales, un saignement dans la paroi d'une artère carotide ou vertébrale, cause majeure d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les jeunes. La maladie est cependant assez peu fréquente à l'échelle de la population et il n'y a à cette époque encore aucun échantillon biologique à analyser : « Je suis partie de rien. Nous avons sollicité plusieurs experts en France et en Europe en créant le consortium Cadisp et réuni près de 1 400 échantillons. Il a aussi fallu apprendre à conduire une étude pangénomique pour tirer quelque chose de cette collection précieuse. Ce baptême du feu m'a permis de découvrir toutes les étapes d'un projet de recherche collaboratif de grande ampleur », raconte-t-elle. Finalement, des avancées importantes ont été apportées sur cette maladie et des pathologies associées¹. « Au fil du temps, mon expertise s'est enrichie avec de nouvelles techniques, sur de nouvelles populations, au travers de nouvelles collaborations. »

C'est le cas de son postdoctorat effectué à Boston en 2008, autre étape marquante que Stéphanie Debette attribue en partie au hasard. Alors qu'elle s'y rend pour un congrès, elle voyage à côté d'une statisticienne de la cohorte américaine Framingham[■], qui vise à analyser les facteurs de risque des maladies les plus fréquentes, en particulier cardiovasculaires. La statisticienne oriente l'épidémiologiste vers une collègue qui présente les premiers résultats d'études pangénomiques à partir de cette cohorte. La rencontre aboutit sur la promesse d'un postdoctorat pour étudier pendant deux ans les maladies liées au vieillissement cérébral (AVC, déclin cognitif, démences...).

Cette expérience américaine a constitué un tournant dans la carrière de la scientifique, marquée par l'énergie incomparable des équipes, l'apprentissage des techniques pangénomiques et la participation active à de nouveaux consortiums internationaux dans son domaine, qui « ont permis un changement d'échelle dans les recherches menées et leur enrichissement par des expertises très diverses ».

Après les années outre-Atlantique

Fort de cette expatriation, elle est ensuite invitée à rejoindre le laboratoire Inserm de neuroépidémiologie installé à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. « J'ai candidaté à une chaire d'excellence de l'Agence nationale de recherche. Je venais d'accoucher de mes filles jumelles et ai finalisé le dossier dans la salle des parents à l'hôpital ! », se souvient cette femme étonnante au détour de la conversation. Elle crée ainsi une petite équipe pour poursuivre son travail sur les facteurs de risque du vieillissement cérébral, en particulier grâce à la cohorte des Trois-Cités[■], qui suit sur le long terme des milliers de personnes âgées. Quand ce laboratoire déménage à Bordeaux, elle décide de rester à Paris et en intègre un autre, toujours Inserm, sur la génétique des maladies cérébrovasculaires rares. Stéphanie Debette entre en parallèle au service de neurologie de l'hôpital parisien Lariboisière, reconnu pour son expertise dans la prise en charge et la recherche

« Toute pathologie, y compris infectieuse, a une composante génétique, qui rend susceptible ou protège face à la maladie »

[■] **Génotypage à haut débit.** Technique qui permet de repérer, de façon rapide et sur un grand nombre d'individus, les variations génétiques dans une partie ou l'intégralité d'un génome

[■] **Cohorte Framingham.** Étude épidémiologique américaine au long cours, initiée dans cette ville, pour analyser chez des milliers d'adultes en population générale les facteurs de risque de maladies fréquentes, surtout cardiovasculaires au départ. Lancée en 1948 avec 5 200 personnes, elle en est à sa troisième génération de participants.

[■] **Cohorte des Trois-Cités.** Étude épidémiologique lancée en 2000 dans trois villes françaises (Bordeaux, Dijon, Montpellier), qui a suivi pendant 12 ans plus de 9 000 sujets de 65 ans et plus, afin d'évaluer le rôle des facteurs de risques cardiovasculaires et des maladies dans le développement de la démence chez les personnes âgées

1. S. Debette *et al.* *Nat Genet.*, 24 novembre 2014 ; doi : 10.1038/ng.3154



📌 Stéphanie Debette endosse de nombreuses responsabilités : outre l'unité Inserm et l'IHU qu'elle dirige à Bordeaux, elle prendra bientôt la tête d'un second, à Paris cette fois.

sur les maladies vasculaires cérébrales. Ce parcours l'amène à son tour à Bordeaux en 2014, comme professeure d'université-praticienne hospitalière dans son ancien laboratoire de neuroépidémiologie, qui avait intégré entre temps un grand centre de recherche en épidémiologie et santé publique. Elle obtient à son arrivée une bourse du Conseil européen de la recherche, afin d'explorer les déterminants génétiques de variations subtiles des structures cérébrales observées en imagerie dans la cohorte I-Share¹, qui suit des dizaines de milliers d'étudiants sur une décennie. Objectif : dénicher des facteurs et mécanismes précoces qui pourraient expliquer la susceptibilité de développer plus tard des maladies liées au vieillissement cérébral, notamment AVC et démences.

À partir de là, la progression de la scientifique n'est plus horizontale mais verticale. Elle devient en 2016 directrice d'équipe dans l'unité Inserm dont le nom est désormais Bordeaux Population Health, ou BPH. Son équipe grossit, génère quantité de données génétiques sur le vieillissement cérébral, étend ses relations internationales et développe des consortiums, notamment pour le projet européen transdisciplinaire Bridget sur les facteurs de risque et protecteurs des maladies neurodégénératives. « Il a permis d'identifier pour la première fois des facteurs de susceptibilité génétiques à la dilation des espaces présents le long des petites artères qui irriguent le cerveau. Or la dilation de cette sorte de gaine est associée à la maladie des petits vaisseaux cérébraux² et à un risque accru d'AVC et de démence³ », explique la chercheuse. En 2022, elle prend la tête du BPH, qui compte alors près de 500 personnes.

Plongée dans les méandres universitaires

Entre temps, le « hasard » a encore frappé. Après avoir accepté en 2018 la vice-présidence en charge des relations extérieures à l'université de Bordeaux, Stéphanie Debette est missionnée pour monter une alliance d'universités européennes, une initiative qui entend accroître la visibilité et la compétitivité des universités en Europe sur la scène internationale. Cet outil de la Commission a aussi pour but de former des citoyens engagés dans la réalisation des objectifs de développement durable. « Appelée *Enlight*, cette alliance a été une belle réussite. Et l'importance de ces enjeux sociétaux a été une révélation personnelle : ils nous concernent tous, notamment l'équité d'accès à la prévention et aux soins innovants, mais sont encore trop peu intégrés dans le monde de la recherche. Cela m'a incitée à augmenter considérablement, dans des travaux de recherche ultérieurs, la participation de patients et de cohortes

« Les enjeux sociétaux tels que l'équité d'accès à la prévention et aux soins innovants sont encore trop peu intégrés dans le monde de la recherche »

d'origine non européenne, en particulier asiatiques et africains³, grâce à des collaborations mondiales. Cela s'avère essentiel pour accroître le potentiel d'innovation et

aller vers des applications cliniques profitables à l'ensemble des populations. »

Plus récemment, Stéphanie Debette a été invitée à candidater à la création d'un institut hospitalo-universitaire sur la santé vasculaire cérébrale à Bordeaux. Lauréat de l'appel à projets, l'Institut pour la santé vasculaire cérébrale, ou VBHI (pour Precision and global Vascular Brain Health Institute), réunit plus de 150 chercheurs situés à l'intersection de trois

¹ Cohorte I-Share. Étude épidémiologique française lancée en 2013 dans les universités de Bordeaux et de Versailles - Saint-Quentin pour suivre à terme 30 000 étudiants sur 10 ans dans le but de mieux connaître leur état de santé

² Maladie des petits vaisseaux. Affection aux mécanismes mal connus, dont la forme silencieuse très fréquente dans la population générale âgée est liée à des signes de déclin cognitif et expose à un risque accru de démence

² M.-G. Duperron *et al.* *Nat Med.*, 17 avril 2023 ; doi : 10.1038/s41591-023-02268-w

³ A. Mishra *et al.* *Nature*, 30 septembre 2022 ; doi : 10.1038/s41586-022-05165-3

pôles d'excellence bordelais : neurosciences, santé publique et recherche cardiovasculaire. Directrice de cet IHU, Stéphanie Debette est persuadée que la France peut jouer un rôle important dans l'accélération de la découverte de nouvelles solutions thérapeutiques pour les maladies du cerveau, « fléau de notre siècle », rappelle-t-elle. C'est avec conviction qu'elle prendra également, en janvier 2025, la tête de l'Institut du cerveau à Paris. « *Encore de nouveaux défis passionnants et une opportunité sans précédent de fédérer des forces complémentaires majeures dans la recherche sur le cerveau en France* », se réjouit-elle. Cet autre IHU regroupe en effet plus de 800 scientifiques d'excellence et dispose de plateformes technologiques inégalées dans le pays.

Vers de nouvelles thérapies

Après déjà dix-huit ans de recherches, quel bilan dresser ? Stéphanie Debette a reçu de nombreux prix, qui saluent le rayonnement de ses travaux. « *Ces études, effectuées avec mes équipes, en collaboration avec des laboratoires internationaux, ont aidé à mieux comprendre les mécanismes moléculaires des maladies vasculaires cérébrales, notamment la maladie des petits vaisseaux cérébraux et les dissections artérielles cervicales. Elles*

« Ces études, en collaboration avec des laboratoires internationaux, ont aidé à mieux comprendre les mécanismes moléculaires des maladies vasculaires cérébrales »

ont aussi contribué à des recommandations cliniques européennes qui permettent une meilleure prise en charge des patients atteints de ces pathologies. Enfin, nos prochains programmes de recherche et d'innovation visent à accélérer le développement de nouveaux traitements et d'approches préventives en vue d'améliorer la santé cérébrale des patients et des populations. » À travers la remise du Grand Prix 2024, l'Inserm reconnaît le talent de Stéphanie Debette, qui témoigne de son grand bonheur d'œuvrer au sein de l'Institut avec des équipes formidables pour faire avancer la science : « *Ce prix revient à toutes celles et ceux avec qui j'ai travaillé étroitement, je le reçois donc avec humilité et reconnaissance. »* ■



➔ Grâce à de multiples collaborations internationales, Stéphanie Debette intègre dans ses recherches des patients et des cohortes d'origine non européenne.



Vincent Prévot

unité 1172 Inserm/Université de Lille/
CHU de Lille, Lille neuroscience
et cognition

Remue-ménage en neuroendocrinologie

Directeur de recherche Inserm au centre de neuroscience et cognition du CHU de Lille, Vincent Prévot s'est déjà vu remettre de multiples prix pour ses travaux sur les interactions entre cerveau et hormones. Aujourd'hui, le Prix Recherche décerné par l'Inserm confirme à quel point ces avancées marquent un véritable tournant dans la compréhension d'un certain nombre de pathologies et de troubles humains.

Quand il décroche le téléphone, Vincent Prévot s'excuse d'avoir décalé l'appel en raison de l'organisation, en dernière minute, d'un comité de direction la veille, et de répondre avec quelques minutes de retard à cause d'une « photo de classe » de son laboratoire. Pourtant on se doute bien de la lourdeur de l'agenda de ce directeur de recherche Inserm à la tête depuis 2006 de l'équipe Développement et plasticité du cerveau neuroendocrine, au laboratoire Lille neuroscience et cognition. Internationalement reconnu, il est l'auteur de plus de deux cents articles dans les revues les plus prestigieuses, coordonne des réseaux collaboratifs de grande envergure et préside plusieurs comités comme la Fédération internationale de neuroendocrinologie ou le Centre européen d'endocrinologie reproductive. Il a d'ailleurs reçu de nombreuses récompenses : bourses du Conseil européen de la recherche, prix Charles-Thibault dans le domaine de la reproduction, grands prix de la Fondation pour les neurosciences-Institut de France et de la Fondation pour la recherche médicale, ou encore *Award* de la Société américaine d'endocrinologie... Et cette année celui de l'Inserm pour la recherche, qu'avec son équipe il accueille « avec beaucoup de fierté et de reconnaissance pour la confiance accordée par l'Institut ».

Une certaine dose de curiosité...

« Mes collègues américains considèrent que je pense out of the box ! », confie-t-il. Comprenez que ses réflexions et hypothèses sortent du cadre habituel et bousculent les croyances. Il ose. Et de fait, Vincent Prévot a apporté à la communauté scientifique et médicale des données tout à fait originales. Il a pour ainsi dire bouleversé avec son équipe les connaissances sur la communication entre le cerveau et le reste du corps, avec des retombées dans les domaines de l'obésité, de la puberté, de la trisomie 21, des troubles neurodéveloppementaux ou encore de la démence. Le chercheur a fait éclore une discipline jusque-là confidentielle : la neuroendocrinologie. Cette révolution repose sur l'étude, depuis sa thèse, d'une « porte » qui permet à de grosses molécules du sang, notamment des hor-

mones, d'entrer dans le cerveau et à d'autres d'en sortir, contournant ainsi l'étanchéité de la barrière hématoencéphalique. « Cette porte s'appelle "tanycyte", du nom des cellules situées à la frontière du cerveau, qui baignent dans le liquide céphalorachidien mais dont les extensions très longues parviennent à la surface externe du cerveau et sont en contact avec des vaisseaux sanguins perméables. C'est par là qu'entre par exemple la leptine¹, l'hormone de satiété, ou que sort la GnRH, celle qui contrôle les fonctions de reproduction », explique-t-il.

... pour reconsidérer la barrière cérébrale

Depuis cette découverte, l'ex-étudiant en neurosciences à l'université de Lille, passé par les États-Unis, est devenu chef d'une équipe Inserm d'une quarantaine de personnes qui comprend huit chercheurs en plus des postdoctorants, thésards, médecins... Ensemble, ils étudient les voies de signalisation qui transitent par ce point de passage et leur impact sur le fonctionnement cérébral. « Nous explorons par exemple les

associations entre minipuberté – l'activation des neurones à GnRH après la naissance – et troubles du développement ou de la cognition², l'altération des neurones à GnRH avec l'âge en lien avec le risque de démence, ou encore l'association entre obésité et infertilité », détaille-t-il. Récemment, Vincent Prévot a aussi marqué une avancée dans la trisomie 21 en montrant que restaurer la production normale de GnRH, qui est altérée chez les personnes porteuses de cette anomalie chromosomique, réduit les troubles cognitifs³. « Autant dire que nos recherches fondamentales intéressent de près les cliniciens », clarifie le scientifique. Alors que l'entretien se prolonge, Vincent Prévot propose encore dix nouvelles pistes à explorer. « Je me pose des questions ! » est son leitmotiv. Il est temps de le laisser à ses recherches dont nous savons déjà qu'elles aboutiront demain à de nouvelles révélations sur la physiologie et la santé humaine. ■

1. E. Balland *et al. Cell Metab.*, 4 février 2014 ; doi : 10.1016/j.cmet.2013.12.015

2. K. Chachlaki *et al. Sci Transl Med.*, 5 octobre 2022 ; doi : 10.1126/scitranslmed.abb2369

3. M. Manfredi-Lozano *et al. Science*, 2 septembre 2022 ; doi : 10.1126/science.abaq4515

« Nos recherches fondamentales intéressent de près les cliniciens »



À travers les liens entre cerveau et hormones, Vincent Prévot fait avancer la compréhension de nombreuses pathologies.

Converti aux maladies rares

Néphrologue à l'Institut Necker-Enfants malades à Paris, Guillaume Canaud reçoit le Prix Innovation de l'Inserm pour son audace et sa persévérance. Avec toute son équipe, le médecin-chercheur a redonné l'espoir à des personnes atteintes d'une maladie rare très sévère en leur proposant un premier et unique traitement efficace.



Guillaume Canaud

unité 1151 Inserm/CNRS/Université
Paris-Cité, Institut Necker-Enfants
malades, Paris



📍 Guillaume Canaud copilote le 4^e plan national sur les maladies rares.

Voilà une belle histoire. Celle d'un chercheur Inserm qui a entraîné son équipe dans la découverte inopinée d'un traitement pour des personnes atteintes d'une maladie rare redoutable. Ce chercheur, c'est Guillaume Canaud, néphrologue de formation et docteur en sciences. Après ses études de médecine et un postdoctorat à Boston, il s'installe à l'hôpital Necker en tant que maître de conférences des universités-praticien hospitalier. Il y reçoit des patients atteints de maladies rénales et y crée son équipe de recherche Inserm grâce à une bourse du Conseil européen de la recherche (ERC) d'un million et demi d'euros. Il se destine à l'exploration d'une voie moléculaire dysfonctionnelle dans l'insuffisance rénale chronique qui implique une protéine, PIK3CA, et le gène qui lui correspond. « *Ce projet était dans la continuité de mes premières recherches effectuées en thèse et en postdoctorat. Mais un jour de 2015, un évènement a rebattu les cartes.* » Le néphrologue reçoit alors en consultation un jeune homme de 27 ans qui souffre d'une insuffisance rénale chronique

doublée d'une maladie rare, le syndrome de Cloves, responsable d'excroissances sur différents organes et tissus. Très sévèrement atteint, son pronostic vital est sombre.

Le patient qui a tout changé

« *Cette rencontre m'a ébranlée. Je voulais agir pour ce patient. Je suis rentré au laboratoire et ai fait des recherches sur ce syndrome.* » Guillaume Canaud découvre qu'il est justement lié à une mutation dans le gène de la protéine PIK3CA. Il pense qu'inhiber celle-ci chez le patient pourrait améliorer son pronostic. Il se rapproche alors d'un laboratoire pharmaceutique qui développe un inhibiteur de PIK3CA dans le domaine de la cancérologie. Il obtient ainsi de haute lutte, auprès du laboratoire et de l'agence française du médicament, un accès compassionnel à la molécule, qui semble représenter la seule solution thérapeutique : il va pouvoir la tester même si elle n'est pas prévue pour cette pathologie. En parallèle, il réoriente les recherches de son équipe sur ce syndrome de Cloves. « *Nous avons développé un modèle murin qui mime les symptômes de ce patient pour étudier la formation des excroissances,*

les mécanismes physiopathologiques, et décrire l'ensemble des manifestations. Finalement la bourse de l'ERC a servi à cela ! » L'équipe publie rapidement des premiers résultats et la santé du jeune patient s'améliore¹.

Dépasser le cadre compassionnel

Rapidement, une cinquantaine de patients se rend à l'hôpital Necker et demande à bénéficier du traitement. Et près de 3 000 malades et médecins dans le monde contactent l'équipe pour avoir des informations sur la maladie et cette innovation thérapeutique. Guillaume Canaud décide d'interrompre ses consultations de néphrologie pour prendre en charge des personnes atteintes d'un syndrome de Cloves ou de maladies apparentées. « *Avec mon équipe nous avons découvert d'autres mutations², développé de nouveaux modèles animaux, documenté un grand nombre de cas, et plançons sur d'autres repositionnements de médicaments comme ce fut le cas pour cet inhibiteur de PIK3CA.* »

Dans le même temps, Guillaume Canaud œuvre, avec d'autres collaborateurs, auprès des agences américaine et européenne du médicament pour faire approuver ce traitement chez les personnes atteintes du syndrome de Cloves et de troubles apparentés. La première octroie cette autorisation en 2022 grâce

aux données collectées en vie réelle auprès de 57 cas, dont 44 traités à Necker. La seconde exige une étude clinique contrôlée contre placebo, qui est en cours, mais accepte de poursuivre la délivrance du médicament à titre compassionnel. Ce médicament est désormais considéré comme le premier et unique traitement dans cette indication.

« *Je suis la partie visible de l'iceberg mais c'est grâce à toute l'équipe et au soutien de l'Inserm que nous sommes parvenus à cette avancée majeure pour les patients, et c'est tous ensemble que nous recevons avec joie ce Prix Innovation.* » Fort de cette expérience, Guillaume Canaud a été choisi en 2023 par le gouvernement pour copilote le 4^e plan national sur les maladies rares. ■

1. Q. Venot *et al.* *Nature*, 13 juin 2018 ; doi : 10.1038/s41586-018-0217-9

2. A. Fraissenon *et al.* *N Engl J Med.*, 17 juillet 2024 ; doi : 10.1056/NEJMoa2309160

Jonathan Bernard

unité 1153 Inserm/INRAE/
Université Paris-Cité/Université Sorbonne
Paris Nord, Centre de recherche
en épidémiologie et statistiques, Paris



Du bon usage des écrans

Jonathan Bernard est épidémiologiste à l'Inserm au Centre de recherche en épidémiologie et statistiques à Paris. Les travaux menés avec son équipe sur les liens entre usage des écrans et développement des enfants lui valent le Prix Science et société-Opecst car ils apportent un éclairage scientifique aux débats sur la place des écrans dans la vie quotidienne. Une contribution majeure sur un sujet de préoccupation sociétale et parentale.



A lors qu'il est en master de biologie santé à l'université de Montpellier, Jonathan Bernard pense déjà sérieusement à se lancer en épidémiologie. Nous sommes en 2009.

« Je voulais travailler dans la santé mais pas être médecin, j'aimais les statistiques mais pas vraiment les mathématiques. Finalement c'est une série de paradoxes qui m'ont orienté vers ce métier passionnant ! »

Jonathan Bernard se lance ainsi en épidémiologie nutritionnelle à l'occasion de sa thèse, qu'il effectue à Paris. Il y étudie l'impact de l'allaitement et de la composition du lait maternel sur la cognition et le langage de l'enfant en s'appuyant sur la cohorte Eden¹, pilotée par son équipe et qui inclut près de 2 000 enfants suivis depuis la naissance.

Les origines précoces de la santé

Mais une collègue neuropsychologue éveille sa curiosité sur un autre sujet. Elle explore dans cette même cohorte l'effet des écrans sur le langage des plus jeunes. Intrigué, Jonathan Bernard se met à explorer la littérature et décide d'étudier cette thématique au cours de son postdoctorat à Singapour. « Déjà en

2014, les écrans y étaient omniprésents à tous les âges, avec une société hyper technophile et une utilisation qui allait bien au-delà de ce qui s'observait alors en France. Mon laboratoire de Singapour avait d'ailleurs collecté

beaucoup de données sur l'utilisation des écrans », justifie-t-il. Il y étudie pendant quatre ans les liens entre utilisation des écrans et santé.

À son retour en France, il est invité à poursuivre ses recherches en s'appuyant sur la cohorte nationale Elfe², qui suit 18 000 enfants depuis la naissance. Il monte alors un projet et réunit une équipe de

dix personnes au Centre de recherche en épidémiologie et statistiques pour approfondir le sujet. Les chercheurs mettent au grand jour le poids des inégalités sociales en matière d'écran^{1,2}, et font le lien entre le fait de regarder la télévision pendant les repas et un moins bon développement du langage des jeunes enfants^{3,4}.

Éclairer citoyens et décideurs

« Quand j'ai débuté mes recherches, la société française n'était pas aussi préoccupée qu'aujourd'hui par l'usage des écrans par les plus jeunes. Le contexte était davantage apaisé. Aujourd'hui, il s'est polarisé. Chaque nou-

velle étude sur le sujet est largement reprise par la presse et nous sommes très sollicités par les médias. La gestion de ces retombées représente un fort investissement pour apporter de la nuance dans le débat public sur un sujet complexe sur le plan de la santé publique, avec de forts enjeux économiques et diplomatiques », constate-t-il. Désormais, Jonathan Bernard poursuit ses recherches, grâce aux mêmes cohortes dont les enfants grandissent. Ce suivi à long terme permettra d'étudier l'effet de l'usage des écrans et des réseaux sociaux sur d'autres paramètres développementaux ou de santé primordiaux à l'adolescence : la santé mentale, les fonctions exécutives, les résultats scolaires, l'addiction aux paris en ligne ou encore la sexualité.

« Nous restons très libres de nos recherches, mais constatons que les pouvoirs publics sont en attente de données pour éclairer les débats et piloter des politiques de prévention et de régulation du secteur du numérique. » L'épidémiologiste a ainsi été invité à participer à la commission Écrans mise en place par le président de la République en janvier dernier. À cette occasion, la commission a effectué un état des lieux des connaissances et remis des recommandations. « Le numérique est devenu omniprésent dans nos vies. Il est important de fournir des données scientifiques sur les risques liés à son usage, afin de préserver la santé publique. Ce prix est la preuve que nos travaux ont un impact et éclairent le débat sociétal. Mon équipe et moi le recevons avec beaucoup de joie et de fierté. » ■

Jonathan Bernard a participé à la commission Écrans qui a remis aux pouvoirs publics ses recommandations sur l'exposition des jeunes en avril dernier.

■ **Cohorte Eden.** Première étude épidémiologique française généraliste d'enfants suivis depuis leur période prénatale, elle a inclus 2 000 femmes enceintes à Nancy et Poitiers entre 2003 et 2006, afin d'examiner les déterminants pré- et post-natals précoces du développement et de la santé de l'enfant

■ **Cohorte Elfe.** Étude longitudinale française qui inclut plus de 18 000 enfants nés en 2011 dans 344 maternités tirées au sort en France métropolitaine, soit 1 enfant sur 50 parmi la génération 2011, afin de suivre pour la première fois des enfants de leur naissance à l'âge adulte

1. L. Poncet et al. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 12 août 2022 ; doi : 10.1186/s12966-022-01342-9

2. J. Bernard et al. *Bull Épidémiol Hebd.*, 12 avril 2023 ; beh/2023/6/2023_6_1

3. P. Martinot et al. *Sci Rep.* 8 juin 2021 ; doi : 10.1038/s41598-021-90867-3

4. S. Yang et al. *J Child Psychol Psychiatry.*, 29 août 2023 ; doi : 10.1111/jcpp.13887



Alliance autour des maladies rares

Daria Julkowska coordonne depuis plusieurs années des projets européens de soutien à la recherche sur les maladies rares. Au terme d'efforts récompensés par le Prix Appui à la recherche de l'Inserm, ces initiatives réunissent aujourd'hui financeurs, chercheurs, médecins, industriels, patients et familles. Un réseau indispensable pour relever le défi du diagnostic et du soin de ces maladies qui concernent moins de 5 cas pour 10 000 personnes.

Daria Julkowska
institut thématique Génétique,
génomique et bioinformatique, Paris





Daria Julkowska a fait des maladies rares son cheval de bataille. Coordinatrice de projets européens dès 2010, elle contribue largement avec son équipe au formidable élan donné à la recherche sur ces maladies depuis plusieurs années. Il faut dire qu'elle croit à la fois à la cause et en l'Europe. Avec 7 000 maladies rares qui touchent près de 30 millions de personnes en Europe, les besoins sont énormes. En effet, il faut en moyenne quatre ans d'errance avant d'obtenir un diagnostic et plus de 90 % des patients demeurent sans solution thérapeutique... Quant à l'Europe, l'adjointe à la direction de l'Institut thématique Génétique, génomique et bioinformatique considère cette union comme une chance.

De la conviction européenne...

Après un doctorat en microbiologie à l'université Paris XI, Daria Julkowska débute un postdoctorat à l'Institut Pasteur sur le tripanosome, un parasite pathogène pour l'humain. Au cours de cette expérience, la jeune scientifique a un déclic sur ses envies professionnelles. « *Je ne partageais pas l'excitation de certains collègues de travailler 15 ou 20 ans en laboratoire sur un même sujet. Pour autant j'étais passionnée par le secteur de la recherche. Alors je suis retournée sur les bancs de la fac pour compléter ma formation !* » Elle choisit un diplôme de communication au Conservatoire national des arts et métiers, auquel elle ajoute un cursus sur l'Union européenne. Forte de cette double, voire triple casquette, elle jette son dévolu



Depuis 2010, Daria Julkowska coordonne des programmes européens sur les maladies rares.

à l'issue de son postdoctorat sur un poste de « manager » du projet E-Rare 2, coordonné par l'Inserm, un programme européen destiné à fédérer les agences de financement de la recherche dans le domaine des maladies rares. Très à l'aise dans ces fonctions, elle se voit rapidement confier la coordination de l'ensemble du projet, puis du programme suivant, E-Rare 3. En route, elle muscle encore son parcours avec un master en management de la recherche.

... au service des patients

« *Ces années ont permis de bien structurer le financement de la recherche sur les maladies rares en Europe. Mais il était temps d'ajouter des outils et des supports pour faciliter cette recherche et intégrer davantage les infrastructures, les réseaux d'experts ou encore les associations de patients.* » Débute alors une opération de lobbying auprès de la Commission européenne pour étendre et pérenniser ces efforts. C'est ainsi que voit le jour le Programme conjoint européen sur les maladies rares pour la période 2019-2024. « *Nous avons*

créé tout un écosystème qui inclut par exemple des registres de patients, des biobanques, des formations, avec près de 100 millions d'euros investis et 130 partenaires européens. » Mais ce n'est pas encore assez. Daria Julkowska et son équipe décident de poursuivre avec le projet European Rare Diseases Research Alliance (Erdera), initié en septembre dernier. « *Nous voulons relever deux défis supplémentaires*

: abaisser à six mois le délai pour obtenir un diagnostic et permettre le lancement de nombreux essais cliniques. Trop de malades sont laissés sans traitement. » Après plusieurs années à ce rythme, Daria Julkowska n'éprouve aucune lassitude. « *Le domaine des maladies rares est extraordinaire, avec un niveau d'engagement remarquable de la part des soignants, des familles et des chercheurs. Leur passion entretient chaque jour notre motivation.* » Le Prix Inserm de l'Appui à la recherche est la reconnaissance du travail mené jusque-là et des engagements pris pour demain avec Erdera. Encore tout un programme. ■

« Nous avons créé tout un écosystème, avec près de 100 millions d'euros investis et 130 partenaires européens »

La science pour la santé.

L'Inserm est le seul organisme de recherche public français entièrement dédié à la santé. Notre objectif : faire progresser les connaissances sur le vivant et sur les maladies et développer l'innovation pour améliorer la santé de tous.

Le Grand Prix rend hommage à un acteur ou une actrice de la recherche scientifique française dont les travaux ont permis des progrès remarquables dans la connaissance de la physiologie humaine, en thérapeutique et, plus largement, dans la recherche en santé.

Le Prix Recherche distingue un chercheur ou une chercheuse, un enseignant-chercheur ou une enseignante-chercheuse ou enfin un clinicien chercheur ou une clinicienne chercheuse dont les travaux ont particulièrement marqué le champ de la recherche fondamentale, de la recherche clinique et thérapeutique ou de la recherche en santé publique.

Le Prix Innovation revient à un chercheur ou une chercheuse dont les travaux ont fait l'objet d'une valorisation entrepreneuriale.

Le Prix Science et société-Opecst récompense un chercheur ou une chercheuse, ou un personnel d'appui ou d'accompagnement de la recherche qui s'est distingué dans le domaine de la valorisation de la recherche et par sa capacité à être en dialogue avec la société et les questions des citoyens sur leur santé.

Le Prix Appui à la recherche enfin est décerné à un personnel d'appui ou d'accompagnement de la recherche pour des réalisations marquantes au service de l'accompagnement de la recherche.

Inserm

La science pour la santé
From science to health