Tome 193 — Décembre — N° 9 2009

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Jacques-Louis Binet, Secrétaire perpétuel
et Raymond Ardaillou, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe
Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE
16, RUE BONAPARTE — 75272 PARIS CEDEX 06
http://www.academie-medecine.fr

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Jacques-Louis Binet, Secrétaire perpétuel
et Raymond Ardaillou, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Rédacteur en chef adjoint : Professeur Monique Adolphe
Adjointe à la Rédaction : Odette de Monts

Les sommaires du « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine » sont reproduits dans les « Current Contents » de l'Institute for Scientific Information (Philadelphie). Les articles sont indexés dans le « Bioresearch Index » du Biosciences Information Service (Philadelphie), dans l'index Medicus, dans Excerpta medica et dans le « Bulletin Signalétique » du C.N.R.S. (Paris).

sommaire

Séance commune de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de médecine : Sur la plasticité cellulaire : de l'embryon à la fibrose et au cancer

1967 Introduction
Gérard Orth

1969 Transitions épithelium-mésenchyme dans le développement et la progression des carcinomes
Epithelial-mesenchymal transitions in cancer onset and progression
Jean-Paul Thiery

1981 Transition épithélio-mésenchymateuse et réparation des blessures cutanées
Epithelio-mesenchymal transition and cutaneous wound healing
Pierre Savagner, Valérie Arnoux

1993 Rôle de la plasticité cellulaire dans la progression et la régression de la fibrose rénale
Role of cell plasticity in progression and regression of renal fibrosis
Jean-Claude Dussaule, Domnique Guerrot, Anne-Cécile Huby, Jean-Jacques Boffa, Christos Chatziantoniou

2005 La transition épithélio-mésenchymateuse dans le greffon rénal
Epithelial-mesenchymal transition in kidney grafts
Eric Rondeau, Alexandre Hertig, Cédric Rafat, Yi-chu Xu-Dubois

2017 Rôle de la transition épithélio-mésenchymateuse au cours de la progression tumorale
Role of epithelial-mesenchymal transition in tumor progression
Alain Puisieux

Information

2035 Les pôles de compétitivité biomédicaux français : une opportunité pour la recherche partenariale public-privé en santé
French biomedical competitiveness clusters : opportunities for public-private partnerships
Daniel Vasmant

Communications

2045 Évaluation immunohistochimique du risque métastasique dans les cancers du sein débutants sur microbiopsies
Early breast carcinoma profiling based on quantitative immunocytochemistry can help predict the risk of early distant metastasis
Colette Taranger-Charpin, Sophie Giusiano, Véronique Secq, Amine Djemli, Lucile Andrac, Marie-Noëlle Lavaut, Claude Allasia, Stéphane Garcia

2063 Comment prendre en compte le risque génétique de cancer du sein ? Gènes impliqués et risques tumoraux associés
Implications of genetic risk factors in breast cancer : culprit genes and associated malignancies
Dominique Stoppa-Lyonnet, Bruno Buecher, Marion Gauthier-Villars, Claude Houdayer, Antoine de Pauw, Anne de la Rochefordière, Pascale This, Bernard Asselain, Nadine Andrieu

Rapports

2087 09-17 Prise en charge des urgences allergiques sévères
Emergency management of severe allergic reactions
Alain Larcan, Denise-Anne Moneret-Vautrin (au nom de la Commission IX — Chirurgie-Anesthésiologie-Réanimation)

2093 09-18 Diffusion et validation des tests génétiques en France
Implementation and validation of genetic tests in France
Jean-Yves Le Gall, Raymond Ardaillou (au nom d'un groupe de travail)

2121 09-19 Les bonnes pratiques de désinfection des sondes d'échographie endo-vaginales et endo-rectales
Good practices for disinfection of endo-vaginal and endo-rectal ultrasonic probes
Emmanuel-Alain Cabanis, Claude-Henri Chouard (au nom d'un groupe de travail et de la Commission XX)

Communiqué

2127 Réduire l'exposition aux ondes des antennes-relais n'est pas justifié scientifiquement
André Aurengo (au nom de l'Académie nationale de médecine, de l'Académie des sciences et de l'Académie des technologies)

Chroniques historiques

2131 Quarante-quatre ans avant l'Académie Royale de Médecine, la Société Royale de Médecine
Forty-four years before the Royal Academy of Medicine, the Royal Society of Medicine
Laurence Camous, Jacques-Louis Binet

2137 L'oxygénothérapie, jouvence du vieillissement
Émile Aron

Présentation d'ouvrages

2145 Berche P. — L'histoire secrète des guerres biologiques. Mensonges et crimes d'État. Collection Robert Laffont, 2009, 389 p.
Présenté par Jean-Étienne Touze

Vie de l'Académie

2147 Proclamation des résultats du concours 2009
Raymond Ardaillou

2155 Valeur artistique des œuvres picturales des enfants. Peintures et dessins d'enfants
Géraud Lasfargues

2169 Molière et les médecins, ou comment exorciser la maladie par le rire
Patrick Dandrey

2181 Enseignement et Recherche en CHU
Madame Valérie Pécresse, Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

2189 Réception des nouveaux membres
Géraud Lasfargues

2191 Actes

2201 Langue française et médecine
Mise à jour du vocabulaire médical
Pierre Delaveau, Maurice Cara †, Jean Civatte, Claude-Pierre Giudicelli, Pierre Godeau, Jacques Hureau, Jean-Roger Le Gall, Jean-Louis Michaux, Denise-Anne Moneret-Vautrin, François Rhodain. Invitée : M^me^ Ségolène Aymé (au nom de la Commission XIX — Langue française — sous groupe du Dictionnaire)

2235 Remerciements aux experts

Index 2009

2237 Auteurs
2245 Key-words
2257 Mots Matières
2269 Index vie académique

Recommandations aux auteurs

2286 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

2287 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 1967-1968, séance du 1er décembre 2009

Séance commune de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de médecine, le mardi 1er décembre 2009 à l'Académie nationale de médecine

La plasticité cellulaire : de l'embryon à la fibrose et au cancer

Mots-clés : Fibrose. Tumeurs. Développement embryonnaire.

Cellular plasticity : from the embryo to fibrosis and cancer

Key-words (Index medicus) : Fibrosis. Neoplasms. Embryonic development.

INTRODUCTION

Gérard ORTH *

Messieurs les Présidents,
Messieurs les Secrétaires perpétuels,
Mesdames, Messieurs,

Cette séance commune de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de médecine, intitulée « La plasticité cellulaire : de l'embryon à la fibrose et au cancer », a pour ambition de mettre en lumière le plus bel exemple de plasticité cellulaire, la transition épithélio-mésenchymateuse. Le concept de transition épithélio-mésenchymateuse a été proposé par Élizabeth Hay, il y a plus de quarante ans. Ce processus aboutit à la conversion de cellules épithéliales polarisées, immobiles, en cellules mésenchymateuses mobiles. Il s'accompagne de la perte des jonctions cellulaires et des marqueurs de polarité des cellules épithéliales, d'une réorganisation de leur cytosquelette, et d'une dégradation de la membrane basale sur laquelle elles reposent. Ce processus est observé non seulement au cours du développement embryonnaire, mais aussi chez l'adulte.

Rappelons, en effet, que la transition épithélio-mésenchymateuse joue un rôle crucial à diverses étapes du développement embryonnaire, comme la formation du mésoderme ou celle de la crête neurale. Bien des progrès ont été réalisés dans la

* Membre de l'Académie des sciences, e-mail : gorth@pasteur.fr

compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires complexes que ce processus met en jeu : les signaux inducteurs extracellulaires et les voies de signalisation ; les facteurs de transcription spécifiquement exprimés au cours de ce processus et leurs gènes cibles (comme l'E-cadhérine, ...). Rappelons aussi que ce processus est réversible. La transformation d'une cellule mésenchymateuse en cellule épithéliale, c'est-à-dire, une transition mésenchymato-épithéliale, intervient, en particulier, lors de la formation de l'épithélium du néphron, au cours du développement du rein.

Mais la réexpression d'un programme de transition épithélio-mésenchymateuse peut, également, se produire chez l'adulte : lors de processus physiologiques, comme la réparation de l'épiderme après une blessure, ou lors de processus pathologiques, comme la fibrose d'organe et les processus d'invasion et de métastases de certaines cellules tumorales épithéliales. Ce domaine de la recherche biomédicale est en plein essor. Il permet des progrès dans la compréhension de la pathogenèse de maladies humaines, mais aussi l'élaboration de stratégies thérapeutiques nouvelles.

Cette séance a pour ambition de vous présenter un panorama des progrès dans notre compréhension du rôle que jouent la transition épithélio-mésenchymateuse (et la transition endothélio-mésenchymateuse), ainsi que la transition mésenchymato-épithéliale, au cours du développement et lors de processus physiologiques et pathologiques, chez l'adulte. Je voudrais remercier les conférenciers qui nous ont permis d'élaborer le programme de cette réunion : Madame Nicole Le Douarin qui devait participer à cette séance, mais qui est actuellement au Brésil et vous prie d'excuser son absence, et Messieurs Jean-Claude Dussaule, Alain Puisieux, Eric Rondeau, Pierre Savagner et Jean-Paul Thiéry.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 1969-1979, séance du 1er décembre 2009

Transitions épithélium mésenchyme dans le développement et la progression des carcinomes

Mots-clés : Épithélium. Gastrulation. Organogénèse. Carcinomes. Métastases tumorales. Mésoderme.

Epithelial-mesenchymal transitions in cancer onset and progression

Key-Words (Index Medicus): Epithelium. Gastrulation. Organogenesis. Carcinoma. Neoplasm. Metastasis. Mesoderm.

Jean-Paul THIERY *

RÉSUMÉ

Les transitions épithélium-mésenchyme (EMT) contrôlent de multiples étapes de la morphogenèse et de l'organogenèse. Le mésenchyme est apparu il y a huit cents millions d'années pour la première fois chez des diploblastes. Ce mécanisme a été conservé au cours de l'évolution et intervient dès le stade de la gastrulation dans très nombreuses espèces pour assurer la formation du mésoderme. Les mécanismes de signalisation des EMT, bien que diversifiés, convergent vers la machinerie adhésive. Les mécanismes des EMT sont aussi étroitement associés à ceux contrôlant la détermination et la différenciation. Les EMT sont réactivées dans les tissus adultes soumis à des agents toxiques ou au cours de la réparation tissulaire. Les EMT sont potentiellement critiques lors du processus invasif des carcinomes. Ils conduisent à la formation de cellules de phénotype mésenchymateux qui franchissent la barrière endothéliale et disséminent. Une transition mésenchyme-épithélium conduit à la formation de macro-métastases aux sites secondaires. L'état mésenchymateux transitoire des carcinomes confère des propriétés de cellules souches, une protection contre la mort cellulaire, une immunosuppression, et une résistance aux molécules de chimiothérapies et aux thérapies ciblées.

SUMMARY

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a major process controlling multiple developmental events. The mesenchyme appeared as a transient state in diploblasts more than 800

* Institute of Molecular Cell Biology, Experimental Therapeutic Center, 61 Biopolis Drive and Cancer Science Institute, 28 Medical Drive 117456, National University of Singapore, Republic of Singapore, e-mail : jpthiery@imcb.a-star.edu.sg.

Tirés-à-part : Professeur Jean-Paul Thiery, même adresse
Articla reçu et accepté le 23 novembre 2009

million years ago. EMT has been conserved through evolution to control morphogenetic events, such as the formation of the three primary germ layers during gastrulation. Interestingly, related signal transduction pathways are remarkably conserved in many species. In the animal kingdom, EMT controls the intercellular adhesion machinery and its associated cytoskeleton. EMT pathways are also intimately involved in determination and differentiation programs, and are reactivated in adult tissues following injury or exposure to toxic agents. EMT is likely to play a role in early steps of carcinoma invasion, enabling blood or lymph vessel intravasation. Mesenchymal-like carcinoma cells undergo a mesenchymal to epithelial transition at distant sites from the primary tumor, and eventually form macrometastases. The mesenchymal-like state of cancer cells confers stemness, protection from cell death, immune escape and, most importantly, resistance to conventional and targeted therapies. Current strategies based on the EMT concept are aimed at designing new therapeutic approaches that interfere with the plasticity of carcinoma cells.

INTRODUCTION

Les épithéliums résultent d'un assemblage cohérent de cellules hautement polarisées reposant sur une lame basale. Les cellules épithéliales possèdent des jonctions adhésives caractéristiques localisées dans le domaine membranaire latéral. Les jonctions adhérentes et les desmosomes sont des structures spécialisées identifiées à l'origine par microscopie électronique. Les cellules forment aussi des jonctions serrées au niveau apical du domaine latéral ; ces jonctions assurent un contrôle strict du flux ionique et par voie de conséquence forment une barrière très étanche. Les cellules mésenchymateuses forment un réseau très lâche de cellules isolées insérées dans une matrice extracellulaire dense. Les cellules mésenchymateuses interagissent de façon très préférentielle avec certains composants de la matrice extracellulaire et demeurent séparées des épithéliums par une membrane basale. Dès les premiers stades du développement, les cellules mésenchymateuses communiquent avec les épithéliums afin de promouvoir une différenciation des tissus et des ébauches d'organes. Ainsi les interactions épithélium-mésenchyme jouent un rôle capital dans la morphogenèse et l'organogenèse et ont fait l'objet de très nombreux travaux pour identifier les facteurs responsables de ces interactions réciproques. Certaines cellules épithéliales peuvent modifier leur morphologie au sein des épithéliums et forment localement des invaginations ou des évaginations par constriction différentielle du domaine apical. Elles peuvent aussi considérablement modifier leurs propriétés adhésives et se dissocier de l'épithélium pour adopter une morphologie mésenchymateuse. Ce processus appelé transition épithélium-mésenchyme (en anglais abrévié EMT) contribue de façon décisive à la formation du plan de l'embryon au cours de la gastrulation, puis pendant la morphogenèse. L'EMT est aussi impliquée dans un certain nombre de pathologies dont le cancer. L'EMT fait aujourd'hui l'objet de recherches dans de nombreux laboratoires dont les travaux sont cités dans des revues récentes de notre laboratoire [1-3].

EMT au cours de l'embryogenèse et de l'organogenèse

La gastrulation chez les espèces les plus primitives, les diploblastes, fait intervenir différents mécanismes contrôlant la plasticité des épithéliums [4]. La formation d'une bicouche peut impliquer un mouvement cohérent de cellules épithéliales par involution, ingression ou par délamination de cellules épithéliales (EMT). L'EMT est un mécanisme très ancien apparu il y a près de huit cents millions d'années qui a été conservé au cours de l'évolution chez les métazoaires.

L'embryon de drosophile gastrule par invagination suivi d'une EMT. Un crible génétique a permis d'identifier les voies de signalisation aboutissant à l'enclenchement de l'EMT et à la formation du mésoderme. Toll induit la translocation du facteur NFκb dans le noyau assurant l'induction de la transcription de deux gènes, Snail et Twist, codant des facteurs de transcription contribuant à l'exécution du programme EMT dans de très nombreuses espèces [5]. Snail, un facteur de transcription à doigt de zinc, est un répresseur transcriptionnel de nombreux gènes dont celui codant la E-cadhérine, une glycoprotéine transmembranaire responsable de l'adhérence intercellulaire dépendant du calcium des cellules épithéliales. Mais Snail contribue aussi à la répression de la différenciation du neurectoderme et à l'arrêt de la division cellulaire. Twist est un facteur de transcription (*basic helix loop helix* ; bHLH) qui contrôle la constriction apicale des cellules en agissant sur la contraction du réseau d'acto-myosine et module les interactions intercellulaires. Un scénario similaire se produit chez l'oursin, où Snail et Twist contrôlent la répression du gène codant la protéine E-cadhérine mais aussi son endocytose, permettant une dissociation très rapide de l'épithélium pour former le mésenchyme primaire de l'embryon. Divers facteurs de transcription ont été identifiés dans cette voie de signalisation induite par Wu [6].

Chez les vertébrés, on retrouve deux membres de la famille Snail, SNAI1 et SNAI2 (appelé Slug à l'origine), et Twist dans différents programmes d'EMT au cours de la gastrulation ou dans la formation des cellules de la crête neurale. Cependant les voies de signalisations présentent des caractéristiques spécifiques dans chaque famille de vertébrés. Les éléments les plus importants de ces voies de signalisation concernent le contrôle de la morphologie des cellules et leurs propriétés adhésives, ainsi que l'inhibition de la prolifération et le maintien de la survie cellulaire. Le programme EMT est par ailleurs étroitement lié aux programmes contrôlant la formation et la différenciation des lignages cellulaires [3].

De même, l'EMT contrôle la formation et la morphogenèse des somites, structures métamériques, à l'origine des vertébrés du derme et des muscles thoraciques, abdominaux et des membres. Le récepteur c-Met et son ligand le facteur de croissance hépatique (HGF) est impliqué dans la délamination des cellules du myotome au niveau des bourgeons de membres. La morphogenèse du tractus germinal masculin fait intervenir une EMT accompagnant la régression des canaux de Muller. Cette EMT est contrôlée par l'hormone mullérienne (*Mullerian inhibiting substance*), un membre de la superfamille des TGFβ. On retrouve aussi une contri-

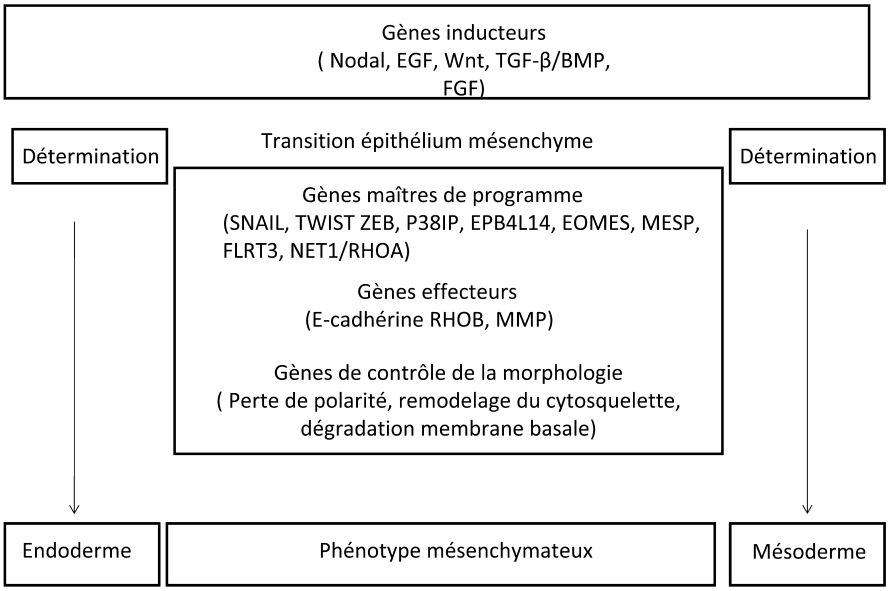


Fig. 1. — Modèle générique de la gastrulation chez les amniotes.

bution de l'EMT dans la formation des cordons testiculaires et dans la soudure des deux segments du palais secondaire pour former la voûte palatine [1-3].

L'EMT intervient de façon prépondérante dans l'histogenèse du cœur. Trois cycles EMT et MET participent à la formation de la splanchnopleure, puis du myocarde et de l'endocarde et, enfin, à la formation des valves atrio-ventriculaires. Les facteurs de croissance de la famille TGFβ, la voie Notch et les récepteurs ErbB participent à la formation des valves cardiaques [3].

Ainsi l'EMT et son mécanisme inverse la MET contribuent de façon majeure aux étapes précoces du développement. Une mutation affectant une des voies de signalisation prépondérantes de l'EMT provoque un arrêt du développement. Les mutations des gènes codant le récepteur 1 des facteurs de croissance fibroblastique (FGFR1), un de ses ligands, FGF4 ou SNA1 provoquent un arrêt au stade gastrula chez la souris [7]. L'inactivation du gène c-Met bloque la formation des muscles des membres et la mutation des facteurs de transcription Hey dans la voie Notch provoque des malformations cardiaque majeures [8].

Chez l'adulte, l'EMT n'intervient que dans de très rares situations physiologiques comme l'intériorisation des cellules de l'épithélium ovarien au cours de l'ovulation [9]. Elle joue cependant un rôle majeur dans la cicatrisation des épithéliums. Ce sujet est amplement abordé dans ce volume dans l'article présenté par Pierre Savagner. Des données récentes montrent que chez le poisson zèbre, l'épicarde peut donner naissance à des vaisseaux coronariens facilitant la régénération du myocarde. On peut donc espérer que la régénération tissulaire puisse être accélérée par une EMT [10].

Fibroses

Cependant il faut souligner que l'EMT contribue au développement de la fibrose de plusieurs organes comme le rein, le foie et le cœur [11, 12]. La fibrose constituée par une matrice extracellulaire très réticulée et des fibroblastes provoque un dysfonctionnement grave de ces organes. Des modèles transgéniques murins ont montré qu'une fraction des fibroblastes de fibrose rénale provenait de l'épithélium rénal ou de l'endothélium cardiaque dans le cas de la fibrose du cœur. La voie de signalisation activant le récepteur conventionnel au TGFβ a été mise en évidence dans plusieurs pathologies fibrotiques. Des essais précliniques basés sur un traitement par des inhibiteurs de cette voie de signalisation comme le facteur antagoniste BMP7 ont montré leur efficacité. La preuve formelle d'un tel mécanisme n'est pas définitivement établie chez l'homme ; mais de nombreux indices tendent à confirmer l'origine épithéliale d'une fraction des fibroblastes activés. Les articles présentés dans ce volume par Jean-Claude Dussaule et Éric Rondeau font le point sur cette question d'actualité en pathologie.

Progression des carcinomes

Les carcinomes apparaissent au sein des épithéliums après transformation cellulaire. Des événements génétiques comme des mutations ponctuelles activatrices, des délétions ou des amplifications de régions chromosomiques ainsi qu'une altération du contrôle de l'expression des gènes par des mécanismes épigénétiques interviennent dans les phases précoces de la transformation cellulaire. Les zones lésées peuvent conduire successivement à une hyperplasie bénigne suivie par des stades de type adénomateux, avant d'acquérir des propriétés malignes. À ce stade les carcinomes sont confinés dans l'épithélium bordé par une membrane basale et qualifiés ainsi d'*in situ*. Dès ce stade et contrairement au dogme bien établi d'une non dissémination des cellules carcinomateuses dans le microenvironnement sous-jacent à l'épithélium, on a récemment mis en évidence que des cellules issues du carcinome primitif ont atteint des organes distants [13, 15]. Ceci laisse supposer que le processus invasif ait déjà débuté dans certaines régions du carcinome *in situ* où la membrane basale est déjà fragmentée. Ces zones de micro-invasion sont difficiles à détecter dans le cadre de l'analyse pathologique de routine qui ne fait l'objet que de quelques coupes histologiques au sein de la tumeur primitive.

La détection de cellules micro-métastatiques dans le sang circulant ou dans la moelle osseuse de la crête iliaque ou du sternum démontre que la dissémination des carcinomes implique une EMT à un stade précoce des formes invasives. La visualisation d'un processus EMT au sein d'un carcinome mammaire est très difficile car il est impossible de reconnaître avec certitude une cellule maligne isolée au sein du stroma tumoral par histologie classique. Tout récemment de telles cellules ont été mises en évidence dans des carcinomes mammaires au contact de cellules endothéliales et en association avec des macrophages [16]. Des modèles expérimentaux utilisant la microscopie bi-photonique ont permis de visualiser en temps réel la

dissociation des cellules malignes de carcinomes mammaires et leur migration vers les capillaires sanguins ou lymphatiques voire même leur pénétration dans les vaisseaux [17, 18]. Des cellules isolées présentant toutes les caractéristiques d'une EMT sont présentes dans la zone de la progression des carcinomes colorectaux. Il est proposé que ces cellules proviennent de structures épithéliales du carcinome et reforment, à leur tour, un nouvel îlot épithélial accomplissant ainsi de nombreux cycles EMT/MET aussi bien au sein de la tumeur primitive que dans la métastase [19].

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la plupart des types de carcinomes. Le processus d'EMT est invoqué dans la majorité d'entre eux. Il reste cependant à démontrer de façon formelle que cette transition est bien responsable de l'invasion locale ou de la dissémination à distance. En effet le mécanisme de migration collective de feuillets épithéliaux peut aussi contribuer à l'invasion locale voir même à la dissémination dans les ganglions lymphatiques [20, 21].

Modèles d'étude de l'EMT des carcinomes

Les travaux pionniers de Elisabeth Hay *et coll.,* ont ouvert la voie à l'étude *in vitro* de l'EMT grâce à la mise au point de culture d'un épithélium sur un gel tridimensionnel de collagène [22]. Il a fallu cependant attendre une vingtaine d'années pour découvrir l'existence de facteurs solubles capable d'induire la dissociation de cellules épithéliales. Il revient à Sir Michael Stoker d'avoir découvert un facteur d'origine fibroblastique capable de dissocier des cellules épithéliales rénales [23]. Ce facteur appelé à l'origine *scatter factor* s'est avéré être identique à un facteur de croissance d'origine hépatique appelé *hepatocyte growth factor* (HGF). Dans le même temps d'autres facteurs de croissance ont montré leurs propriétés dissociantes et motogènes, comme les facteurs de croissance fibroblastique FGF1, 7, 10, des membres de famille EGF, l'IGF1, 2 ou le TGFβ1 [1]. De nombreuses voies de signalisation ont été mises en évidence dans l'EMT *in vitro* impliquant l'activation de récepteurs transmembranaires et en aval de nombreux effecteurs. Un ou plusieurs facteurs de transcription de la famille Snail, Twist ou Zeb sont fréquemment associés à l'EMT [3]. Chacun de ses facteurs de transcription active ou réprime un grand nombre de gènes dont une fraction seulement intervient directement dans l'exécution du programme de dissociation. Ainsi SNAI1 protège contre l'apoptose et Twist joue un rôle capital dans la protection contre la sénescence des cellules au cours du processus de transformation. Ces études sont décrites en détail dans l'article présenté par Alain Puisieux [24]. L'ensemble des études réalisées *in vitro* sur des lignées cellulaires de carcinomes démontrent que les mécanismes contrôlant l'EMT au cours du développement embryonnaire on été en grande partie réutilisés par les cellules malignes [3]. Plusieurs modèles murins transgéniques de tumeurs mammaires ont permis de mettre en évidence une EMT au sein de la tumeur primitive et de déterminer son importance dans la progression métastatique et dans la récidive. D'autres modèles reposant sur l'inoculation de cellules malignes

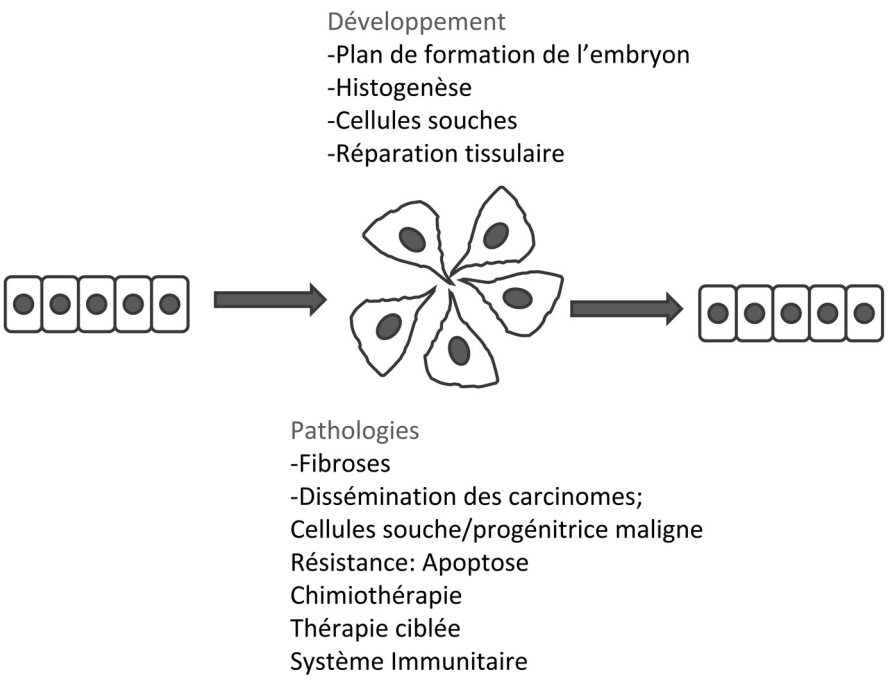


FIG. 2. — La transition épithélium-mésenchyme, un mécanisme essentiel du développement des métazoaires et ses effets adverses dans les pathologies.

ont permis de démontrer l'importance de certains facteurs de croissance et facteurs de transcription associés à l'EMT dans les différentes étapes de progression tumorale. Ces modèles sont utilisés aujourd'hui pour définir plus précisément les propriétés des cellules mésenchymateuses qui apparaissent transitoirement dans les carcinomes. Les cellules mésenchymateuses sont plus résistantes à l'apoptose. L'EMT confère aussi des propriétés immunosuppressives qui facilitent la dissémination [25]. Des sous populations cellulaires malignes sélectionnées par cytométrie de flux et capables de former des sphéroïdes *in vitro* et des tumeurs *in vivo* après injection d'un très petit nombre de cellules présentent un phénotype mésenchymateux. Cette observation a conduit à émettre l'hypothèse que l'EMT confère des propriétés de cellules souches [26, 27]. Cette hypothèse a reçu un certain nombre de confirmations expérimentales aussi bien *in vitro* qu'in *vivo*. Elle s'applique aussi aux cellules normales. Le maintien de l'état mésenchymateux fait intervenir des facteurs de transcription comme Zeb1 et Zeb2 qui sont eux-mêmes réprimés par des micro ARN des familles 200 et 205 [28]. De fait, diverses boucles rétroactives et des modifications post-traductionnelles peuvent ajuster très finement le niveau d'expression de ces facteurs effecteurs de l'EMT. Enfin des propriétés de résistance à la chimiothérapie conventionnelle apparaissent fortement corrélées avec le phénotype mésenchymateux. Plusieurs grandes entreprises pharmaceutiques envisagent

des criblages de petites molécules ou d'anticorps permettant de pallier la résistance aux thérapies anticancéreuses.

Notre laboratoire s'est engagé dans cette voie et a mis au point une méthode de criblage à haut débit afin de déterminer la combinaison la plus pertinente de petites molécules inhibitrices de voies de transductions conférant le phénotype mésenchymateux [29].

CONCLUSION

Après plus de quarante années suivant les travaux pionniers des embryologistes, le concept de l'EMT a permis de faire progresser notre connaissance des grands principes fondateurs de la formation du plan des embryons et plus récemment de mieux appréhender le processus invasif et métastatique des tumeurs. Ce concept doit apporter de nouvelles stratégies thérapeutiques pour retarder, voire inhiber totalement les mécanismes de résistance aux traitements anticancéreux qui inéluctablement assombrissent le pronostic vital des patients.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Thiery, J.P. — Epithelial-mesenchymal transitions in tumor progression. *Nature Cancer Review,* 2002, *2*, 442-454.

[2] Thiery J.P., and Sleeman J.P. — Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.,* 2006 *7*, 131-142.

[3] Thiery J.P., Acloque H., Huand Y.J.H., Nieto A. — Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell,* 2009, *139* 871-890.

[4] Price A.L., Patel N.H. — The evolution of gastrulation: Cellular and Molecular Aspects. *In Gastrulation: From Cells to Embryo, C.D. Stern, ed. (Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press)* 2004, pp 695-701 .

[5] Kolsch V., Seher T., Fernandez-Ballester G.J., Serrano L., Leptin M. — Control of Drosophila gastrulation by apical localization of adherens junctions and RhoGEF2. *Science,* 2007, *315*, 384-386.

[6] Wu S.Y., McClay D.R. — The Snail repressor is required for PMC ingression in the sea urchin embryo. *Development,* 2007, *134*, 1061-1070.

[7] Ciruna B., and Rossant J. — FGF signaling regulates mesoderm cell fate specification and morphogenetic movement at the primitive streak. *Dev. Cell,* 2001, *1*, 37-49.

[8] Fischer A., Steidl C., Wagner T.U., Lang E., Jakob P.M., Friedl P *et al.,* — Combined loss of Hey1 and HeyL causes congenital heart defects because of impaired epithelial to mesenchymal transition. *Circ. Res.,* 2007, *100*, 856-863.

[9] Ahmed N., Maines-Bandiera S., Quinn M.A., Unger W.G., Dehar S., and Auersperg N. — Molecular pathways regulating EGF-induced epithelio-mesenchymal transition in human ovarian surface epithelium. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.,* 2006, *290*, 1532-1542.

[10] Lepilina A., Coon A.N., Kikuchi K., Holdway J.E., Roberts R.W., Burns C.G., *et al.* — A dynamic epicardial injury response supports progenitor cell activity during zebrafish heart regeneration. *Cell,* 2006, *127*, 607-619.

[11] Nielson E.G. — Mechanisms of disease: fibroblasts-a new look at an old problem. *Nature Clin. Practice Nephrology*, *2*, 101-107.

[12] Kalluri R. Weinberg R.A. — The basics of epithelial mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.,* 2009, *119*, 1420-1428.

[13] Pantel K., Alix-Panabières C., and Riethdorf S. — Cancer micrometastases. *Nature Rev. Clinic. Oncol.,* 2009, *6*, 339-351.

[14] Husseman Y., Geigl J.B., Shubert F., Musiani P., Meyer M., Burghart E., *et al.* — Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell,* 2008, *13*, 58-68.

[15] Bidard F.C., Vinvent-Salomon A., Gomme S., Nos C., de Rycke Y., Thiery J.P., *et al.* — Disseminated tumor cells of breast cancer patients: a strong prognostic factor for distant and local relapse. *Clin. Cancer Res.,* 2008, *14*, 3306-3311.

[16] Robinson B.D., Sica G.L., Liu Y.F. Rohan T.E., Gertler F.B. Condeelis J.S., *et al.* — Tumor microenvironment of metastasis in human breast carcinoma: a potential prognostic marker linked to hematogenous dissemination. *Clin. Cancer Res.,* 2009, *15*, 2433-2441.

[17] Condeelis J., and Segall J.E. — Intravital imaging of cell movement in tumours. *Nat. Rev. Cancer*, 2003*, 3,* 921-930.

[18] Giampieri S., Manning C., Hooper S., Jones L., Hill C.S., and Sahai E. — Localized and reversible TGFβ signaling switches breast cancer cells from cohesive to single cell motility. *Nature Cell Biol.*, 2009*, 11*, 1287-1296.

[19] Brabletz T., Jung A., Spaderna S., Hlubek F., and Kirchner T. — Opinion: migrating cancer stem cells — an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat. Rev. Cancer*, 2005, *5*, 744-749.

[20] Friedl P., and Gilmour D. — Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.,* 2009, *10*, 445-457.

[21] Thiery J.P. — Metastasis: Alone or Together. *Current Biol.,* 2009, *19*, 1121-1123.

[22] Hay E.D. — An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat.*, 1995, *154*, 8-20.

[23] Stoker M., Gheradi E., Perryman M., Gray J. — Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell mobility. *Nature, 327,* 239-242.

[24] Ansieau S., Bastid J., Doreau A., Morel A.P., Bouchet B.P., Thomas *et al.* — Induction of EMT by twist proteins as a collateral effect of tumor-promoting inactivation of premature senescence. *Cancer Cell*, 2008, *14*, 79-89.

[25] Kudo-Saito C., Shirako H., Takeuchi T., and Kawakami Y. — Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells. *Cancer Cell*, 2009,*15*, 195-206.

[26] Morel A.-P., Lièvre M., Thomas C., Hinkal G., Ansieau S. and Puisieux A. — Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition. *PLos One*, 2008, *3*, e2888.

[27] Mani S.A., Guo W., Liao M.J., Eaton E.N., AYYANAN A., Zhou A.Y., *et al.* — The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 2008, *133*, 704-715.

[28] Wellner U., Schubert J., Burk UC., Schmalhofer O., Zhu F., Sonntag A., *et al.* — The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat. Cell Biol.*, 2009, *11*, 1487-95.

[29] Chua K.N., Ma J., Thiery J.P. — Targeted therapies in control of EMT in carcinoma and fibrosis. *Drug Discol. Today*, 2008, *4*, 261-267.

DISCUSSION

M. Jean-François BACH

Peut-on définir le moment auquel la transformation en cellules mésenchymateuses devient définitive après l'état de transition ?

La transformation en cellules mésenchymateuses se produit assez rapidement au cours du développement embryonnaire aux sites de transition épithélium-mésenchyme (EMT). Il faut noter cependant que le programme EMT n'intervient que pour une part dans la différenciation en cellules mésenchymateuses. L'inhibition de la délamination ne bloque pas complètement le programme de différenciation qui fait intervenir d'autres voies de signalisation (voir Figure 1).

M. Jean-Jacques HAUW

Existe-t-il des modifications des molécules extracellulaires (collagène, laminine...) lors de la transformation en cellule souche mésenchymateuse lui permettant de migrer d'un cancer « in situ » vers la microcirculation ?

Il est vraisemblable que certaines glycoprotéines de la matrice extracellulaires comme le collagène de type 1, la laminine 5 et la ténascine C interviennent dans ce processus de dissémination des cellules souches mésenchymateuses malignes. Il demeure cependant nécessaire d'identifier ces glycoprotéines et protéoglycannes dans les carcinomes dans la zone périphérique proche des sites d'intravasation dans les vaisseaux. Il faudrait par ailleurs disposer de marqueurs spécifiques des cellules souches malignes pour affirmer que ces cellules contribuent au microenvironnement tumoral.

M. Maurice TUBIANA

Les mécanismes d'induction de la TEM qui interviennent dans les phénomènes physiologiques (réparation d'une plaie cutanée) ou pathologiques (progression d'un cancer) ont-ils des similarités ou sont-il totalement différents ? Dans la mesure où l'on peut répondre à cette question, ce mécanisme d'induction apparaît-il le même pour tous les types de cancer ou se différencie-t-il selon le type de cancer ? A-t-on observé une réversibilité de la TEM dans certains des processus de cancérogenèse ?

Les mécanismes d'induction de l'EMT au cours de la réparation tissulaire et la progression des carcinomes partagent certains inducteurs et effecteurs de programme, Mais il existe aussi des différences significatives dans les différentes étapes de l'EMT. Pierre Savagner insiste dans son article sur l'état métastable de l'épithélium cutané au cours de la réparation. Cet état est aussi présent dans les cellules des carcinomes mais la transition vers l'état mésenchymateux peut atteindre un stade beaucoup plus avancé. De plus des

différences fondamentales existent entre ces deux types d'EMT. Les cellules des carcinomes doivent pénétrer dans les vaisseaux pour se disséminer. Des mécanismes spécifiques de cette étape ne sont pas nécessairement actifs lors de la cicatrisation de blessure. Les mécanismes contrôlant l'EMT différent selon le type de carcinome. Différents inducteurs de l'EMT peuvent intervenir dans les carcinomes mammaires, les carcinomes colorectaux ou pulmonaires. Plusieurs types d'inducteurs peuvent contribuer à la dissémination tumorale au sein d'une même tumeur. Ainsi l'hypoxie, provoque une EMT dans les zones mal irriguées de la tumeur alors que certains facteurs de croissance comme l'EGF, l'HGF le TGFbeta ou l'IGF1 produit de façon autocrine ou paracrine par les cellules du microenvironnement peuvent intervenir dans d'autres territoires de la tumeur primitive. On observe une réversion du phénotype mésenchymateux très transitoire dans un grand nombre de carcinomes. Les métastases ont assez souvent un phénotype similaire à celui de la tumeur primitive voir quelquefois plus différencié signant ainsi une réversion complète de l'EMT.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 1981-1992, séance du 1er décembre 2009

Transition épithélio-mésenchymateuse et réparation des blessures cutanées

Mots-clés : Cicatrisation. Kératinocytes. Épithélium. Mésoderme

Epithelio-mesenchymal transition and cutaneous wound healing

Key-words (Index medicus) : Wound healing. Keratinocytes. Epithelium. Mesoderm

Pierre SAVAGNER *, Valérie ARNOUX *

RÉSUMÉ

La réparation des plaies cutanées résulte d'un ensemble de processus étroitement coordonnés : l'inflammation et la formation du caillot, l'activation et la migration des kératinocytes (ré-épithélialisation), le remodèlement de la membrane basale et de la matrice extracellulaire, et la maturation du derme et de l'épiderme. Nous examinons ici le processus de ré-épithélialisation cutané en insistant principalement sur les similitudes aux plans morphologiques et moléculaires avec les phases de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) décrites durant le développement embryonnaire. De plus, les modifications altérant les structures d'adhérence cellule-cellule et cellule-substrat survenant au cours de la ré-épithélialisation présentent des caractéristiques rappelant certains processus pathologiques décrits lors de la progression cancéreuse, une autre situation impliquant des EMT partielles à totales. En conclusion, nous suggérons que la ré-épithélialisation cutanée représente une EMT partielle et réversible.

SUMMARY

Successful cutaneous wound repair involves in a series of tightly coordinated and overlapping phases, including inflammation and clot formation, keratinocyte activation and migration (re-epithelialization), basement membrane and ECM remodeling, followed by dermal and epidermal maturation. We examine here the process of wound re-epithelialization, emphasizing the similarity between re-epithelialization and developmental epithelial-mesenchymal transition (EMT), based on morphological and molecular criteria. Changes in cell-cell and cell-substrate adhesion during re-epithelialization are also reminiscent of

* IRCM, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U896 CRLC Val d'Aurelle Paul Lamarque, Montpellier, France. E-mail : psavagner@valdorel.fnclcc.fr.

Tirés-à-part : Professeur Pierre Savagner, même adresse
Article reçu et accepté le 23 novembre 2009

pathological processes described during malignant tumor progression, another situation involving partial or total EMT. We therefore propose that wound re-epithelialization represents a partial and reversible form of EMT.

INTRODUCTION

La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) décrit une évolution rapide et souvent réversible du phénotype de cellules épithéliales [1]. La transition épithélio-mésenchymateuse a été initialement décrite dans le cadre du remodelage cellulaire qui se produit au cours de la morphogénèse du cœur. Puis le concept a été appliqué à la formation du mésoderme, des crêtes neurales et plusieurs étapes du développement embryonnaire. Au cours de l'EMT, les cellules épithéliales perdent leur cohésion et subissent un relâchement partiel ou total des structures d'adhérence cellule-cellule. Elles modulent leur polarité, l'organisation de leur cytosquelette et expriment typiquement des filaments de vimentine, en lien avec une suppression plus ou moins totale des cytokératines. Chez les adultes, la guérison des plaies cutanées représente probablement le cas le mieux documenté d'EMT physiologique. L'épiderme de la peau est un épithélium stratifié kératinisé squameux. Il recouvre le derme, riche en collagène, qui assure la vascularisation de la peau. L'épiderme se compose essentiellement de kératinocytes (85 %) en combinaison avec d'autres types de cellules dont les fibroblastes, les cellules endothéliales, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et Merkel. La couche basale de l'épiderme (couche basale) est composée de kératinocytes en mitose active, ancrés à la membrane basale. Cet ancrage contrôle leur différenciation [2]. Les kératinocytes se différencient physiologiquement au cours de leur migration depuis la couche basale vers la surface de la peau. En outre, prolifération et différenciation sont mutuellement exclusifs dans l'épiderme.

La cicatrisation des plaies cutanées, un processus à plusieurs étapes

Au-delà de l'étendue des tissus endommagés ou manquants, le facteur principal de restauration fonctionnelle après la blessure est l'intégrité de la membrane basale. Si la membrane est intacte, le processus de guérison est simplifié et plus rapide. Dans tous les cas, cependant, les kératinocytes passent par un processus d'activation qui initialise la ré-épithélialisation et récapitule les étapes typiques de l'EMT. Ici, nous allons examiner ces caractéristiques communes en mettant l'accent sur les processus de cicatrisation de la plaie lorsque la membrane basale est rompue.

Le processus de cicatrisation comprend plusieurs étapes : — formation du caillot et inflammation ; — migration des kératinocytes et prolifération ; — remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) et — la réparation du derme et de l'épiderme. Le processus de ré-épithélialisation recouvre les trois dernières étapes. Il consiste dans la migration des kératinocytes à partir des bords de la plaie, dans leur prolifération, leur stratification et redifférenciation pour former un néo-épithélium [3].

L'activation des kératinocytes représente une EMT partielle

L'événement majeur initialisant la ré-épithélialisation est l'activation des kératinocytes en bordure immédiate de la lésion [4]. C'est la lésion elle-même qui provoque l'activation des événements précoces de signalisation. Ces signaux induisent une reprogrammation transcriptionnelle spécifique qui se traduit par des modifications phénotypiques et l'émergence de la motilité [5]. Cette phase d'activation des kératinocytes précède le début de la migration dans le site de la plaie [6]. Aux plans de la régulation des gènes comme de la modulation phénotypique, elle montre une forte similitude avec le processus d'EMT [7]. Les kératinocytes marginaux, en bord de blessure, se dissocient partiellement. L'adhérence entre les kératinocytes est principalement médiée par desmosomes et les jonctions adhérentes, directement reliés au cytosquelette de cytokératine (desmosomes), et d'actine (jonctions adhérentes). D'autre part, hémi-desmosomes et plaque focales (au moins *in vitro*) assurent l'adhésion à la matrice, également en lien structurel avec les filaments intermédiaires de cytokératines (hémidesmosomes) ou les filaments d'actine (plaques focales).

Les kératinocytes marginaux se dépolarisent, s'étalent et émettent de lamellipodes [3]. On voit apparaître des écarts et des vides entre cellules voisines. Ces cellules montrent une réduction du nombre de desmosomes et une réorganisation du cytosquelette d'actine [8]. Nos études dans des kératinocytes immortalisés (HaCaT) montrent que la distance entre les noyaux des cellules augmente de 60 % [9]. Cependant ces cellules conservent desmosomes et jonctions adhérentes, détectés par immunofluorescence 72 heures après lésion [10]. Ces observations sont confirmées en microscopie électronique [3]. Associé à cette réorganisation des desmosomes, un remodelage généralisé du cytosquelette de cytokératine est observé. Les kératinocytes activés expriment les cytokératines CK5, CK14 et CK16, normalement restreintes aux kératinocytes de la couche basale (CK5, CK14) [8, 11]. Le remodèlement des cytokératines est intégré dans le processus d'EMT et se traduit généralement par des modulations analogues, voire une disparition des cytokératines associée à l'expression de vimentine. La E-cadhérine, molécule des jonctions adhérentes est relocalisée et restreinte aux régions de contact-intercellulaire, moins importantes dans les kératinocytes marginaux. Aucun changement n'est détecté au niveau d'expression protéine ou ARN [12]. Ce type de relocalisation sans variation du niveau d'expression est bien décrit *in vitro* et *in vivo* pendant la fusion des lames palatines, exemple classique d'EMT embryonnaire [13]. Dans d'autres cas d'EMT *in vitro* ou *in vivo*, on observe une régulation négative de la E-cadhérine, en lien avec une dissociation totale des cellules.

Mécanismes de migration cohésive

L'induction de la motilité cellulaire est caractéristique de l'EMT. Associée à la prolifération, elle est également cruciale pour la ré-épithélialisation cutanée. La réparation de l'épiderme résulte de la migration d'une monocouche cohésive de

kératinocytes marginaux s'infiltrant à travers le derme exposé de la plaie. Après 24 heures, les kératinocytes émettent des projections cytoplasmiques (filipodes et lamellipodes) à partir du bord libre de la plaie. La microscopie électronique montre l'augmentation du diamètre des cellules marginales et la dispersion partielle des filaments intermédiaires et des desmosomes déjà mentionnées. La migration active ne s'engage que 24 heures après la lésion pour se prolonger pendant 12-48 heures [3, 14]. L'épaisseur et le nombre de couches de kératinocytes augmente en s'éloignant du front de blessure. Basé sur des observations statiques *in vivo*, il a été suggéré que les cellules se chevauchent au cours de la migration et progressent en dépassant les cellules du front qui stoppent leur migration au contact de la matrice dénudée [15]. Cette hypothèse implique la couche suprabasale dans le processus migratoire. Au niveau moléculaire, elle implique les intégrines exprimées par ces kératinocytes. [16].

La matrice extracellulaire (MEC)

Généralement, la membrane basale est localement éliminée au cours du processus de blessure : les kératinocytes migrent sur la MEC du derme sous-jacent. La cicatrisation est initiée par l'agrégation des plaquettes, la formation d'une trame de fibrine [17, 18], et la libération de facteurs de croissance lors de l'activation des voies de la coagulation. Les fibroblastes remplacent progressivement la plasmine et le caillot de fibrine par une MEC riche en fibronectine [19], ténascine [20] et collagène III [21]. La présence de fibronectine évoque le rôle pro-migratoire joué par cette molécule pendant le développement embryonnaire, notamment au cours de la gastrulation et de la migration des cellules de crête neurale. Le collagène de type III est remplacé ultérieurement par le collagène de type I, contribuant à la résistance mécanique du tissu de cicatrisation [21].

La laminine 5 (LM-5 ou epiligrin, Kalinin) semble également jouer un rôle important pendant la migration des kératinocytes en lien avec sa sur-expression, mais aussi avec sa dégradation en fragments peptidiques actifs [22].

Les intégrines

Les kératinocytes basaux expriment une diversité d'intégrines, notamment $\alpha 2\beta 1$ (reconnaissant le collagène), $\alpha 3\beta 1$ (laminine 5) et $\alpha 6\beta 4$ (laminine). Les intégrines sont directement impliquées dans le processus de migration des kératinocytes [23], comme illustré sur la Fig. 1, ils présentent un profil étonnamment complexe d'expression et de régulation au cours de la cicatrisation.

Après la blessure, les intégrines sont rapidement redistribuées à la surface des kératinocytes activés. Les hémidesmosomes se détachent de leur substrat laminine et de nouvelles intégrines, comme $\alpha 5\beta 1$ (fibronectine), $\alpha v\beta 6$ (fibronectine), $\alpha 9\beta 1$ (Tenascin) et $\alpha v\beta 5$ sont exprimées par les kératinocytes. [24, 25]. En outre, les intégrines $\alpha 3\beta 1$ et $\alpha 2\beta 1$ (collagène) se délocalisent de la région basale aux parois latérales où elles entrent en contact direct avec la MEC. L'intégrine $\alpha 6\beta 4$, bien décrite pour son rôle pendant la migration des cellules épithéliales, est redistribuée

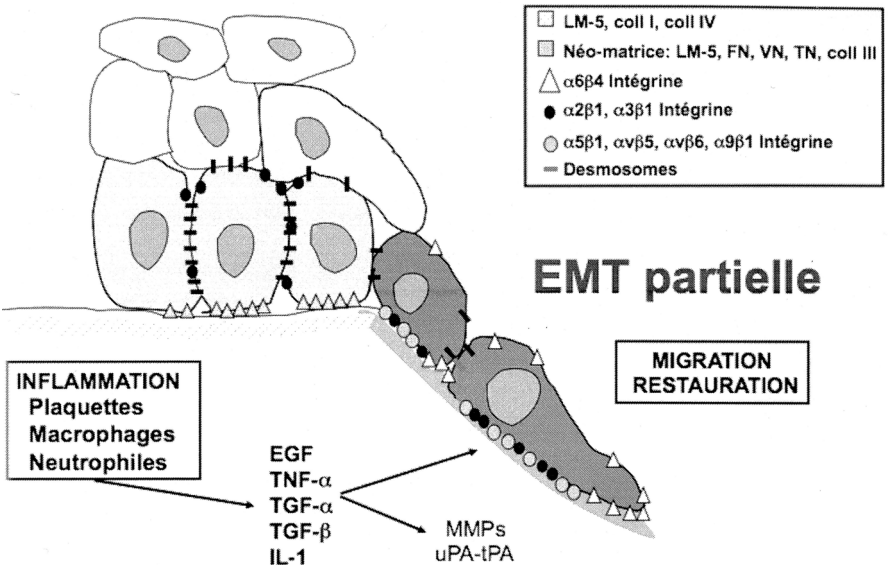


FIG. 1. — Les kératinocytes basaux entrent en EMT partielle au cours de l'initialisation de la réépithélialisation. Les kératinocytes basaux sont activés par les signaux provenant de la réaction inflammatoire à la blessure. Les structures adhésives cellule-cellule et cellule-substrat sont remodelées et les kératinocytes entament une migration visant à la restauration de l'épiderme.

sur le front de migration [26]. L'expression de ces intégrines est contrôlée par de nombreux facteurs de croissance dont EGF et TGF-β.

Protéases

Plusieurs types d'expériences utilisant des inhibiteurs pharmacologiques montrent une activité protéolytique essentielle à la cicatrisation normale *in vivo* [27, 28]. Une synergie entre MMP-2 et la plasmine notamment paraît impliquée, comme c'est le cas au cours de plusieurs situations d'EMT physiologiques au cours du développement [1, 29].

Migration et prolifération

Migration et prolifération des kératinocytes contribuent synergiquement à la fermeture des plaies, mais semblent contrôlées par des mécanismes indépendants. Une activité significative de mitose apparaît un jour après la lésion et semble limitée aux cellules distales du front de migration [30, 31]. En revanche, ce sont les cellules marginales qui initialisent la migration. En résumé, l'activité accrue de prolifération contribue significativement à constituer une population de kératinocytes en migration. Mais le processus de migration est actif et ne résulte pas seulement d'une translocation passive de cellules en prolifération active.

Contribution de la réponse inflammatoire à la ré-épithélialisation

Rôle des cellules immunitaires

Pendant la migration, les kératinocytes migrent dans un environnement inflammatoire contenant des polynucléaires neutrophiles et des monocytes recrutés dans le sang circulant et activés dès les premières minutes suivant la blessure. Les neutrophiles représentent une source de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-α) qui activent secondairement fibroblastes et kératinocytes [32]. Les macrophages sont essentiels à la cicatrisation des plaies, et la prévention de l'infiltration macrophagique compromet gravement le processus. Les macrophages sont une source essentielle de facteurs de croissance et des cytokines [33].

Rôle des facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des régulateurs clés de la migration et la prolifération des kératinocytes et contribuent à restaurer le phénotype des kératinocytes lors de la phase finale de réparation. Les facteurs EGF / TGF-α, KGF, bFGF, TGF-β, TNF-α et IL-1 sont appelés motogéniques pour leur capacité à promouvoir le mouvement cellulaire *in vitro* [32, 34, 35]. La plupart de ces facteurs de croissance possèdent à la fois avoir des effets mitogènes et motogéniques sur les kératinocytes, mais aussi sur d'autres types cellulaires. Ils sont impliqués dans la plupart des situations d'EMT *in vivo*. Au cours de la cicatrisation, ce sont les kératinocytes, les fibroblastes et des cellules inflammatoires qui sont responsables pour la sécrétion des facteurs de croissance. Leur diffusion locale est limitée par la MEC.

Un nombre important de publications confirme le rôle direct ou indirect de EGF/TGF-α, HGF et KGF dans la cicatrisation cutanée [36]. Le TGF-β est libéré à partir des plaquettes au début de la cicatrisation. TGF-β joue un double rôle dans la cicatrisation des plaies cutanées en induisant à la fois la migration des kératinocytes et en bloquant la prolifération cellulaire. Il contribue aussi au processus de cicatrisation des plaies par le remodelage protéolytique de la MEC [7]impliquant MMP, urokinase type plasminogen activator (UPA) et collagénase. De plus le TGF-β1 augmente *in vitro* l'expression des sous-unité intégrines α5, αv et β5 [37]. Par contre, la voie TGF-β antagonise l'expression membranaire de α3 et α6, favorisant les interactions entre l'intégrine α2β1 et la laminine 5, renforçant la migration des kératinocytes sur la MEC nouvellement formée [7]. La voie TGF-β est impliquée dans plusieurs fonctions simultanément : globalement, les études sur modèle souris transgéniques suggèrent plutôt que l'inhibition des voies de signalisation TGF-β accélère la cicatrisation des plaies cutanées [38].

En conclusion, les facteurs de croissance constituent des médiateurs nécessaires de la cicatrisation cutanée à travers des voies nombreuses et complexes impliquant directement la migration et la prolifération des kératinocytes. Afin de mieux définir la spécificité des mécanismes en cause, il est nécessaire d'étudier leurs effecteurs transcriptionnels.

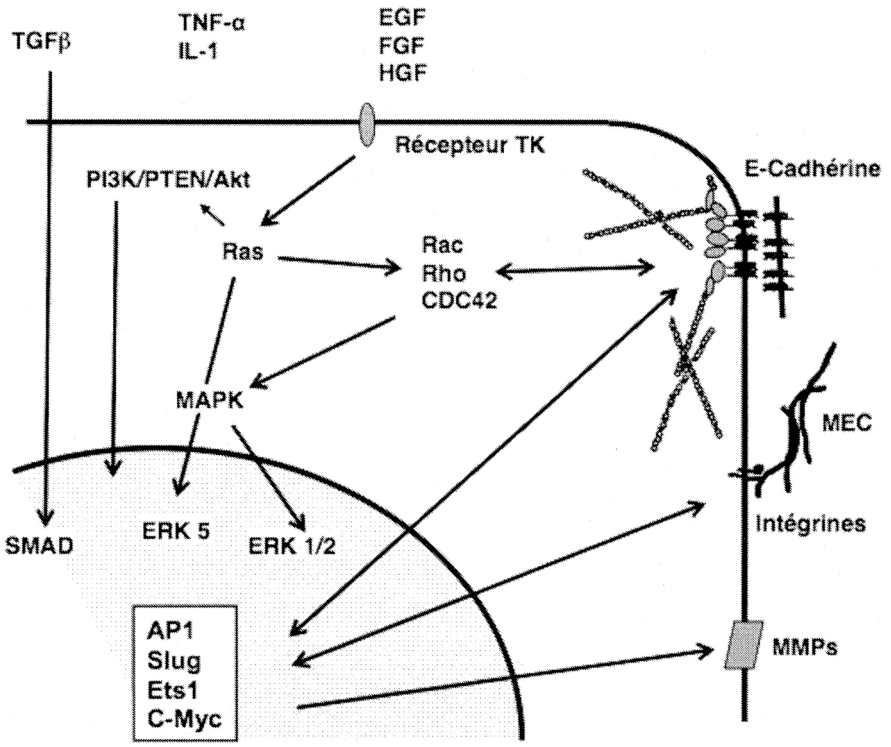


FIG. 2. — Plusieurs voies de signalisation participent à la réépithélialisation. Les signaux activant le processus d'EMT partielle proviennent de la réaction inflammatoire, du cytosquelette et des récepteurs associés aux structures d'adhésion cellule-cellule (E-cadhérine, ...) et cellule-matrice (Intégrines). Ces signaux convergent vers le noyau pour activer un programme transcriptionnel qui, réciproquement va moduler les structures associées aux structures d'adhésion cellule-cellule et cellule-matrice.

Contrôle transcriptionnel de la migration des kératinocytes

Basé sur leur activation au cours de la réépithélialisation, plusieurs familles de facteurs de transcription paraissent essentielles pour la cicatrisation. Il est remarquable que la plupart de ces facteurs sont également impliqués dans des modèles physiologiques ou pathologiques d'EMT. Ces voies de signalisation contrôlent le phénotype cellulaire en activant ou réprimant des gènes directement impliqués dans l'adhésion intercellulaire ou la migration (Fig. 2). Cependant, la spécificité fonctionnelle de ces voies d'activation dépend largement du contexte cellulaire.

Le complexe transcriptionnel AP-1

Le complexe transcriptionnel AP-1 (Fos-Jun) notamment est impliqué dans de nombreuses voies de signalisation liées à la prolifération et la migration. Il est activé

précocement après une blessure et contrôle la réépithélialisation en modulant l'expression de gènes impliqués dans la migration (TGF-β1, collagénase, Stromelysin, gélatinase B, les intégrines α2, α6, β4 et la laminine α3A) [39, 40]. Une cible de AP-1 est le promoteur des gènes peroxisome proliferator-activated receptor (PPARβ), inducteurs de protéase (MMP9). L'incapacitation de ces gènes dans des souris entraine une réduction de la réépithélialisation. L'activation de ces gènes par AP1 est inhibée par Smad3, mettant en évidence la complexité des réseaux d'activation transcriptionels. Parallèlement, l'activation de AP-1 est également impliqué dans certains modèles d'EMT *in vitro* et *in vivo* [1].

Famille Snail

Comme suggéré par des expériences de gains et pertes de fonction, la famille de facteurs de transcription Snail est impliquée dans la plupart des situations d'EMT physiologiques dont la gastrulation, la migration des crêtes neurales ou la morphogénèse cardiaque. Nos travaux ont montré plus récemment que l'un de ses membres, Slug, est exprimé dans les kératinocytes du front de migration pendant la réépithélialisation *in vivo* [9]. La surexpression stable ou transitoire de Slug dans les kératinocytes entraîne le démantèlement des desmosomes et l' augmentation de l'activité migratoire sans altérer la prolifération. D'autre part, la suppression de Slug dans des souris transgéniques est liée à l'inhibition totale de la réépithélialisation *in vitro* dans des explants cutanés [9]et à un déficit de cicatrisation *in vivo* [41].

Le gène Slug est activé par de nombreuses voies de signalisation, en réponse à de multiples stimuli liés à la réponse immédiate à la blessure et à la réponse inflammatoire. Au cours de la réépithélialisation, la voie EGF/erk5 parait essentielle et contrôle l'organisation du cytosquelette [42]. Les cibles transcriptionelles des gènes Snail dépendent du contexte cellulaire et comprennent des molécules jonctionelles (E-cadhérine [43, 44], Claudin et Occludine [45]) et du cytosquelette (cytokératines). Dans le contexte des kératinocytes, la E-cadhérine reste exprimée à un niveau significatif au cours de la réépithélialisation, en lien avec la persistance partielle des jonctions intercellulaire.

Réseaux de signalisation et activation transcriptionnelle.

D'autres facteurs transcriptionnels sont clairement impliqués dans la cicatrisation. Certains comme Ets, Smad2, Smad3,et Stat3 sont également impliqués dans des modèles d'EMT. D'autres comme c-Myc, E2F-1, Egr-1, HoxA3, HoxD3, participent plus spécifiquement à la réépithélialisation. Ces programmes transcriptionnels sont activés dans la cadre de réseaux de signalisation que la blessure déclenche. Parmi ces voies, nous avons déjà cité la voie EGF/Erk5/Slug décrite dans les kératinocytes. Il faut également évoquer la plupart des grandes voies de signalisation impliquant Erk1/2 et la signalisation PI3K, mettant en jeu les voies PTEN/AKT dont l'implication dans la cicatrisation a été bien démontrée [46].

CONCLUSION

La cicatrisation des plaies entraine une reprogrammation précoce des kératinocytes impliqués dans la réépithélialisation. Cette reprogrammation est induite par des cytokines et des facteurs de croissance typiquement secrétés au cours de la réponse inflammatoire. Elle se traduit par une conversion phénotypique qui représente une EMT partielle caractérisée par la migration cohésive des kératinocytes, l'initiation de processus protéolytiques, la réorganisation des intégrines à la surface des kératinocytes et un remodelage substantiel de la matrice. Le maintien limité, mais significatif de jonctions intercellulaires, lié au mode collectif de migration représente l'originalité de cette EMT. Cette situation n'est pas sans rappeler les modes de migration rencontré au cours de la morphogénèse de différents organes, par exemple la tubulogénèse mammaire. On la retrouve aussi, typiquement dans la majorité des carcinomes où les cellules transformées migrent et envahissent les tissus sains en cordons ou en groupes semi-cohésifs, suggérant des mécanismes communs.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Savagner P. — Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition. *Bioessays.* 2001*, 23,* 912-23.

[2] Christiano A.M. — Stepping out of their niche. *Cell.* 2004*, 118,* 530-532.

[3] Kira M., Kobayashi T., Yoshikawa K. — Vitamin D and the skin. *J. Dermatol.,* 2003*, 30,* 429-37.

[4] Martin P. — Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science.* 1997*, 276,* 75-81.

[5] Viziam C.B., Matoltsy A.G., Mescon H. — Epithelialization of Small Wounds. *J. Invest. Dermatol*., 1964*, 43,* 499-507.

[6] Krawczyk W. — A pattern of epidermal cell migration during wound healing. *J. Cell Sci.,* 1971*, 49,* 247-263.

[7] Arnoux V.C.C., Kusewott D., Savagner P. — Cutaneous wound healing: a partial and reversible EMT. In *Rise and fall of epithelial phenotype: Concepts of epithelial-mesenchymal transition*. Edited by Savagner P: Landes Biosciences. 2004).

[8] Miller S.J., Burke E.M., Rader M.D., Coulombe P.A., Lavker R.M. — Re-epithelialization of porcine skin by the sweat apparatus. *J. Invest. Dermatol.,* 1998*, 110,* 13-9.

[9] Savagner P., Kusewitt D., Carver E., Magnino F., Chagsun C., Gridley T., Hudson L. — Involvement of the Developmental Transcription Factor Slug in Re-epithelialization by Adult Keratinocytes. *J. Cell Physiol.,* 2005*, 202, 858-866.*

[10] Woodley D.T., Chen J.D., Kim J.P., Sarret Y., Iwasaki T., Kim Y.H., O'Keefe E.J. — Re-epithelialization. Human keratinocyte locomotion. *Dermatol Clin.,* 1993*, 11,* 641-6.

[11] Paladini R.D., Takahashi K., Bravo N.S., Coulombe P.A. — Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J. Cell Biol.,* 1996*, 132,* 381-97.

[12] Kuwahara M., Hatoko M., Tada H., Tanaka A. — E-cadherin expression in wound healing of mouse skin. *J. Cutan. Pathol.,* 2001*, 28,* 191-9.

[13] Gibbins J.R., Manthey A., Tazawa Y.M., Scott B., Bloch-Zupan A., Hunter N. — Midline fusion in the formation of the secondary palate anticipated by upregulation of keratin K5/6 and localized expression of vimentin mRNA in medial edge epithelium. . *Int. J. Dev. Biol.,* 1999*, 43,* 237-44.

[14] Odlang G., Ross R. — Human wound repair. I. Epidermal regeneration. *J. Cell Biol.,* 1968*, 39,* 135-51.

[15] Chan K.Y., Patton D.L., Cosgrove Y.T. — Time-lapse videomicroscopic study of *in vitro* wound closure in rabbit corneal cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.,* 1989*, 30,* 2488-98.

[16] Laplante A.F., Germain L., Auger F.A., Moulin V. — Mechanisms of wound reepithelialization: hints from a tissue-engineered reconstructed skin to long-standing questions. *Faseb J.,* 2001*, 15,* 2377-89.

[17] Clark R.A., Lanigan J.M., Dellapelle P., Manseau E., Dvorak H.F., Colvin R.B. — Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. *J. Invest. Dermatol*., 1982*, 79,* 264-9.

[18] Kubo M., Van de Water L., Plantefaber L.C., Mosesson M.W., Simon M., Tonnesen M.G., Taichman L., Clark R.A. — Fibrinogen and fibrin are anti-adhesive for keratinocytes: a mechanism for fibrin eschar slough during wound repair. *J. Invest. Dermatol*., 2001*, 117,* 1369-81.

[19] Brown L.F., Dubin D., Lavigne L., Logan B., Dvorak H.F., Van de Water L. — Macrophages and fibroblasts express embryonic fibronectins during cutaneous wound healing. *Am. J. Pathol*., 1993*, 142,* 793-801.

[20] Mackie E.J., Haflter W., Liverani D. — Induction of tenascin in healing wounds. *J. Cell Biol.,* 1988*, 107,* 2757-67.

[21] Clark R.A. — Basics of cutaneous wound repair. *J. Dermatol. Surg. Oncol.,* 1993*, 19,* 693-706.

[22] Chen M., Marinkovich M.P., Veis A., Cai X., Rao C.N., O'Toole E.A., Woosdley D.T. — Interactions of the amino-terminal noncollagenous (NC1) domain of type VII collagen with extracellular matrix components. A potential role in epidermal-dermal adherence in human skin. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.,* 1997*, 272,* 14516-22.

[23] Grose R., Hutter C., Bloch W., Thorey I., Watt F.M., Fassler R., Brakebusch C., Werner S. — A crucial role of beta 1 integrins for keratinocyte migration *in vitro* and during cutaneous wound repair. *Development*. 2002*, 129,* 2303-15.

[24] Adams J.C., Watt F.M. — Expression of beta 1, beta 3, beta 4, and beta 5 integrins by human epidermal keratinocytes and non-differentiating keratinocytes. *J. Cell Biol.,* 1991*, 115,* 829-41.

[25] Haapasalmi K., Zhang K., Tonnesen M., Olerud J., Sheppard D., Salo T., Kramer R., Clark R.A., Uitto V.J., Larjava H. — Keratinocytes in human wounds express alpha v beta 6 integrin. *J. Invest. Dermatol.,* 1996*, 106,* 42-8.

[26] Kurpakus M.A., Quaranta V., Jones J.C. — Surface relocation of alpha 6 beta 4 integrins and assembly of hemidesmosomes in an *in vitro* model of wound healing. *J. Cell Biol.,* 1991*, 115,* 1737-50.

[27] Ravanti L., Kahari V. — Matrix metalloproteinases in wound repair. *Int. J. mol. Med.,* 2000*, 6,* 391-407.

[28] Lund L.R., Romer J., Bugge T.H., Nielsen B.S., Frandsen T.L., Degen J.L., Stephens R.W., Dano K. — Functional overlap between two classes of matrix-degrading proteases in wound healing. *Embo J.,* 1999*, 18,* 4645-56.

[29] Nagase H. — Matrix metalloproteinases. A mini-review. *Contrib Nephrol.,* 1994*, 107,* 85-93.

[30] Zagon I.S., Sassani J.W., Ruth T.B., McLaughlin P.J. — Cellular dynamics of corneal wound re-epithelialization in the rat. III. Mitotic activity. *Brain Res.,* 2000*, 882,* 169-79.

[31] Thompson H.W., Malter J.S., Steinemann T.L., Beuerman R.W. — Flow cytometry measurements of the DNA content of corneal epithelial cells during wound healing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.,* 1991*, 32,* 433-6.

[32] Hubner G., Brauchle M., Smola H., Madlener M., Fassler R., Werner S. — Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine.* 1996*, 8,* 548-56.

[33] Leibovich S.J., Ross R. — The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am. J. Pathol.,* 1975*, 78,* 71-100.

[34] Repertinger S.K., Campagnaro E., Fuhrman J., El-Abaseri T., Yuspa S.H., Hansen L.A. — EGFR enhances early healing after cutaneous incisional wounding. *J. Invest. Dermatol.,* 2004*, 123,* 982-9.

[35] Werner S., Smola H., Liao X., Longaker M.T., Krieg T., Hofschneider P.H., Williams L.T. — The function of KGF in morphogenesis of epithelium and reepithelialization of wounds. *Science.* 1994*, 266,* 819-22.

[36] Chernoff E.A., Robertson S. — Epidermal growth factor and the onset of epithelial epidermal wound healing. *Tissue Cell.* 1990*, 22,* 123-35.

[37] Gailit J., Welch M.P., Clark R.A. — TGF-beta 1 stimulates expression of keratinocyte integrins during re-epithelialization of cutaneous wounds. *J. Invest. Dermatol.,* 1994*, 103,* 221-7.

[38] Ashcroft G.S., Roberts A.B. — Loss of Smad3 modulates wound healing. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000*, 11,* 125-31.

[39] Yates S., Rayner T.E. — Transcription factor activation in response to cutaneous injury: role of AP-1 in reepithelialization. *Wound Repair Regen.,* 2002*, 10,* 5-15.

[40] Angel P., Szabowski A., Schorpp-Kistner M. — Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene.* 2001*, 20,* 2413-23.

[41] Hudson L.G., Newkirk K.M., Chandler H.L., Choi C., Fossey S.L., Parent A.E., Kusewitt D.F. — Cutaneous wound reepithelialization is compromised in mice lacking functional Slug (Snai2). *J. Dermatol. Sci.,* 2009*, 56,* 19-26.

[42] Arnoux V., Nassour M., L'Helgoualc'h A., Hipskind R., Savagner P. — Erk 5 controls Slug expression and keratinocyte activation during wound healing. *Mol. Biol. Cell.,* 2008*, 19,* 4738-4749.

[43] Batlle E., Sancho E., Franci C., Dominguez D., Monfar M., Baulida J., Garcia de Herreros A. — The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *Nat. Cell Biol.,* 2000*, 2,* 84-9.

[44] Cano A., Perez-Moreno M.A., Rodrigo I., Locascio A., Blanco M.J., Del Barrio M.G., Portillo F., Nieto M.A. — The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat. Cell Biol.,* 2000*, 2,* 76-83.

[45] Ohkubo T., Ozawa M. — The transcription factor Snail downregulates the tight junction components independently of E-cadherin downregulation. *J. Cell Sci.,* 2004*, 117,* 1675-85.

[46] Zhao M. — PTEN: a promising pharmacological target to enhance epithelial wound healing. *Br. J. Pharmacol.,* 2007*, 152,* 1141-4.

DISCUSSION

M. Pierre GODEAU

Que se passe-t-il dans les cicatrices chéloïdes ? Y a-t-il une anomalie du système EMT ?

Les cicatrices chéloïdes représentent un modèle intéressant de transition épithélio-mésenchymateuse pathologique. À notre connaissance, aucune publication ne les a étudiées en tant que telles. Le rôle des fibroblastes cutanés paraît également crucial dans cette pathologie et paraît souligner des interactions importantes entre kératicnocytes et fibroblastes.

M. Jean-Daniel SRAER

Qu'en est-il du psoriasis ? (Cicatrisation non finie)

Il s'agit également d'une bonne suggestion de pathologie impliquant une transition épithélio-mésenchymateuse mal contrôlée. Là aussi, les publications effectuant le lien conceptuel et clinique avec les mécanismes de transition épithélio-mésenchymateuse manquent à l'appel. Le rôle de la réponse inflammatoire dans le psoriasis paraît tout à fait compatible avec une activation de voies de signalisation rencontrées au cours des transitions épithélio-mésenchymateuses physiologiques.

M. François LEGENT

A-t-on des éléments biologiques permettant d'expliquer la migration épidermique latérale de la membrane tympanique et de la peau du conduit auditif osseux ?

Oui, une bibliographie importante est consacrée à cette migration. Certaines voies d'activation impliqant des facteurs de croissance paraissent communes aux transitions épithélio-mésenchymateuses. Cependant, il s'agit d'une migration au cours de laquelle les cellules se différencient, sans évidence de séparation ou « activation » comparable aux kératinocytes en réépithélialisation. Il paraît difficile de l'assimiler à une transition épithélio-mésenchymateuse au sens restreint du terme. Nous travaillons cependant sur de possibles effecteurs communs, en lien avec des spécialistes du développement de l'oreille interne à Montpellier.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 1993-2004, séance du 1er décembre 2009

Rôle de la plasticité cellulaire dans la progression et la régression de la fibrose rénale

Mots-clés : Podocyte. Mesenchymome. Myofibromatose. Cellules endotheliales. Facteurs de croissance transformants bêta. Angiotensine II

Role of cell plasticity in progression and regression of renal fibrosis

Key words (Index medicus) : Podocytes. Mesenchymoma. Myofibromatosis. Endothelial cells. Transforming growth factor beta. Angiotensin II

Jean-Claude DUSSAULE *, Dominique GUERROT, Anne-Cécile HUBY, Jean-Jacques BOFFA, Christos CHATZIANTONIOU

RÉSUMÉ

L'amélioration des connaissances sur la physiopathologie de la fibrose rénale est indispensable au moment où l'épidémiologie des maladies vasculaires et du diabète fait craindre une augmentation de l'incidence des maladies rénales. Quelle que soit l'agression initiale subie par le rein, la progression de la fibrose rénale s'explique par une production anormale de matrice extracellulaire par des cellules de type mésenchymateux. L'origine de ces cellules mésenchymateuses est diverse, le plus souvent il s'agit de myofibroblastes par modification du phénotype de cellules musculaires lisses vasculaires ou mésangiales, des péricytes, de cellules épithéliales tubulaires ou endothéliales. La « transition » du phénotype de ces cellules n'est pas irréversible comme le suggère le phénomène de régression de la fibrose sous l'effet d'un traitement curatif dans certains modèles expérimentaux. L'étude de la plasticité des cellules rénales au cours de la progression et de la régression de la fibrose doit prendre en compte celle du podocyte, impliqué dans le mécanisme de la filtration glomérulaire.

SUMMARY

With the increasing incidence of chronic renal diseases worldwide, there is an urgent need to understand the mechanisms involved in progression of renal fibrosis. Independently of the underlying cause or trigger, progression of renal fibrosis is mainly characterized by excessive synthesis and abnormal accumulation of extracellular matrix proteins in renal mesenchymal cells. These cells are mainly myofibroblasts deriving from phenotypic transformation of

* Unité INSERM 702, Hôpital Tenon, Paris, France et Université Pierre et Marie Curie, Paris, France e-mail : jean-claude.dussaule@sat.aphp.fr

Tirés-à-part : Professeur Jean-Claude Dussaule, même adresse.
Article reçu et accepté le 23 novembre 2009.

a variety of renal cells, including vascular smooth muscle cells, mesangial cells, tubular epithelial cells, endothelial cells, and pericytes. Recent animal studies showing the regression of renal fibrosis during curative therapy suggest that this phenotypic " transition " is reversible. The plasticity of podocytes controlling glomerular filtration may also play a role in the progression/regression of fibrosis in this setting.

On estime qu'il existe actuellement environ 500 millions de patients souffrant d'une maladie rénale. Ce nombre augmente régulièrement dans le monde entier : une part significative de ces néphropathies progresse vers l'insuffisance rénale chronique terminale qui relève d'un traitement par dialyse ou transplantation. En 25 ans, l'incidence de cette maladie a doublé aux États-Unis et en Europe [1, 2], ce qui s'explique par le vieillissement de la population, par la prévention des décès précoces des maladies d'origine cardiovasculaire et par l'incidence accrue du diabète. La prévention de la progression des maladies rénales chroniques vers l'insuffisance rénale est un objectif essentiel à atteindre d'autant que les complications qui lui sont inhérentes constituent un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Les traitements actuellement à notre disposition, en particulier les antagonistes du système rénine-angiotensine, ne sont que partiellement efficaces [3]. Une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies rénales chroniques est un préalable indispensable à la mise au point de nouvelles thérapeutiques ciblées.

Progression de l'insuffisance rénale chronique et fibrose rénale.

L'insuffisance rénale chronique terminale résulte du déclin continu de la fonction rénale secondaire à l'accumulation excessive de matrice extracellulaire (collagène de type IV déjà présent à l'état normal et collagènes de type I et III absents du rein normal) et à des altérations structurales de tous les compartiments du rein, vasculaire, glomérulaire et tubulo-interstitiel. Les fibroblastes sont des cellules-clés de la synthèse et la stabilisation du collagène. Ils jouent ainsi un rôle majeur dans la physiopathologie de la fibrose rénale. Traditionnellement, il était considéré que les fibroblastes retrouvés dans le parenchyme rénal au cours d'un processus pathologique dérivaient d'une population résidente. En fait, la source de cette production anormale de collagène n'est pas univoque, de nombreux types cellulaires rénaux étant susceptibles d'acquérir un phénotype de fibroblaste activé, communément appelé myofibroblaste, en réponse à des stimuli divers : migration de cellules inflammatoires dans le parenchyme rénal, réponse immunitaire inappropriée, activité accrue du système rénine-angiotensine [4]. L'accent a été mis, ces dernières années, sur les modifications du phénotype des cellules épithéliales puis endothéliales sous l'appellation de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) [5, 6] et transition endothélio-mésenchymateuse (EndMT) [5]. Cet aspect du développement de la fibrose rénale sera envisagé après un rappel sur l'implication des cellules musculaires lisses vasculaires et mésangiales dans la progression de la néphroangiosclérose expérimentale.

Plasticité des cellules musculaires lisses vasculaires et des cellules glomérulaires au cours de la progression et de la régression de la néphroangiosclérose expérimentale.

Expérimentalement, le développement d'une fibrose rénale à partir des vaisseaux artériels et des glomérules s'observe dans les modèles hypertensifs de néphroangiosclérose. Dans cette pathologie, la fibrose tubulo-interstitielle est secondaire à celle des compartiments vasculaire et glomérulaire ; un des mécanismes proposés pour expliquer cette extension de la fibrose est l'action délétère de l'excès de protéines filtrées à travers une membrane glomérulaire pathologique lors de lésions surajoutées de hyalinose [7]. Au cours de la néphroangiosclérose, le déséquilibre entre facteurs vasoconstricteurs et profibrosants (angiotensine II et endothéline) et facteurs vasodilatateurs (monoxyde d'azote, peptide natriurétique de type C) est responsable du changement du phénotype des cellules musculaires lisses artériolaires [8] et mésangiales [9] selon un processus pathologique commun aux cellules contractiles [10]. Dans le modèle d'hypertension artérielle par carence en monoxyde d'azote, le rôle primordial de l'angiotensine II dans ces altérations structurales est attesté par l'effet protecteur des antagonistes des récepteurs AT1 contre le développement de la néphroangiosclérose. L'excès d'activité du système rénine-angiotensine s'explique par une surexpression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine non compensée par la diminution d'expression du récepteur AT1 de l'angiotensine II dans le cortex rénal [11]. L'angiotensine II, indépendamment de son action vasoconstrictrice, favorise la migration des cellules inflammatoires en stimulant la production de chémokines comme le MCP-1 et active directement la production du collagène par plusieurs voies de transduction : synthèse d'endothéline, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 ou de facteurs de croissance comme le facteur de croissance dérivé des plaquettes ; activation et production accrue du facteur transformant des fibroblastes de type bêta (TGF bêta), transactivation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) [12-16]. L'activation des récepteurs des facteurs de croissance stimule la voie des MAP/ERKinases 42/44 et la synthèse du facteur de transcription AP1, celle du récepteur du TGF bêta active les protéines SMAD.

L'implication de ces différents agents profibrosants dans la progression de la fibrose rénale a été démontrée par des expériences pharmacologiques. Ex vivo, les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II comme le losartan, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou de l'EGF ainsi que les inhibiteurs de la phosphorylation des MAP/ERKinases préviennent l'activation du gène du collagène de type I dans les vaisseaux, les glomérules isolés et le cortex rénal [17-20]. Le blocage de la voie TGF bêta/SMAD a les mêmes conséquences [21]. In vivo, l'action antihypertensive du losartan n'explique pas sa capacité à faire régresser une fibrose rénale établie après carence prolongée en monoxyde d'azote puisque son effet curatif n'est pas reproduit par un vasodilatateur antihypertenseur stimulant l'activité du système rénine-angiotensine [22] mais par des antagonistes de l'endothéline et du récepteur de l'EGF dépourvus d'effet presseur [23, 24].

Pour que le rein recouvre son fonctionnement normal, l'arrêt de la synthèse de la matrice extracellulaire par les cellules musculaires lisses vasculaires et mésangiales ne suffit pas [22]. Deux autres conditions doivent être remplies : d'une part, la dégradation du collagène déposé en excès qui s'explique par une activité accrue des métalloprotéinases (MMPs), comme nous l'avons observé pour les gélatinases (MMP2 et MMP9) glomérulaires sous l'effet du losartan [22], d'autre part la récupération d'une fonction normale des cellules rénales résidentes. Parmi celles-ci, figurent dans les glomérules, les podocytes, cellules épithéliales hautement différenciées et dépourvues de capacité de prolifération. Pour certains auteurs, les lésions de ces cellules signent le point de non retour au delà duquel la régression d'une fibrose rénale devient impossible [25]. Pourtant, dans notre laboratoire, l'étude d'un modèle progressif de néphroangiosclérose par surexpression du gène de la rénine a démontré que les altérations des podocytes n'étaient pas nécessairement irréversibles. Lorsque les animaux transgéniques pour la rénine, qui présentaient des lésions rénales sévères, ont été traités par un antagoniste des récepteurs AT1, la protéinurie a régressé spectaculairement du fait d'une synthèse de novo des protéines de la membrane glomérulaire comme la néphrine et la podocine par les podocytes et du rétablissement d'une structure normale avec pédicelles et diaphragmes de fente [26]. Il reste à savoir si l'angiotensine II est responsable de l'acquisition d'un phénotype pathologique par les podocytes directement après liaison à son récepteur AT1 ou indirectement via l'activation des cellules mésangiales, (et si inversement, son absence suffit à la normalisation des propriétés de ces cellules épithéliales ou si celle-ci est la conséquence de la disparition des myofibroblastes dans les glomérules).

Plasticité des cellules épithéliales tubulaires : transitions épithélio-mésenchymateuse (TEM) et mésenchymo-épithéliale (TME)

En physiologie, la transition entre un phénotype épithélial et un phénotype mésenchymateux a lieu à plusieurs étapes du développement embryonnaire. La formation de la crête neurale, du système musculo-squelettique et des nerfs périphériques repose en partie sur la TEM. En pathologie, le rôle de la TEM dans le développement de la fibrose, notamment rénale, a fait l'objet de nombreux travaux récents [27, 28]. Dans le rein normal, les fibroblastes sont peu abondants ; ils le deviennent lors de la progression de la fibrose interstitielle. Leur origine peut être des fibroblastes résidents, des fibrocytes, cellules circulantes dérivées de précurseurs de la moelle osseuse ou surtout des cellules interstitielles subissant une métaplasie : cellules épithéliales tubulaires, cellules endothéliales ou péricytes [29] sans que la proportion entre ces différentes populations ne soit clairement connue. Au développement de la fibrose se surajoute alors, comme mécanisme pathogénique, la perte de fonction de ces cellules spécialisées (fonctions de transports pour les cellules tubulaires, fonctions de vascularisation pour les cellules endothéliales et les péricytes) [30].

Dans le modèle d'obstruction urétérale unilatérale, au cours duquel la TEM a été particulièrement étudiée, un tiers des fibroblastes interstitiels néoformés seraient la

conséquence d'une TEM [31]. Ce processus de TEM comporte plusieurs étapes. Dans un premier temps, sous l'action de facteurs profibrosants (principalement le TGF bêta, mais aussi le facteur de croissance des fibroblastes (FGF-2) et l'EGF) les cellules perdent leurs contacts intercellulaires et leur polarité après disparition des protéines constitutives des jonctions serrées (E-cadhérine, zona occludens-1). Elles subissent ensuite un remodelage de leur cytosquelette et expriment des protéines mésenchymateuses telles que la protéine spécifique du fibroblaste (FSP-1), l'alpha actine spécifique du muscle lisse (alpha SMA), la fibronectine et les collagènes fibrillaires I et III. La rupture de la membrane basale, conséquence d'une activité anormale des gélatinases MMP-2 et MMP-9, représente le stade ultérieur qui pourrait précéder la migration des myofibroblastes néoformés, migration dont l'existence reste un sujet de controverses [28].

Au cours du développement physiologique, la métaplasie cellulaire s'effectue également dans le sens mésenchyme vers épithélium de sorte que certaines cellules mésenchymateuses participent à la formation d'organes épithéliaux via une transition mésenchymo-épithéliale ou TME [32]. L'existence d'une TME physiologique suggère qu'en pathologie, la TEM soit réversible sous l'influence de facteurs antifibrosants s'opposant à l'action du TGF bêta. On connaît effectivement des antagonistes endogènes du TGF bêta rénal, comme le facteur de croissance hépatique (HGF) [33] ou certains membres de la famille des Bone Morphogenic Proteins ou BMPs. Ainsi, l'injection de BMP-7 entraîne une régression des lésions glomérulaires dans des modèles de néphropathies glomérulaires d'origine génétique [34], induites par le diabète [35] ou par injection d'anticorps anti-membrane basale [36]. L'efficacité anti-fibrosante de l'HGF a été démontrée soit par administration de la forme recombinante humaine dans le modèle de réduction néphronique [37] soit par thérapie génique dans un modèle de rejet de transplantation rénale [38]. Dans le modèle d'obstruction urétérale unilatérale, l'administration de BMP-7 [39] comme celle d'HGF [40] entraîne, par un processus de différenciation épithéliale des myofibroblastes (c'est-à-dire par TME), une régression partielle de la fibrose rénale. Dans notre propre expérience, la TEM est réversible spontanément lorsque l'agent inducteur de la pathologie est supprimé. Ainsi, dans ce même modèle d'obstruction urétérale unilatérale, après levée de l'obstacle, on constate dans le rein hydronéphrotique la reconstitution d'un épithélium tubulaire avec disparition des marqueurs myofibroblastiques et réapparition de protéines caractéristiques du tubule comme l'E-cadhérine (Boffa et *al.*, manuscrit en préparation). Le modèle de néphroangiosclérose par surexpression du gène de la rénine nous a donné l'opportunité d'étudier la réversibilité d'une fibrose interstitielle secondaire à une glomérulosclérose [26]. Chez les souris transgéniques hypertendues, l'expression de la mégaline, une protéine membranaire du tubule proximal, de l'E-cadhérine étaient diminuées tandis que celle de FSP-1 était augmentée. Sous l'influence du blocage de l'activité du système rénine-angiotensine par un antagoniste anti-AT1, la fibrose interstitielle a régressé et les cellules tubulaires ont retrouvé un phénotype normal. Les expressions des ARNm du TGF bêta, du BMP-7 et de ses antagonistes endogènes profibrosants,

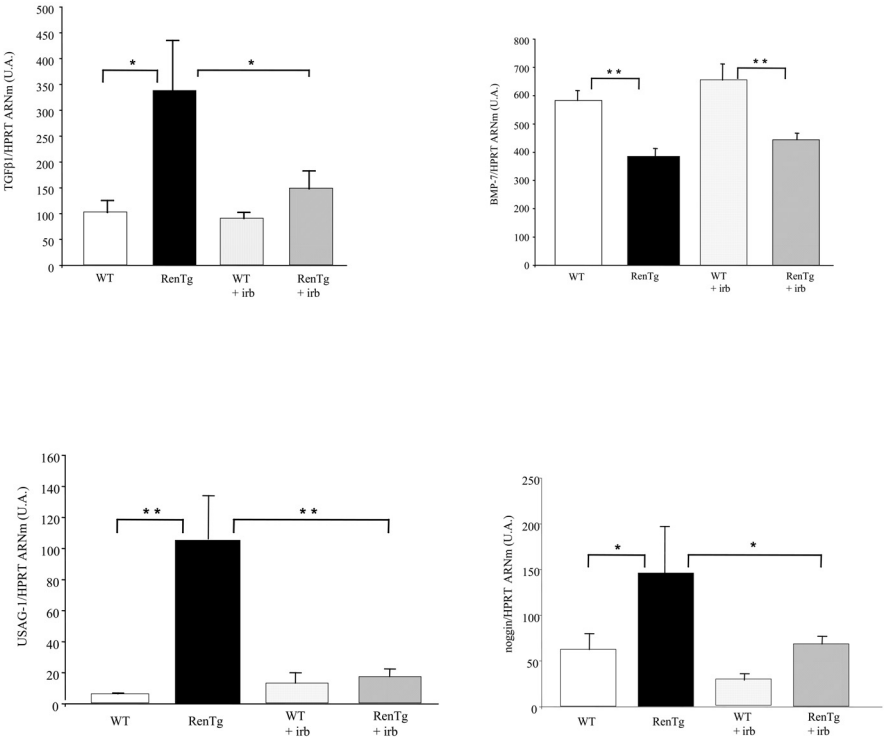


Fig. 1. — Variations de l'expression des ARNm de TGF bêta, de BMP-7, et de ses inhibiteurs endogènes noggine et USAG-1, dans le cortex rénal, rapportée à l'HPRT (unités arbitraires) chez des souris de 12 mois, témoins (colonnes à fond blanc), transgéniques pour le gène de la rénine (fond noir), témoins traitées par irbesartan, un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (fond pointillé) et transgéniques traitées par irbésartan (fond hachuré). * $p<0.05$; ** $p<0.01$.

USAG-1 et noggine, sont rapportées dans la figure 1. Comme escompté, l'élévation d'expression de TGF bêta s'observe chez les souris présentant une fibrose interstitielle. Cette augmentation du TGF bêta peut être la conséquence de l'élévation des concentrations d'angiotensine II et/ou de la protéinurie consécutive aux lésions glomérulaires.

Chez ces souris, l'expression du messager du BMP-7 est diminuée tandis que celles de ses antagonistes sont augmentées, ce qui concourt à l'action profibrosante du TGF bêta. Lorsque l'action de l'angiotensine II est bloquée, simultanément à la régression de la fibrose, on constate un retour à la normal du TGF bêta, d'USAG-1 et de la noggine. L'implication vraisemblable des antagonistes endogènes des BMPs dans la TEM est à prendre en compte dans la recherche pharmacologique car cibler l'inhibition de ses molécules plutôt que celle du TGF bêta pourrait procurer une protection identique contre la fibrose sans provoquer les mêmes effets indésirables.

Plasticité des cellules endothéliales : transition endothélio-mésenchymateuse (EndMT)

Les cellules endothéliales peuvent, comme les cellules épithéliales tubulaires, subir une métaplasie vers un phénotype mésenchymateux. L'EndMT moins bien connue que la TEM, joue un rôle significatif au cours du développement normal. Les cellules endocardiques, qui expriment initialement un phénotype endothélial dans le canal atrio-ventriculaire, donnent naissance à des cellules mésenchymateuses cardiaques par l'intermédiaire d'un processus d'EndMT, et contribuent ainsi à la formation du septum et des valves. Ce phénomène, comme la TEM, est sous la dépendance principale du TGF bêta et des BMPs [41]. Plusieurs études réalisées *in vitro* ont également observé que des cellules endothéliales cultivées à partir de vaisseaux de diverses origines avaient la capacité d'évoluer vers un phénotype mésenchymateux [42, 43].

Récemment, l'EndMT a été évoquée pour expliquer la constitution du stroma associé aux processus de carcinogenèse [44] et lors du processus de fibrogenèse [45]. Zeisberg *et al* [45] ont évalué le rôle de l'EndMT dans deux modèles de fibrose cardiaque induits par ligature aortique et par rejet chronique d'allogreffe à l'aide de souris transgéniques exprimant de manière constitutive le traceur LacZ dans les cellules d'origine endothéliale. Ils ont montré que la fibrogenèse était associée à l'émergence de fibroblastes LacZ+ issus de la transition phénotypique de cellules endothéliales et que l'administration de BMP-7 inhibait l'EndMT et la progression de la fibrose cardiaque. La présence d'une EndMT a également été rapportée dans le rein après obstruction urétérale unilatérale, dans un modèle d'inhibition de la NO synthase endothéliale, dans la néphropathie induite par la streptozotocine et chez des souris transgéniques pour Col4A3, gène impliqué dans la maladie d'Alport [46-48]. Notre équipe s'est intéressée aux altérations du phénotype endothélial au cours de l'évolution de la néphropathie vasculaire induite par une perfusion continue d'angiotensine II. Nos résultats préliminaires retrouvent une co-expression limitée de l'antigène mésenchymateux FSP-1 avec l'antigène endothélial RECA-1, compatible avec un phénomène d'EndMT focal dans le réseau capillaire péritubulaire. Cette co-localisation est observée à un stade précoce de la maladie, avant l'installation d'une fibrose interstitielle significative (Guerrot *et al*, manuscrit en préparation). Ces données suggèrent que l'acquisition d'un phénotype mésenchymateux par des cellules endothéliales des capillaires péritubulaires pourrait jouer un rôle pathogène dans les étapes initiales de la fibrogenèse au cours des néphropathies vasculaires chroniques. Dans des conditions pathologiques, l'EndMT serait donc susceptible de contribuer directement au pool de fibroblastes produisant la matrice extracellulaire, et d'entraîner parallèlement, par la raréfaction des capillaires fonctionnels et l'altération des propriétés physiologiques de la barrière endothéliale, une hypoxie dont le rôle dans le développement de la fibrose est bien établi [49].

CONCLUSION

La recherche sur les mécanismes de progression des maladies rénales chroniques peut être abordée selon deux aspects complémentaires, soit par l'étude des agents pro-fibrosants comme l'angiotensine II ou le TGF bêta, soit par celle qui a été privilégiée dans cette brève revue, du phénotype des principaux types cellulaires, vasculaires, glomérulaires ou tubulaires. Cette seconde approche est difficile d'un point de vue méthodologique car elle suppose de suivre de manière continue, *in vivo*, l'évolution de marqueurs cellulaires spécifiques. Mais elle est également riche d'enseignement ; elle permet d'abord d'effectuer des analogies d'un tissu à l'autre à partir des phénomènes de plasticité cellulaire. Ainsi, la transition endothélio-mésenchymateuse d'abord décrite dans le myocarde, s'applique-t-elle à de nombreux modèles de néphropathies expérimentales. Ce point de vue permet aussi d'envisager la régression de l'insuffisance rénale chronique comme la conséquence de la réversibilité des changements de phénotype des cellules rénales résidentes. Si des progrès évidents ont été obtenus en physiologie et physiopathologie cellulaires rénales par cette double démarche, plusieurs questions restent encore sans réponse. Quelles sont les conséquences du phénomène de transition mésenchymateuse pour les cellules adjacentes dans un organe présentant l'hétérogénéité cellulaire du rein? Comment évaluer le point de non-retour au-delà duquel la transformation des myofibroblastes en cellules épithéliales ou vasculaires s'avère inutile devant l'étendue de la fibrose et la perte irrémédiable de fonction des cellules rénales ? La suppression de l'activité des agents pathogènes endogènes (c'est-à-dire la pratique communément admise avec l'utilisation des antagonistes du système rénine-angiotensine) est-elle suffisante pour faire régresser la maladie ou doit-elle être associée à l'administration d'agents anti-fibrosants ? Y-a-t-il une place pour la thérapie cellulaire dans les maladies rénales chroniques ? Doit-elle faire faire appel aux cellules souches médullaires ou locales, comme le suggèrent certains travaux récents [50] ? L'espoir d'améliorer la prise en charge thérapeutique de millions d'insuffisants rénaux chroniques justifie amplement de tenter d'apporter dans les années à venir des réponses à ces multiples interrogations.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Incidence and prevalence of ESRD — United States Renal Data System. *Am. J. Kidney Dis.,* 1998, *32 (Suppl 1),* S38-S49.

[2] Valderrabano F., Berthoux FC. — Report on mamagement of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and dialysis report. The EDTA-ERA Registry. *Nephrol. Dial. Transplant.,* 1996, *11 (suppl 1),* 2-21.

[3] Mauer M., Zinman B., Gardiner R. *et al.* — Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes, *N. Engl. J. Med.*, 2009, *361*, 40-51.

[4] Wynn T.A. *et al.* — Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases, *J. Clin. Invest.*, 2007, *117*, 524-529.

[5] Burns W.C., Kantharidis P., Thomas M.C. — The role of tubular epithelial-mesenchymal transition in progressive kidney disease, *Cells Tissues Organs*, 2007, *18,* 222-231.

[6] Harris R.C., Neilson E.G. — Towards a unified theory of renal progression, *Annu. Rev. Med.*, 2006, *57*, 365-380.

[7] Remuzzi G., Benigni A., Remuzzi A. — Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2006, *116*, 288-296.

[8] Belmadani S., Zerfaoui M., Boulares H.A., Palen D.I., Matrougui K. — Microvessel vascular smooth muscle cells contribute to collagen type I deposition through ERK1/2 MAP kinase, alphavbeta3-integrin, and TGF-beta1 in response to ANG II and high glucose. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008, *295*, H69-76. Epub 2008 May 2.

[9] Ardaillou R., Chansel D., Chatziantoniou C., Dussaule J.C. — Mesangial AT1 receptors: expression, signaling, and regulation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, *10 Suppl 11*, S40-S46.

[10] Berk B.C., Fujiwara K., Lehoux S. — ECM remodeling in hypertensive heart disease, *J. Clin. Invest.,* 2007, *117*, 568-575.

[11] Vandermeersch S., Stefanovic V., Hus-Citharel A., Ardaillou R., Dussaule J.C., Chansel D. — AT1 receptor expression in glomeruli from NO-deficient rats. *Nephron Exp. Nephrol.,* 2003, *95*, e119-e128.

[12] Berk B.C. — Angiotensin II *J. Am. Soc. Nephrol.,* 1999, *10 Suppl 11*, S62-S68.

[13] Fogo A.B. — Renal fibrosis and the renin-angiotensin system. *Adv. Nephrol. Necker. Hosp.,* 2001, *31*, 69-87.

[14] Klahr S., Morrissey J.J. — The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int. Suppl.,* 2000, *75,* S7-S14.

[15] Modlinger P.S, Wilcox C.S, Aslam S. — Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. *Semin. Nephrol.,* 2004, *24,* 354-365.

[16] Ruiz-Ortega M., Esteban V., Ruperez M. *et al.* — Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006, *15,*159-166.

[17] Chatziantoniou C., Boffa J.J., Ardaillou R., Dussaule J.C. — Nitric oxide inhibition induces early activation of type I collagen gene in renal resistance vessels and glomeruli in transgenic mice: role of endothelin. *J. Clin. Invest*., 1998, *101,* 2780-2789.

[18] Boffa J.J., Tharaux P.L., Placier S., Ardaillou R., Dussaule J.C., Chatziantoniou C. — Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal vasculature of transgenic mice during inhibition of nitric oxide synthesis: evidence for an endothelin-mediated mechanism. *Circulation,* 1999, *100*, 1901-1908.

[19] Tharaux P.L., Chatziantoniou C., Fakhouri F., Dussaule J.C. — Angiotensin II Activates Collagen I Gene Through a Mechanism Involving the MAP/ER Kinase Pathway. *Hypertension,* 2000, *36*, 330-336.

[20] Flamant M., Tharaux P.L., Placier S. *et al.* — Epidermal Growth Factor Transactivation Mediates the Tonic and Fibrogenic Effects of Endothelin in the Aortic Wall of Transgenic Mice. *Faseb J.,* 2003, *17*, 327-329. Epub 02-0115fje, Dec 2002.

[21] Fakhouri F., Placier S., Ardaillou R., Dussaule J.C., Chatziantoniou C. — Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal cortex and aorta of transgenic mice through interaction with endothelin and TGF-beta. *J. Am. Soc. Nephrol.,* 2001, *12,* 2701-2710.

[22] Boffa J.J., Ying L., Placier S., Stefanski A., Dussaule J.C., Chatziantoniou C. — Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: Role of angiotensin II receptor antagonism and metalloproteinases. *J. Am. Soc. Nephrol.,* 2003, *14,* 1132-1144.

[23] Boffa J.J. Tharaux P.L., Dussaule J.C., Chatziantoniou C. — Regression of renal vascular fibrosis by endothelin receptor antagonism. *Hypertension*, 2001, *37,* 490-496.

[24] François H., Placier S., Flamant M. *et al.* — Prevention of renal vascular and glomerular fibrosis by epidermal growth factor receptor inhibition *FASEB J.,* 2004, *18*, 926-928. Epub 2004 Mar 19.

[25] Adamczak M., Gross M.L., Krtil J. *et al.* — Reversal of glomerulosclerosis after high-dose enalapril treatment in subtotally nephrectomized rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, *14*, 2833-2842.

[26] Huby A.C., Rastaldi M.P., Caron K., Smithies O., Dussaule J.C., Chatziantoniou C. — Restoration of podocyte structure and improvement of chronic renal disease in transgenic mice overexpressing renin. *PLoS One*. 2009, *4*, e6721.

[27] Liu Y. — Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, *15,* 1-12.

[28] Kalluri R., Neilson E.G. — Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2003, *112,* 1776-1784.

[29] Lin S.L., Kisseleva T., Brenner D.A., Duffield J.S. — Pericytes and perivascular fibroblasts are the primary source of collagen-producing cells in obstructive fibrosis of the kidney. *Am. J. Pathol.* 2008, *173,* 1617-1627. Epub 2008 Nov 13.

[30] Nangaku M. — Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, *17*, 17-25. Epub 2005 Nov 16.

[31] Iwano M., Plieth D., Danoff T.M., Xue C., Okada H., Neilson E.G. — Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2002, *110,* 341-350.

[32] Horster M.F., Braun G.S., Huber S.M. — Embryonic renal epithelia: induction, nephrogenesis, and cell differentiation. *Physiol. Rev.* 1999, *79,* 1157-1191.

[33] Liu Y., Yang J. — Hepatocyte growth factor: new arsenal in the fights against renal fibrosis? *Kidney Int*., 2006, *70,* 238-240.

[34] Zeisberg M., Bottiglio C., Kumar N. *et al.* — Bone morphogenic protein-7 inhibits progression of chronic renal fibrosis associated with two genetic mouse models. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*., 2003, *285*, F1060-1067.

[35] Sugimoto H., Grahovac G., Zeisberg M., Kalluri R. — Renal fibrosis and glomerulosclerosis in a new mouse model of diabetic nephropathy and its regression by bone morphogenic protein-7 and advanced glycation end product inhibitors. *Diabetes,* 2007, *56*, 1825-1833. Epub 2007 Apr 24.

[36] Zeisberg M., Hanai J., Sugimoto H. *et al.* — BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat. Med.,* 2003, *9*, 964-968.

[37] Yang J., Dai C., Liu Y. — Hepatocyte growth factor suppresses renal interstitial myofibroblast activation and intercepts Smad signal transduction. *Am. J. Pathol.*. 2003, *163,* 621-632.

[38] Herrero-Fresnada I., Torras J., Franquesa M. *et al.* — HGF gene therapy attenuates renal allograft scarring by preventing the profibrotic inflammatory-induced mechanisms. *Kidney Int.,* 2006, *70*, 265-274.

[39] Klahr S., Morrissey J. — Obstructive nephropathy and renal fibrosis: The role of bone morphogenic protein-7 and hepatocyte growth factor. *Kidney Int. Suppl.* 2003, *87*, S105-S112.

[40] Yang J., Liu Y. — Delayed administration of hepatocyte growth factor reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.,* 2003, *284*, F349-F357.

[41] Kitao A., Sato Y., Sawada-Kitamura S. *et al.* — Endothelial to mesenchymal transition via transforming growth factor-beta1/Smad activation is associated with portal venous stenosis in idiopathic portal hypertension. *Am. J. Pathol.* 2009, *175*, 616-26. Epub 2009 Jul 16.

[42] Arciniegas E., Sutton A.B., Allen T.D., Schor A.M. — Transforming growth factor beta 1promotes the differentiation of endothelial cells into smooth muscle-like cells *in vitro*. *J. Cell Sci.* 1992,*103,* 521-529.

[43] Frid M.G., Kale V.A., Stenmark K.R. — Mature vascular endothelium can give rise to smooth muscle cells via endothelial-mesenchymal transdifferentiation: *in vitro* analysis. *Circ. Res.* 2002, *90*, 1189-96.

[44] Zeisberg E.M., Potenta S., Xie L., Zeisberg M., Kalluri R. — Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts. *Cancer Res.* 2007, *67,* 10123-10128.

[45] Zeisberg E.M., Tarnavski O., Zeisberg M., *et al.* — Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat. Med.* 2007, *13*, 952-961. Epub 2007 Jul 29.

[46] Zeisberg E.M., Potenta S.E., Sugimoto H., Zeisberg M., Kalluri R. — Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, *19,* 2282-2287. Epub 2008 Nov 5.

[47] O'Riordan E., Mendelev N., Patschan S., *et al.* — Chronic NOS inhibition actuates endothelial-mesenchymal transformation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007, *292,* H285-294. Epub 2006 Sep 8.

[48] Li J., Qu X., Bertram J.F. — Endothelial-myofibroblast transition contributes to the early development of diabetic renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Am. J. Pathol.,* 2009, *175,* 1380-1388. Epub 2009 Sep 3.

[49] Fine L.G., Norman J.T. — Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int.* 2008, *74*, 867-872. Epub 2008 Jul 16.

[50] Hopkins C., Li J., Rae F., Little M.H. — Stem cell options for kidney disease. *J. Pathol.* 2009, *217*, 265-281.

DISCUSSION

M. Jean SASSARD

Pourquoi dans vos expériences sur les souris surexprimant le gène de la rénine, l'irbesartan est inactif sur la pression artérielle ?

La dose d'irbésartan a été choisie pour permettre d'avoir un effet local sur le rein mais pas d'effet antihypertenseur. Ceci est une preuve supplémentaire que l'on peut dissocier les effets hémodynamiques systémiques des effets protecteurs rénaux des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

M. Jean-Paul TILLEMENT

Lors du développement de fibrose rénale induite par la ciclosporine A, les inhibiteurs de l'angiotensine II sont-ils actifs ?

Les travaux anciens ont montré la participation du système rénine-angiotensine aux effets hémodynamiques de la ciclosporine A. Éric Rondeau qui a spécifiquement travaillé sur cette question répondra plus complètement que moi à votre question lors de son exposé.

M. Pierre GODEAU

Y a-t-il un stade de fibrose évoluée où il n'y a plus de réversibilité alors qu'à un stade précoce de fibrose « jeune » on peut espérer une réversibilité comme c'est le cas dans les fibroses multisystémiques ?

Absolument, cette question est essentielle. Dans les pathologies humaines, la régression de la fibrose rénale est un évènement assez rare, probablement par atteinte du point de non retour après une évolution beaucoup plus longue que dans nos modèles expérimentaux. Qu'est-ce qui caractérise d'un point de vue moléculaire ce point de non retour ? Probablement, la création de lésions covalentes entre les fibrilles de collagène empêchant leur dégradation par les métalloprotéinases et bien sûr une perte de fonction trop importante pour être réversible des cellules résidentes rénales.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2005-2015, séance du 1er décembre 2009

La transition épithélio-mésenchymateuse dans le greffon rénal

Mots-clés : Transplantation rénale. Fibrose. Néphrite interstitielle. Fibroblastes

Epithelial-mesenchymal transition in kidney grafts

Key-words (Index medicus) : Kidney transplantation. Fibrosis. Nephritis, interstitial. Fibroblasts

Éric RONDEAU *, Alexandre HERTIG, Cédric RAFAT, Yi-chun XU-DUBOIS

RÉSUMÉ

La perte des greffes rénales à long terme est due principalement à la fibrose progressive du rein greffé. Des facteurs immunologiques et non immunologiques contribuent au développement de cette fibrose. Les mécanismes d'activation des fibroblastes interstitiels responsables de cette fibrose sont multiples : activation et prolifération des fibroblastes résidents, recrutements de nouveaux fibroblastes à partir des cellules souches médullaires, et plus récemment identifiée, la mise en jeu du phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse. Ce phénomène correspond à la perte de marqueurs épithéliaux et à l'acquisition de marqueurs mésenchymateux par les cellules épithéliales tubulaires qui pourraient ensuite participer au développement de la fibrose. Le fait qu'elles puissent migrer dans l'interstitium est aujourd'hui débattu. Par immunohistochimie, avec des anticorps spécifiques dirigés contre la vimentine, la β cadhérine, la β caténine et d'autres protéines caractéristiques des fibroblastes, nous avons pu montrer que les cellules épithéliales tubulaires de greffons rénaux peuvent présenter des modifications de leur phénotype compatibles avec la transition épithélio-mésenchymateuse. Ce phénomène est précoce, détectable trois mois après la greffe, avant l'apparition de la fibrose. Il est favorisé par une ischémie froide prolongée et le rejet aigu, symptomatique ou infra-clinique. De plus, ce phénomène semble prédictif de la fibrose du greffon à un an, évalué sur une deuxième biopsie, et surtout de la progression de la fibrose entre trois mois et un an. Enfin, nous avons montré que la fonction rénale à deux ans était significativement altérée chez les patients présentant ces changements phénotypiques à trois mois, comparés à ceux qui n'en avaient pas. Ces résultats suggèrent que la transition épithélio-mésenchymateuse joue un rôle dans la fibrogenèse du greffon rénal, et que la prévention précoce de ce phénomène pourrait ralentir la dégradation de la fonction rénale et diminuer la perte des greffons à distance de la greffe.

* Urgences Néphrologiques et Transplantation rénale, et INSERM UMRS 702, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, e-mail : eric.rondeau@tnn.aphp.fr

Tirés-à-part : Professeur Éric Rondeau, même adresse.
Article reçu et accepté le 23 novembre 2009.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2005-2015, séance du 1er décembre 2009

SUMMARY

Late loss of renal grafts is primarily due to progressive sclerosis, involving both immune and non immune processes. Activation of interstitial fibroblasts responsible for graft fibrosis is known to involve proliferation and activation of resident fibroblasts, recruitment of bone marrow-derived stem cells, and epithelial-mesenchymal transition, a more recently identified mechanism. In this latter process, tubular epithelial cells lose their epithelial phenotype, acquire mesenchymal markers and properties, and participate in the fibrotic process. Whether or not these cells move into the interstitium is controversial. By using immunohistochemistry with specific antibodies against vimentin, β cadherin, β catenin and other fibroblastic markers, we found that tubular epithelial cells in kidney grafts can exhibit phenotypic markers of epithelial-mesenchymal transition as early as 3 months after transplantation, before the onset of fibrosis. These changes are associated with prolonged cold ischemia and clinical or subclinical acute rejection. In addition, changes observed at 3 months seem to be predictive of both the fibrosis score at 12 months and, interestingly, the progression of fibrosis between 3 months and 12 months. Finally, renal function at 2 years was significantly poorer in patients exhibiting epithelial changes at 3 months. These results suggest that the epithelial-mesenchymal transition plays a role in the progressive fibrosis of kidney grafts, and that its early inhibition could prevent the gradual decline in renal function and late graft loss.

INTRODUCTION

La transplantation rénale est le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale. Chaque année en France environ trois mille greffes rénales sont pratiquées, à plus de 90 % à partir de donneurs décédés. La demi-vie moyenne des ces greffes est de onze ans. Les causes principales de perte de greffons la première année de greffe sont les complications chirurgicales et le rejet aigu [1]. Au-delà, la perte de greffons est due à l'installation progressive d'une fibrose interstitielle (FI) associée à une atrophie tubulaire (AT). Ces lésions de FIAT apparaissent précocement, dès les premiers mois de la greffe, et progressent inexorablement [1, 2]. Plusieurs études cliniques ont montré que la FIAT était favorisée par des facteurs immunologiques (rejets aigus précoces, disparité HLA entre donneur et receveur, anticorps anti-HLA) et des facteurs non immunologiques (âge du donneur, hypertension artérielle, toxicité des anticalcineurines, pyélonéphrite du greffon) [1]. Malgré les progrès thérapeutiques, permettant de réduire l'incidence des rejets aigus, la progression des lésions de FIAT reste peu accessible aux traitements et compromet la survie des greffons.

Les mécanismes aboutissant aux lésions de FIAT dans le greffon rénal méritent donc une attention particulière. L'excès de matrice extracellulaire résulte d'une synthèse excessive des protéines de la matrice, associée ou non à une diminution de leur dégradation. Les cellules capables de fabriquer cette matrice sont les fibroblastes interstitiels, qui sont en faible nombre dans le rein normal mais qui peuvent proliférer et être activés en myofibroblastes dans les situations pathologiques conduisant à la fibrose du rein. L'origine des fibroblastes interstitiels est multiple :

fibroblastes résidents, fibroblastes dérivés de cellules souches médullaires colonisant le rein, fibroblastes dérivés des cellules endothéliales ou des cellules épithéliales tubulaires via un phénomène de transition endothélio-mésenchymateuse ou de transition épithélio-mésenchymateuse [3, 4].

La transition épithélio-mésenchymateuse correspond au changement de phénotype de la cellule épithéliale, qui perd ses caractéristiques morphologiques et fonctionnelles épithéliales et acquiert des caractéristiques mésenchymateuses semblables à celles des fibroblastes. Parmi celles-ci, la perte d'expression de la E-cadhérine, et l'acquisition de l'expression de la vimentine, de hsp47, de S100A4, ou de snail, et la redistribution de la β caténine sont les plus remarquables [4]. Ce phénomène, potentiellement réversible, est bien décrit au cours du développement embryonnaire où il est observé au cours de la migration des ébauches tissulaires, ainsi qu'au cours du cancer lors de l'envahissement tumoral et la dissémination métastatique. Son rôle dans le remodelage tissulaire, notamment rénal, et le développement de la fibrose est de reconnaissance plus récente.

Plusieurs travaux expérimentaux, en particulier avec le modèle de ligature unilatérale de l'uretère qui induit une fibrose interstitielle rapide, ont montré que la TEM était l'un des mécanismes de la fibrose, 30 à 40 % desfibroblastes interstitiels dérivant des cellules épithéliales tubulaires [5]. D'autres travaux ont cependant mis en doute ce résultat car, si les marqueurs de différenciation des cellules épithéliales se modifient, la migration des cellules tubulaires dédifférenciées dans l'interstitium est rarement, voire jamais mise en évidence. Avec ou sans migration des cellules tubulaires, le fait est que les changements phénotypiques épithéliaux avec l'acquisition de caractéristiques mésenchymateuses semblent constamment associés au processus de fibrose interstitielle. Cela suggère que les cellules tubulaires participent au processus fibrosant soit depuis leur localisation tubulaire soit après migration dans l'interstitium. Au cours des maladies rénales humaines, des marqueurs mésenchymateux ont été mis en évidence dans les cellules épithéliales tubulaires notamment la vimentine et la redistribution de la β caténine [6]. Concernant le greffon rénal, certains marqueurs de TEM ont aussi été décrits en association avec la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire [7-10]. Nous avons fait l'hypothèse que la TEM joue un rôle dans le développement de la FIAT du greffon rénal. Si cette hypothèse est exacte, alors la TEM doit précéder la FIAT, et plus la TEM est importante, plus la fibrose doit progresser. Pour répondre à ces questions, nous avons analysé les marqueurs de TEM dans les greffons rénaux par immunohistochimie et corrélé ces résultats avec les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des patients greffés.

Matériels et méthodes

— Les patients ont été greffés avec des reins de cadavre entre 2004 et 2006 dans les centres de transplantation de Tenon, Saint Louis, et Necker [11, 12]. Tous les malades recevaient un triple traitement immunosuppresseur (ciclosporine A ou tacrolimus), mycophénolate mofétil, et corticoïdes. Chaque patient a eu une

biopsie de surveillance systématique à trois mois, et pour certains d'entre eux une autre biopsie de surveillance à douze mois.

— Les biopsies ont permis d'évaluer, selon la classification de Banff [13], les scores i et t pour infiltrats et tubulite, et les scores ci et ct pour la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire. Le marquage immunohistochimique a été effectué avec les anticorps anti-vimentine, anti- β caténine, anti-E cadhérine, anti-snail, anti-hsp47 et anti-S100A4. L'intensité du marquage tubulaire par la vimentine et la β caténine a été mesurée de façon semi quantitative par deux observateurs indépendants, non informés des données des patients : score 0 si < 3 % de sections tubulaires positives, score 1 si 3 à 10 %, score 2 si 10 à 25 %, score 3 si 25 à 50 % et score 4 si > 50 %. Un greffon sera dit TEM+ si son score est > ou = 1 car aucun rein normal ne dépasse ce score.

— Analyse statistique : les moyennes ont été comparées par le test t ou par analyse de variance pour les valeurs quantitatives ; les pourcentages par le test de chi2 ; les corrélations ont été étudiées par régression linéaire. Les résultats ont été considérés comme significatifs si $p < 0,05$.

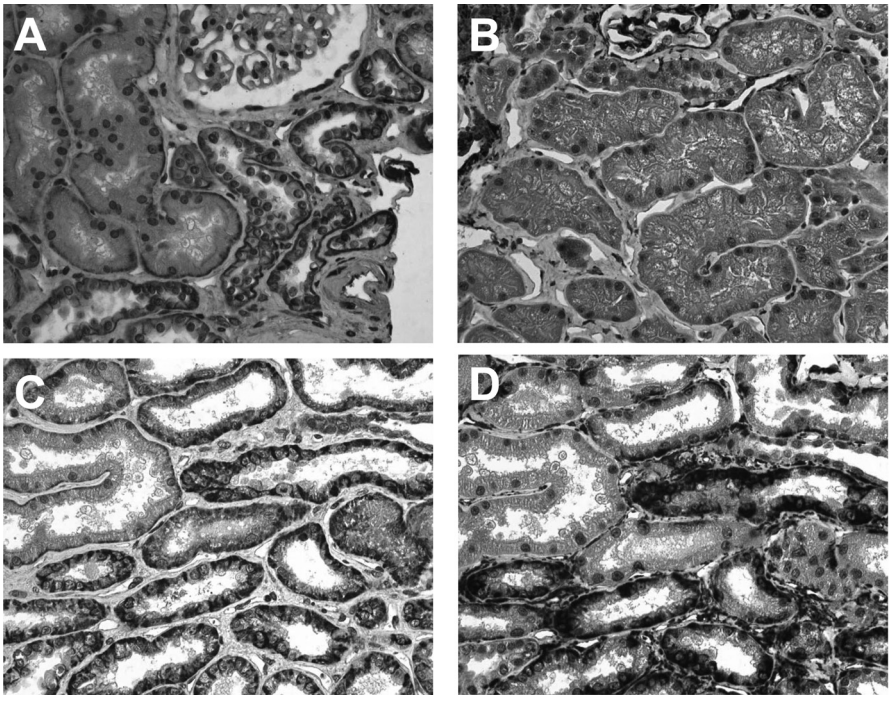


Fig. 1. — Immunomarquage de la β caténine (A et C) et de la vimentine (B et D) dans le rein humain normal (A et B) et dans un rein greffé pathologique (C et D). La β caténine est localisée au pôle basal de la cellule épithéliale normale, alors que le marquage cytoplasmique est plus diffus dans les cellules en transition. La vimentine n'est pas exprimée dans les cellules tubulaires rénales normales mais est fortement exprimée dans les cellules en transition. Noter en C et D, 2 coupes sériées du même rein greffé : un tubule normal jouxte des tubules pathologiques.

Résultats

— Présence précoce de changements phénotypiques épithéliaux dans le greffon rénal, évocateurs d'une transition épithélio-mésenchymateuse

- Dans une première étude, chez 56 patients greffés stables, non sélectionnés et entrés successivement dans l'étude, la biopsie à trois mois a montré une expression de vimentine tubulaire dans 24 cas soit 41 % des cas [11]. La figure 1 montre les aspects normaux du marquage immunohistochimique pour la vimentine et la β caténine, et les aspects pathologiques sur un greffon TEM+. De même, nous avons montré en cas de TEM, un marquage par les anticorps anti-hsp47, S100A4 et snail, alors que ces molécules sont peu ou pas détectables dans les greffons sans TEM. La diminution de l'expression de l'E-cadhérine sur les tubules distaux a aussi été observée en cas de TEM.
- Tous les malades sauf un recevaient de la ciclosporine A. L'âge moyen du receveur au moment de la greffe était de 45,1 ± 11,2 ans, et l'âge moyen du donneur de 45,8 ± 17,8 ans. La durée d'ischémie froide avant la greffe a été de 20,9 ± 6,6 heures. Au moment de la biopsie, la créatininémie moyenne était de 131,1 +/– 39,0 μmol/L. La biopsie a montré un rejet aigu infraclinique dans 10 cas sur 56 (18 %), grade IA dans six cas, IB dans deux cas, IIA dans un cas et IIB dans un cas.
- Par analyse univariée, il apparaît que les patients ayant un greffon TEM + avaient une durée d'ischémie froide plus grande, une incidence de rejet aigu avant trois mois plus élevée, et un score i et t plus élevé que les patients à greffon TEM –. L'âge du donneur n'était pas différent entre les deux groupes. De même à trois mois, il n'y avait pas de différence entre l'intensité de la fibrose interstitielle observée dans les greffons TEM+ et dans les greffons TEM –.
- Ainsi donc, cette étude a montré que dès le troisième mois après la greffe, alors que la fibrose interstitielle est encore discrète, chez des patients dont la créatininémie est stable, environ 40 % des greffons présentent des signes de TEM. Ceux-ci sont corrélés à la durée d'ischémie froide et au rejet aigu, infraclinique ou symptomatique.

— Les changements phénotypiques épithéliaux évocateurs de TEM observés à trois mois sont prédictifs du développement de la fibrose interstitielle à douze mois et de la fonction rénale à vingt-quatre mois :

- Dans une deuxième étude, sur une autre cohorte indépendante de 83 patients greffés du rein [12], les biopsies de surveillance à trois mois et à douze mois ont été analysées. La durée d'ischémie froide moyenne a été de 17,9 ± 9,9 heures, 25 % des patients ayant reçu un rein d'un donneur vivant. Un rejet aigu est survenu dans 22 % des cas. La créatininémie était de 177,6 ± 5,2 et 14.8 167,4 ± 5,4 μmol/L à trois mois et douze mois respectivement.

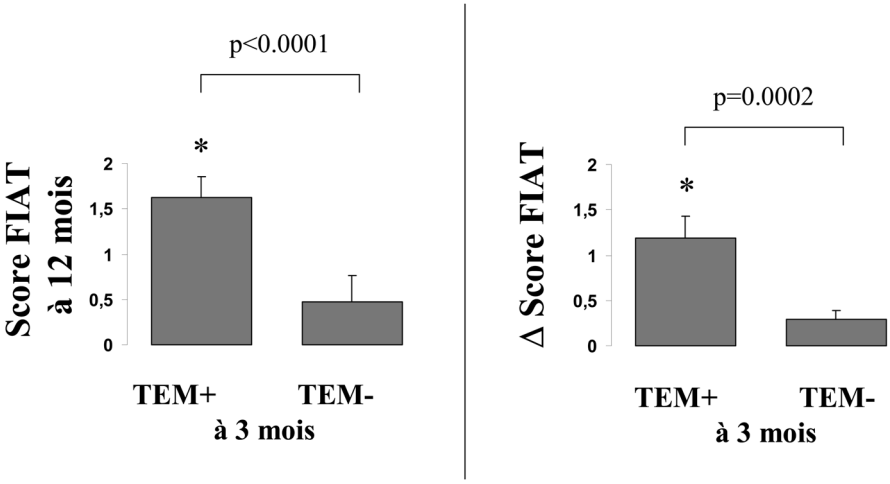


Fig. 2. — La transition épithélio-mésenchymateuse à 3 mois est associée à une fibrose plus importante du greffon à 12 mois (partie gauche), et à une progression plus importante de la fibrose entre 3 et 12 mois (partie droite).

- Comme cela est présenté dans la figure 2, le score de FIAT à un an était significativement plus élevé dans le groupe TEM + à 3 mois que dans la groupe TEM –. La progression de la fibrose, évaluée par la différence entre le score de FIAT à douze mois et le score de FIAT à trois mois, était significativement plus importante dans le groupe TEM + à trois mois comparé au groupe TEM –.
- Le score de FIAT à un an était linéairement corrélé au score de TEM à 3 mois ; la progression du score de fibrose à un an était également linéairement corrélée au score de TEM à trois mois.
- Par analyse univariée, puis multivariée, le score de TEM à trois mois et le score i d'infiltration inflammatoire rénale étaient des facteurs de risque, indépendants, de fibrose interstitielle à un an ; de plus le score de TEM à trois mois était le seul facteur de risque, indépendant, de progression de la fibrose entre trois mois et douze mois (Tableau 1).

Tableau 1. — Facteurs de risque associés à la fibrose du greffon à 1 an et à la progression de la fibrose entre trois mois et un an en analyse multivariée. TEM : transition épithélio-mésenchymateuse ; FIAT : fibrose interstitielle/atrophie tubulaire.

	FIAT à 1 an		Progression de la FIAT	
covariables	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p
TEM à 3 mois	3,37 (1,2-9,2)	0,018	2,99 (1,37-6,5)	0,006
FIAT à 3 mois	3,62 (0,79-16,53)	0,097	3,42 (0,94-12,52)	0,063
score i à 1 an	2,89 (1,21-6,92)	0,017	1,45 (0,74-2,85)	0,28
score i à 3 mois	0,87 (0,33-2,29)	0,774	0,67 (0,31-1,47)	0,32
âge du donneur	1,07 (0,99-1,34)	0,055	1 (0,97-1,04)	0,723

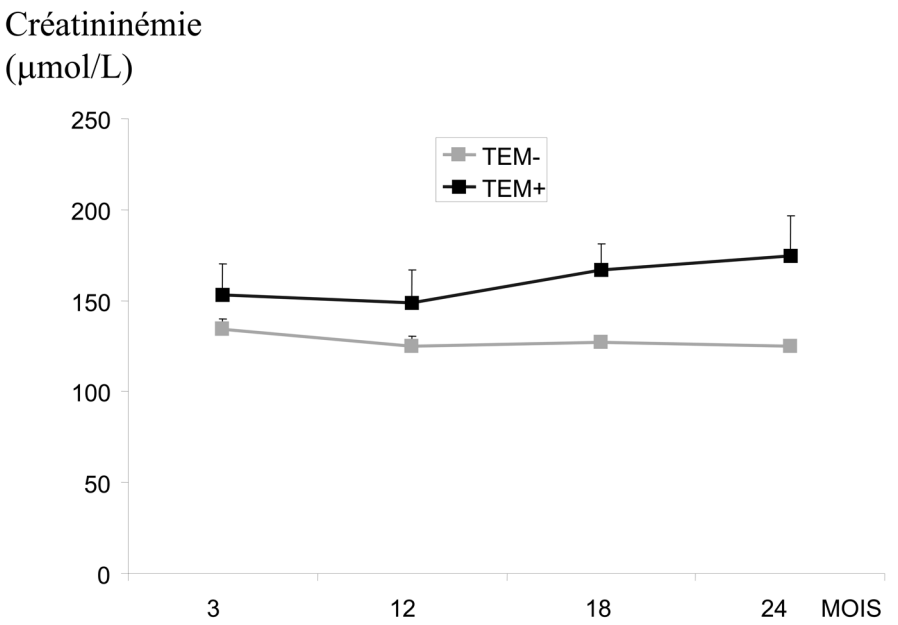


FIG. 3. — Évolution de la créatininémie après la transplantation selon la présence (TEM+) ou l'absence (TEM –) de la transition épithélio-mésenchymateuse dans le greffon rénal à 3 mois. Les différences sont statistiquement significatives à 12, 18 et 24 mois.

- Enfin, la fonction rénale des patients ayant un greffon TEM + à trois mois est significativement moins bonne à douze, dix-huit et vingt-quatre mois, que celle des patients ayant un greffon TEM – à trois mois (Figure 3).
- Ainsi, les changements phénotypiques épithéliaux évocateurs de TEM précèdent l'installation de la fibrose interstitielle, et permettent d'identifier des patients à risque de progression de la néphropathie chronique d'allogreffe et de l'insuffisance rénale.

DISCUSSION

Notre travail confirme que les cellules épithéliales tubulaires du greffon rénal peuvent présenter précocement, dès le troisième mois après la greffe, des modifications de leur phénotype épithélial et acquérir des caractéristiques mésenchymateuses dont l'expression de la vimentine et la redistribution de la β caténine sont les plus fréquentes et les plus robustes. Les autres marqueurs mésenchymateux comme snail, hsp 47, et S100A4 sont aussi exprimés, mais plus difficiles à quantifier. Pour autant, même si ces changements phénotypiques sont très évocateurs, il n'est pas possible d'affirmer que le processus complet de transition épithélio-mésenchymateuse est

présent puisqu'aucune migration des cellules épithéliales tubulaires vers l'interstitium n'a pu être observée. Nous avons par ailleurs montré que le transcriptome des biopsies rénales des patients ayant des fibroses d'intensité croissante présentait une surreprésentation des ARN des gènes associés à la TEM [14]. Contrairement à la TEM associée à la dissémination cancéreuse, aucune donnée n'est aujourd'hui disponible concernant les gènes et les protéines impliquées dans la migration cellulaire pendant la fibrose rénale.

Les mécanismes d'activation des gènes de la TEM au cours de la fibrose du greffon sont probablement multiples [15]. Notre étude indique que l'ischémie-reperfusion au moment de la greffe joue sûrement un rôle. La corrélation entre l'intensité de la TEM et la durée d'ischémie froide suggère que trois mois après la transplantation, des lésions rénales peuvent témoigner de cette agression initiale que constitue l'ischémie-reperfusion. Le rôle des radicaux dérivés de l'oxygène et de l'inflammation est probable [9, 15]. Ces données sont tout à fait concordantes avec l'effet délétère bien décrit de la durée d'ischémie froide sur la fonction du greffon rénal et même sa survie à long terme [16]. L'autre mécanisme favorisant l'apparition de la TEM que suggère notre étude est le rejet aigu, et plus précisément, l'infiltrat interstitiel au cours du rejet aigu. Il a été montré que les lymphocytes exprimant à leur surface le TGF-β étaient directement responsables du déclenchement de la TEM dans les cellules épithéliales tubulaires *in vitro* [17, 7]. D'autres cytokines ou facteurs de croissance peuvent être impliqués dans cette induction. Notre travail ne permet pas de déterminer le rôle de la ciclosporine A puisque presque tous les patients recevaient ce médicament. Or la ciclosporine A a été incriminée dans la fibrose rénale progressive des patients traités au long cours [18]. Quelques travaux expérimentaux récents montrent cependant que la ciclosporine A peut induire la TEM dans les cellules épithéliales tubulaires *in vitro* et *in vivo* [19]. Il ne semble pas s'agir d'un effet dépendant du TGF-β mais par des altérations multiples du réticulum endoplasmique, associées à une induction du programme génétique de la TEM [19]. Dans une étude récente, nous avons montré que l'arrêt de la ciclosporine A à 3 mois après la greffe est associé à une stabilité, voire une baisse chez les malades sans rejet aigu, du score de TEM entre trois et douze mois, alors que celui-ci progresse chez les patients continuant à prendre la ciclosporine A. De plus, le maintien de la ciclosporine A chez les patients ayant un greffon TEM+ à trois mois est associé à une dégradation de la fonction rénale jusqu'à quatre ans après la greffe (manuscrit en préparation). Le TGF-β est cependant le facteur majeur capable d'induire la TEM dans les cellules épithéliales *in vitro* et *in vivo* [20]. La cascade de signalisation a été bien étudiée, et fait intervenir une voie indépendant de smad et une voie impliquant la phosphorylation des protéines smad 2 et smad 4. La diminution de l'expression de l'E-cadhérine et la libération de la β caténine induisent la transcription des gènes de la TEM. Les cofacteurs du TGF-β comme le CTGF ont un rôle favorisant ; en revanche le BMP-7 qui inhibe la signalisation intracellulaire du TGF-β a un effet inhibiteur de la TEM et de la fibrose rénale *in vivo* [15, 21].

Les mécanismes reliant les changements phénotypiques des cellules tubulaires rénales et le développement progressif de la FIAT restent encore débattus. Il peut s'agir de la TEM proprement dite avec transformation progressive des cellules épithéliales en fibroblastes qui secondairement migrent dans l'interstitium rénal et produisent la matrice extracellulaire en excès. Il est aussi possible que les cellules épithéliales, sans migrer dans l'interstitium, produisent des médiateurs agissant sur les fibroblastes interstitiels et stimulent la production de matrice extracellulaire. Enfin, les cellules épithéliales pourraient produire, elles mêmes, des protéines de la matrice extracellulaire qui s'accumulent dans l'interstitium.

Quels que soient les mécanismes en cause, notre travail suggère que le processus de TEM est associé au développement de la fibrose du greffon. Les arguments expérimentaux, et notamment la prévention de la fibrose par le blocage de la TEM par le BMP-7 [21], militent pour un rôle direct de la TEM dans la fibrose. La prévention de la FIAT et l'allongement de la survie des greffons pourraient donc passer par la prévention de la TEM, c'est-à-dire par la réduction des lésions d'ischémie-reperfusion, la prévention du rejet aigu, la moindre utilisation des anticalcineurines, voire à terme les antagonistes du TGF-β.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Chapman J.R., O'Connell P.J., Nankivell B.J. — Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol.,* 2005, *16*, 3015-3026.

[2] Mannon R.B. — Therapeutic targets in the treatment of allograft fibrosis. *Am. J. Transplant.,*2006, *6*, 867-875.

[3] Kalluri R. — EMT : when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J. Clin.Invest.,* 2009, *119*, 1417-1419.

[4] Kalluri R., Weinberg R.A. — The basics of epithelial-mesenchymal transition. The *Journal of Clinical Investigation*, 2009, *119*, 1420-1428.

[5] Iwano M. *et al*. — Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J. Clin. Invest.,* 2002, *110*, 341-350.

[6] Rastaldi M.P. *et al.* — Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int.,* 2002, *62*, 137-146.

[7] Robertson H., Ali S., McDonnell B.J., Burt A.D., Kirby J.A. — Chronic renal allograft dysfunction: the role of T cell-mediated tubular epithelial to mesenchymal cell transition. *J. Am. Soc. Nephrol.,* 2004, *15*, 390-397.

[8] Vongwiwatana A., Tasanarong A., Rayner D.C., Melk A., Halloran P.F. — Epithelial to mesenchymal transition during late deterioration of human kidney transplants: the role of tubular cells in fibrogenesis. *Am. J. Transplant.,* 2005, *5*, 1367-1374.

[9] Djamali A. *et al.* — Epithelial-to-mesenchymal transition and oxidative stress in chronic allograft nephropathy. *Am. J. Transplant.,* 2005, *5*, 500-509.

[10] Vitalone M.J. *et al.* — Epithelial-to-mesenchymal transition in early transplant tubulointerstitial damage. *J. Am. Soc. Nephrol.,* 2008, *19*, 1571-83.

[11] Hertig A. *et al.* — Risk factors for early epithelial to mesenchymal transition in renal grafts. *Am. J. Transplant.,* 2006, *6*, 2937-2946.

[12] Hertig A. *et al.* — Early epithelial phenotypic changes predict graft fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.,*2008, *19*, 1584-1591.

[13] Solez K. *et al.* — Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am. J. Transplant.,* 2007, *7*, 518-526.

[14] Rodder S, Scherer A, Raulf F, Berthier CC, Hertig A *et al.* — Renal allografts with IF/TA display distinct expression profiles of metzincins and related genes. *Am. J. Transplant.,* 2009, *9*, 517-526.

[15] Bedi S, Vidyasagar A, Djamali A. — Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Chronis Allograft Tubulointerstitial Fibrosis. *Transplant. Rev.,* 2008, *22*, 1-5.

[16] National Institutes of Health, N.I.D.D.K.D., Bethesda, MD. U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. (2008).

[17] Tyler J.R., Robertson H., Booth T.A., Burt A.D., Kirby J.A. — Chronic allograft nephropathy: intraepithelial signals generated by transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein-7. *Am.J. Transplant.,*2006, *6*, 1367-1376.

[18] Ekberg H. *et al.* — Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.,* 2007, *357*, 2562-2575.

[19] Pallet N. *et al.* — Cyclosporine-induced endoplasmic reticulum stress triggers tubular phenotypic changes and death. *Am. J. Transplant.*, 2008, *8*, 2283-2296.

[20] Zavadil J., Bottinger EP. — TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene*, 2005, *24*, 5764-5774.

[21] Zeisberg M., Hanai J., Sugimoto H., Mammoto T., Charytand D. *et al.* — BMP-7 counteracts TGF-beta-incluced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat. Med.*, 2003, *9*, 964-968.

DISCUSSION

M. Charles-Joël MENKÈS

La transition épithelium-mésenchymateuse joue-t-elle un rôle dans l'évolution de la fibrose du rein sclérodermique ?

Bien que cela n'ait pas été spécifiquement étudié, il est très probable que la transition épithélio-mésenchymateuse intervienne dans le développement de la fibrose du rein sclérodermique. Toutes les pathologies rénales fibrosantes qui ont été étudiées jusqu'à présent sont associées à ce phénomène. La question qui est difficile à résoudre chez l'homme est de savoir si la transition épithélio-mésenchymateuse est la cause de la fibrose, ou bien sa conséquence. Nous manquons d'études longitudinales avec biopsies itératives pour répondre à cette question. Nos résultats chez les malades greffés du rein suggèrent que la transition épithélio-mésenchymateuse précède la fibrose, et pourrait donc en être la cause.

M. Bernard LAUNOIS

Ne pensez-vous pas qu'il serait intéressant de comparer votre travail à celui qui serait fait à partir de reins de donneurs vivants et de groupes HLA identiques ou semi-identiques ?

Effectivement, nous avons identifié comme facteur de risque de la transition épithélio-mésenchymateuse dans le greffon rénal deux facteurs principaux, indépendants : la durée d'ischémie froide et le rejet aigu. L'étude des marqueurs de transition dans les greffons provenant de donneurs vivants, dont l'ischémie froide est courte, pourrait montrer une moindre fréquence de ce phénomène dans ces reins comparés aux reins de donneur cadavérique. Cela serait aussi en accord avec le meilleur pronostic de ce type de greffe. De même, il est probable, mais nous devons le vérifier, que le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse est le plus souvent absent dans les greffons de donneurs HLA identique, peu exposés au rejet aigu et à ischémie froide courte. Nous avons prévu d'analyser cette question en collaboration avec l'équipe de Néphrologie et Transplantation de Tunis (Prs Ben Abdella et Ben Maiz) qui pratique chaque année plus de trente greffes à partir de donneurs vivants.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2017-2034, séance du 1er décembre 2009

Rôle de la transition épithélio-mésenchymateuse au cours de la progression tumorale

Mots-clés : Tumeurs. Métastase tumorale. Vieillissement. Apoptose

Role of epithelial-mesenchymal transition in tumor progression

Key-words (Index medicus) : Neoplasms. Neoplasm metastasis. Aging. Apoptosis

Alain PUISIEUX *

RÉSUMÉ

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un processus morphogénique fondamental au cours duquel les cellules perdent un nombre important de leurs caractéristiques épithéliales pour acquérir des propriétés de cellules mésenchymateuses. Les mécanismes mis en jeu sont fréquemment réactivés au cours de la progression tumorale, générant des cellules douées de capacités de motilité et d'invasion cellulaire. Ainsi, de nombreuses observations in vitro *et* in vivo *tendent aujourd'hui à démontrer le rôle de la TEM dans le processus de dissémination métastatique des tumeurs d'origine épithéliale. Récemment, différents facteurs de transcription impliqués dans l'induction de la TEM, en particulier les protéines Twist, ont été montrés comme étant capables d'inhiber les réponses onco-suppressives normalement mises en œuvre pour contrecarrer l'émergence d'une population cellulaire présentant une activité mitogénique aberrante. L'échappement à ces processus de sauvegarde, qui conduisent normalement à une apoptose ou à une sénescence prématurée des cellules hyperprolifératives, constitue une étape essentielle de l'évolution de la pathologie cancéreuse d'un stade bénin à un stade malin. Ces observations suggèrent que la TEM pourrait jouer un rôle crucial tant dans le développement de la tumeur primaire que de celui de la dissémination métastatique. Dans cette revue, nous présenterons les principales données sur lesquelles repose cette hypothèse et nous discuterons de leurs possibles implications cliniques.*

SUMMARY

During epithelial-mesenchymal transition (EMT) — a morphogenetic program involved in several steps of embryogenesis — epithelial cells lose many of their epithelial characteristics

* Centre Léon Bérard, Lyon, F-69008 ; Inserm, U590, Lyon, F-69008 ; Université de Lyon, Lyon 1, ISPB, Lyon, F-69003, France, e-mail : puisieux@lyon.fnclcc.fr.

Tirés-à-part : Professeur Alain Puisieux, même adresse.
Article reçu et accepté le 23 novembre 2009.

and acquire properties typical of mesenchymal cells. The mechanisms underlying this transition are frequently reactivated during tumor progression, generating cells with enhanced motility and invasiveness. Several in vitro *and* in vivo *studies point to a role of EMT in metastatic dissemination of epithelial tumors. In addition, recent data show that EMT-inducing transcription factors, such as the Twist proteins, can inhibit crucial onco-suppressive responses that normally counteract the emergence of a cell population with aberrant mitogenic activity, by triggering either apoptosis or premature senescence. Abrogation of these failsafe cellular mechanisms is a prerequisite for malignant progression. Together, these observations suggest that EMT could play a major pathological role by favoring both tumor development and metastatic dissemination. We examine the main data supporting this hypothesis and discuss its potential clinical implications.*

INTRODUCTION

La transformation maligne et la croissance d'une tumeur primaire sont dictées par l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques qui vont conférer progressivement aux cellules des capacités accrues de division, une insensibilité aux signaux inhibiteurs de prolifération et un échappement au processus de vieillissement cellulaire (sénescence réplicative) et à la mort cellulaire programmée (apoptose) [1]. Après une phase initiale de développement tumoral, les cellules cancéreuses (ou pré-cancéreuses) se retrouvent rapidement dans des conditions d'hypoxie à l'origine de l'induction d'un programme de néo-angiogenèse. On estime que ce développement de nouveaux vaisseaux est nécessaire à la progression tumorale dès que la tumeur atteint une taille de 1 mm [2]. Les tumeurs d'origine épithéliale sont les tumeurs les plus fréquentes de l'adulte. Au cours des phases initiales du processus malin, les cellules tumorales restent confinées au site initial du fait de l'importance des jonctions inter-cellulaires (jonctions serrées, jonctions adhérentes ou desmosomes) qui caractérisent les tissus épithéliaux. Les cellules épithéliales normales présentent une polarisation apico-basale, une répartition localisée des molécules d'adhésion (cadhérines, intégrines), une latéralisation des jonctions inter-cellulaires et une polarisation des fibres d'actine. En outre, elles sont ancrées par leur pôle basal à un réseau dense de glycoprotéines et de protéoglycanes, appelé membrane basale, qui délimite le tissu épithélial de la matrice extracellulaire environnante. Cependant, au cours de la progression tumorale, les lésions peuvent devenir invasives par perte des jonctions cellulaires et franchissement de la membrane basale. Par une succession d'étapes, appelée « cascade métastatique », les cellules envahissent alors la matrice extracellulaire, pénètrent dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques (processus d'intravasation), circulent dans le flux sanguin ou lymphatique, se logent dans des microvaisseaux d'un tissu à distance de la tumeur d'origine, envahissent le parenchyme de celui-ci (processus d'extravasation) pour former des micrométastases, certaines de celles-ci pouvant à terme évoluer pour former des métastases [3]. Cette cascade métastatique correspond donc à une succession d'étapes, le passage de l'une à l'autre nécessitant l'acquisition par les cellules tumorales d'un nombre significatif de propriétés intrinsèques particulières. Ces événements incluent notam-

ment la perte des jonctions inter-cellulaires et la production de métalloprotéases pour l'étape d'invasion, l'acquisition de capacités de survie dans la circulation, et le gain de capacités d'adaptation dans un nouveau microenvironnement. Le franchissement de ces étapes repose également sur le développement d'interactions entre cellules tumorales et cellules du microenvironnement, conduisant, en particulier, à la production de molécules pro-angiogéniques par les cellules endothéliales, les cellules du stroma et certaines cellules progénitrices du système hématopoïétique, et à la sécrétion de métalloprotéases, de cathepsines et de glycosidases par les cellules stromales [4].

Selon le modèle classique de la progression tumorale, la croissance d'une tumeur évolue selon des phases d'expansion clonale qui font suite à la sélection de cellules ayant acquis des avantages de prolifération et de survie [5]. La pression de sélection joue également un rôle probable dans la colonisation du tissu hôte et la formation de macrométastases. À ce titre, la nécessité pour les cellules tumorales d'acquérir des propriétés leur permettant de s'adapter à leur nouvel environnement apporte une explication partielle au délai important, correspondant au processus de « dormance micrométastatique », constaté entre leur arrivée au site secondaire et le développement de la métastase [3, 6]. En revanche, il est plus difficile d'appréhender le rôle de la pression de sélection au cours des autres étapes de la cascade métastatique, en particulier au cours de l'invasion, de l'intravasation et de l'extravasation. Comment expliquer en effet la sélection dans la tumeur primaire de cellules ayant acquis des propriétés qui ne leur confèreront des avantages que dans les étapes ultérieures de la progression tumorale ? L'hypothèse que nous présentons ici repose sur la réactivation d'un programme transcriptionnel embryonnaire permettant aux cellules précancéreuses et cancéreuses d'échapper à certaines contraintes onco-suppressives intrinsèques, et d'acquérir les propriétés de motilité, d'invasion et d'auto-renouvellement nécessaires à leur dissémination et à la génération de métastases.

Le processus de transition épithélio-mésenchymateuse et la dissémination métastatique

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un processus dynamique complexe par lequel les cellules épithéliales se dédifférencient sous forme d'un phénotype cellulaire mésenchymateux plus mobile [7] (Figure 1). La TEM est caractérisée par une perte de la polarité cellulaire et une altération de l'organisation du cytosquelette et de l'adhésion cellulaire, permettant aux cellules d'acquérir une grande plasticité et une capacité à quitter le tissu épithélial pour migrer vers un site distant. Elle constitue un processus essentiel au cours de l'embryogenèse. En effet, en son absence, le développement de l'organisme ne dépasse pas le stade de la blastula. La TEM est ainsi nécessaire au développement du mésoderme au cours de la gastrulation, mais aussi à la migration des cellules de la crête neurale, puis à la formation des valves cardiaques et au développement du palais [8]. Elle est également observée au cours de la formation du placenta, et de la production de fibroblastes au cours de l'inflammation et de la cicatrisation. Plus récemment, un processus de trans-

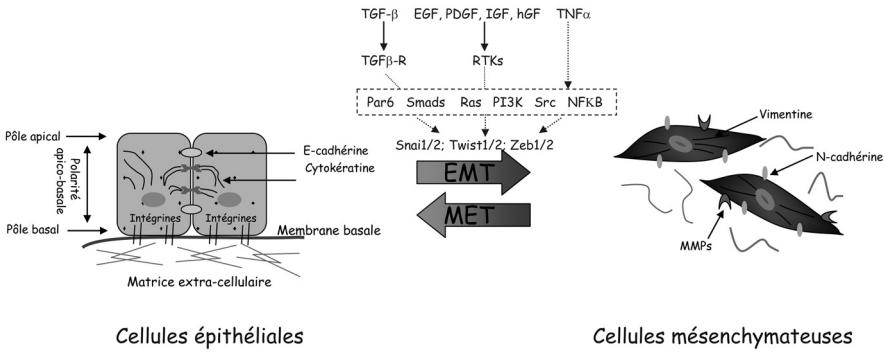


Fig. 1. — Processus de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et de transition mésenchymo-épithéliale (TME)

Les cellules épithéliales différenciées sont des cellules polarisées, fortement associées les unes aux autres par des jonctions serrées et des jonctions adhérentes et reposant sur une membrane basale. La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un processus dynamique caractérisé par la perte des jonctions inter-cellulaires, une profonde réorganisation du cytosquelette d'actine avec formation de fibres de stress et la conversion des filaments intermédiaires d'un type épithélial (cytokératine) à un type mésenchymateux (vimentine).

TGF-β: transforming growth factor-β ; EGF: epidermal growth factor, PDGF: platelet-derived growth factor ; IGF: insulin-like growth factor ; hGF: hepatocyte growth factor ; TNF-α: tumor necrosis factor alpha ; RTKs: Récepteurs à activité Tyrosine Kinases ; TGFβ-R: Récepteur au TGF-β ; PI3K: Phosphoinositide 3-kinases ; Src: proto-oncogène Src ; NFKB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.

différenciation faisant appel à des mécanismes similaires à ceux mis en jeu au cours de l'embryogenèse a été décrit dans deux processus pathologiques, la fibrose, en particulier la fibrose rénale, et les cancers [9, 10]. Il est à noter que le processus de transdifférenciation recouvre un large spectre de modifications inter- et intra-cellulaires, qui peuvent se produire de façon partielle. La TEM, en particulier dans un contexte pathologique, n'est donc pas nécessairement un changement complet de lignage cellulaire, les cellules résultantes pouvant présenter des caractéristiques de cellules mésenchymateuses et de cellules épithéliales.

La TEM est orchestrée par l'activation d'une machinerie transcriptionnelle complexe, mise en œuvre en réponse à des signaux du microenvironnement [7]. En culture cellulaire, la TEM peut être soit stable, c'est-à-dire que le phénotype mésenchymateux est maintenu en dépit de l'extinction du stimulus initiateur, ou transitoire, les cellules subissant une transition mésenchymo-épithéliale (TME) après disparition de la signalisation activatrice. Une grande variété de signaux extracellulaires peuvent induire une TEM [7, 10]. De façon intéressante, la plupart des voies impliquées au cours du processus embryonnaire sont également connues pour être activées au cours de la progression tumorale. C'est le cas des voies Wnt, Hedgehog ou Notch, ainsi que des voies de signalisation empruntées par les cytokines de types TGF-β (*transforming growth factor-β*), EGF (*epidermal growth factor*),

FGF (*fibroblast growth factor*) et HGF (*hepatocyte growth factor)* [7]. Le TGF-β est sans doute la cytokine dont le rôle au cours de la TEM est le mieux caractérisé [11]. La liaison à son récepteur transmembranaire, induit une hétérodimérisation de celui-ci et une activation qui conduit à la phosphorylation intra-cytoplasmique de protéines impliquées dans le contrôle de la polarité cellulaire et de la formation des jonctions serrées (protéine Par6), ainsi que des facteurs de transcription Smad2 et Smad 3. Suite à leur assemblage avec Smad4, le complexe des protéines Smad migre dans le noyau pour activer la transcription de gènes impliqués dans la TEM [12]. Le TGF-β active également des voies de signalisation indépendantes des protéines Smad, telles que la voie des MAP-kinases et des c-Jun-N terminal kinases, et celle des petites protéines de type GTP-ase (Rho, Rac et Cdc42), dont l'activation va provoquer une réorganisation du cytosquelette d'actine. Le TGF-β est enfin capable d'induire d'autres voies de signalisation impliquées dans l'induction d'une TEM, telles que les voies Notch et Wnt. A titre d'exemple, par l'intermédiaire de la voie PI3K/Akt, il provoque une inhibition de la glycogène synthase kinase-3β (GSK-3β). Cette étape cruciale de l'activation de la voie Wnt conduit à la stabilisation et à la translocation dans le noyau de la β-caténine, où elle agira comme une sous-unité d'un complexe transcriptionnel capable d'induire l'expression de facteurs de transcription impliqués dans l'induction de la TEM (Snail1/Snail, Snail2/Slug, Twist1...) [13]. Différents facteurs de transcription sont impliqués dans les processus de TEM embryonnaire, qui agissent probablement de manière concertée. Certains appartiennent à la grande famille des facteurs de type bHLH (facteurs de transcription possédant un domaine basique hélice-boucle-hélice) tels que Twist1, Twist2 ou E47. D'autres sont des facteurs de transcription à doigts de zinc (Snail1/Snail, Snail2/Slug, Zeb1, Zeb2/Sip1) [14]. Ces facteurs induisent une TEM en réprimant, de façon directe ou indirecte, la transcription de gènes codant pour des éléments clefs des jonctions adhérentes, telle que la E-cadhérine. De plus, certains de ces facteurs sont capables de réprimer l'expression d'autres protéines de jonctions cellulaires, d'activer l'expression de gènes mésenchymateux (N-cadhérine activée par Twist 1) et d'induire un remodelage complet du cytosquelette conduisant à une augmentation des capacités de migration.

L'hypoxie est un des mécanismes physiologiques capables d'induire une TEM au cours de la progression tumorale. Expérimentalement, des taux faibles d'oxygène provoquent une transdifférenciation de multiples lignées cellulaires d'origine épithéliale [15]. Ce processus repose sur deux phases successives. La phase précoce est induite par une augmentation transitoire de la génération d'espèces réactives de l'oxygène et est caractérisée par l'inhibition de la GSK-3β et la translocation de Snail1, responsable de la répression de la transcription du gène de la E-cadhérine. La seconde phase, qui est accompagnée de l'acquisition des propriétés d'invasion, est caractérisée par l'induction du VEGF (vascular endothelial growth factor) et du facteur HIF-1α, inducteur transcriptionnel de Twist 1 [16].

L'observation d'une réactivation fréquente des facteurs embryonnaires Snail 1, Snail 2 et Twist 1 au cours de la progression tumorale constitue un argument

important en faveur du rôle de la TEM au cours de la dissémination métastatique [17-19]. En concordance avec cette hypothèse, la comparaison du potentiel métastatique de lignées cellulaires mammaires chez la souris a permis de mettre en évidence une association étroite entre l'expression de Twist 1 et leur potentiel métastatique [20]. Expérimentalement, l'expression forcée dans des cellules épithéliales humaines de Twist 1, de Snail1 ou de Snail2 (ou leur induction en réponse au VEGF ou à l'hypoxie) favorise la survenue d'une TEM, accompagnée de l'acquisition de propriétés migratoires et invasives et de l'augmentation de leur potentiel métastatique [20, 21]. À l'inverse, l'expression de la E-cadhérine, protéine clef des jonctions inter-cellulaires des tissus épithéliaux, est généralement perdue dans les stades invasifs et métastatiques des cancers du sein, dans les cancers du poumon non à petites cellules ayant envahi le ganglion drainant, ou dans les cancers colorectaux ayant métastasé dans le foie [22-24]. De façon remarquable, dans les cellules épithéliales mammaires, la seule perte de la E-cadhérine favorise l'apparition d'une TEM et augmente *in vivo* le potentiel métastatique de cellules transformées [25], démontrant le rôle essentiel joué par cette protéine.

En dépit des observations rapportées précédemment, la participation *in vivo* de la TEM dans le processus d'invasion et de métastase a longtemps constitué un sujet important de controverse [26]. Deux arguments critiques principaux peuvent en effet être avancés. Les pathologistes ne relèvent jamais la présence de cellules en TEM au sein d'une tumeur épithéliale et les métastases provenant de carcinomes (tumeurs d'origine épithéliale) présentent un aspect épithélial et non mésenchymateux. La difficulté d'observer une cellule tumorale ayant subi une TEM au sein d'un échantillon clinique est probablement due au manque de méthodes spécifiques permettant de les différencier formellement d'une cellule mésenchymateuse d'origine stromale. Cet aspect est d'autant plus important que le processus de transdifférenciation est principalement sous la dépendance de signaux provenant du micro-environnement. Les cellules tumorales à la périphérie de la lésion, c'est-à-dire à proximité immédiate du stroma, sont de ce fait celles qui présentent la plus forte susceptibilité de subir une transdifférenciation. L'aspect épithélial des métastases peut être expliqué, quant à lui, par le caractère transitoire et réversible du processus. Différents arguments expérimentaux suggèrent en effet que les cellules ayant subi une TEM recouvrent leur phénotype épithélial au cours des phases tardives de la dissémination métastatique par un processus de transition mésenchymo-épithéliale (TME) afin se s'adapter au mieux à leur nouveau micro-environnement. Une hypothèse alternative est que les cellules en TEM maintiennent leur phénotype mésenchymateux dans le site secondaire mais, par un processus de division asymétrique, génèrent des cellules plus différenciées, de phénotype épithélial.

Malgré les difficultés technologiques d'identification des cellules en TEM, différents travaux ont apporté des arguments forts soutenant le rôle de ce processus au cours de la progression tumorale que ce soit dans des échantillons cliniques ou dans des modèles expérimentaux. À titre d'exemple, l'équipe de Brabletz a pu montrer, sur des échantillons de cancers colorectaux, que les cellules tumorales sur le front

invasif présentaient des marqueurs de cellules dédifférenciées et des caractéristiques de cellules ayant subi une TEM (perte de la E-cadhérine, acquisition de marqueurs mésenchymateux) [27]. En lien avec une TEM, la membrane basale est rompue au niveau de ce front invasif, les cellules cancéreuses formant alors des bourgeons envahissant le stroma environnant. La membrane basale est à nouveau présente dans les métastases des ganglions lymphatiques et les métastases à distance, appuyant ainsi la notion de caractère transitoire de la TEM et l'existence probable d'un processus de transition mésenchymo-épithéliale (TME) dans le site secondaire. De façon intéressante, la présence de cellules en TEM sur le front invasif de ces tumeurs est corrélée à un mauvais pronostic et à la présence de métastases à distance. Par ailleurs, l'équipe de Robert Weinberg a démontré, dans un modèle de xénogreffes de cellules épithéliales mammaires transformées, que les cellules présentes sur le front invasif des tumeurs exprimaient des marqueurs de cellules mésenchymateuses. Enfin, la démonstration formelle de l'existence du processus de TEM *in vivo* a été apportée par l'équipe de Leone grâce au développement d'un modèle de souris transgéniques présentant des cellules stromales ou des cellules épithéliales mammaires marquées irréversiblement, quel que soit leur devenir. Le suivi des cellules tumorales mammaires d'origine épithéliale a permis ainsi d'observer une TEM *in vivo* au cours de la carcinogenèse mammaire [28].

Au total, il existe aujourd'hui de nombreuses observations tant *in vitro* qu'*in vivo* qui tendent à confirmer le rôle de la TEM au cours d'étapes clefs de la cascade métastatique. La perte des jonctions inter-cellulaires, la réorganisation du cytosquelette permettant la formation de prolongements cytoplasmiques et la contraction des cellules, et la production de protéases dégradant la matrice extracellulaire, donnent aux cellules tumorales la possibilité de se dissocier du tissu épithélial d'origine, d'envahir le stroma et les tissus environnants et facilitent les processus d'intravasation, puis d'extravasation.

Un rôle précoce de la TEM au cours de la progression tumorale ?

Au cours de ces dernières années, notre équipe a montré que, outre leur rôle dans le processus d'invasion et de dissémination métastatique, certains facteurs de transcription impliqués dans l'induction d'une TEM pouvaient également jouer un rôle oncogénique lors des phases précoces du développement de la tumeur. Ils inhibent en effet deux processus onco-suppresseurs essentiels, normalement mis en œuvre par les cellules en réponse à une activation mitogénique anormale : l'apoptose et la sénescence prématurée.

Les processus de sénescence et d'apoptose comme systèmes de sauvegarde cellulaire

L'homéostasie tissulaire est un équilibre très finement contrôlé pour se prémunir de l'apparition de cellules qui échapperaient à tout contrôle. Aussi, l'activation constitutive d'un oncogène dans une cellule normale ne procure aucun avantage sélectif

aux cellules mais, à l'inverse, induit la mort cellulaire programmée (apoptose) ou l'arrêt définitif de la prolifération (sénescence), deux mécanismes de surveillance cellulaire nécessaires au maintien de l'intégrité du tissu et de l'organisme entier [29]. Un acteur clef de ces systèmes de surveillance cellulaire est la protéine p53, généralement présentée comme le « gardien de l'intégrité du génome ». Bien que d'aspect emphatique, cette formulation est probablement restrictive. En effet, l'activité de p53 n'est pas restreinte à la réponse cellulaire à des agents génotoxiques, qu'ils soient endogènes ou exogènes. Elle est également induite après des stress métaboliques ou oncogéniques, possiblement en l'absence de toute anomalie génétique [30]. Le type de réponse, apoptose ou sénescence, est dépendant du contexte micro-environnemental, du type cellulaire et de la nature de l'activation mitogénique aberrante (Figure 2). Ainsi, l'activation anormale des oncoprotéines Myc (c-Myc ou N-Myc) conduit essentiellement à un processus d'apoptose par activation de la protéine $p14^{ARF}$ qui neutralise la protéine HDM2 et empêche ainsi la dégradation de la protéine p53 [31, 32]. p53 ainsi stabilisée induit alors ses gènes cibles incluant des membres pro-apoptotiques de la famille Bcl2 comme Bax, Bim, Puma ou Noxa. À l'inverse, une activation anormale des oncoprotéines Ras ou ErbB2 induit préférentiellement une réponse de type sénescence prématurée, par induction des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (cdk) $p21^{CIP1/WAF1}$ et $p16^{INK4A}$ [33]. Ces deux protéines maintiennent la protéine onco-suppressive Rb sous sa forme active hypophosphorylée, empêchant ainsi le facteur de transcription E2F d'induire l'expression des gènes nécessaires à la prolifération, aboutissant ainsi à un arrêt irréversible de la prolifération en phase G1 du cycle cellulaire. Les deux voies jouent des rôles distincts dans le processus de sénescence : l'induction de $p21^{CIP1/WAF1}$, qui dépend de p53, est un processus précoce et entraîne un arrêt rapide du cycle cellulaire et une entrée en phase quiescente, alors que l'activation soutenue de la voie $p16^{INK4A}$ va figer la cellule dans un état irréversible, en inhibant à long terme l'expression de gènes cibles de E2F.

On estime aujourd'hui que le développement d'une tumeur primaire requiert deux grands types d'événements intrinsèques au cours des phases précoces du processus: l'activation de voies permettant d'augmenter les capacités de prolifération cellulaire et l'inhibition de mécanismes onco-suppresseurs (sénescence et apoptose) qui sont normalement activés pour prévenir toute prolifération anormale. Ce modèle apporte une explication rationnelle au fait, qu'*in vitro*, les oncogènes de types Myc ou Ras ne peuvent transformer des cellules qu'en l'absence de la protéine onco-suppressive p53. Il explique également la fréquence de l'inactivation de p53 dans les cellules cancéreuses [30]. Tous types confondus, plus de 50 % des cancers humains présentent en effet une perte de p53 par altération génétique (perte d'une copie du gène par délétion et altération de l'autre copie par mutation ponctuelle). En outre, différents mécanismes d'inactivation fonctionnelle de la protéine p53 ont été identifiés, en particulier dans certains cancers d'origine virale. De façon apparemment paradoxale, il existe cependant des cancers présentant une très forte activation oncogénique en l'absence d'altération du gène ou de la protéine onco-suppressive.

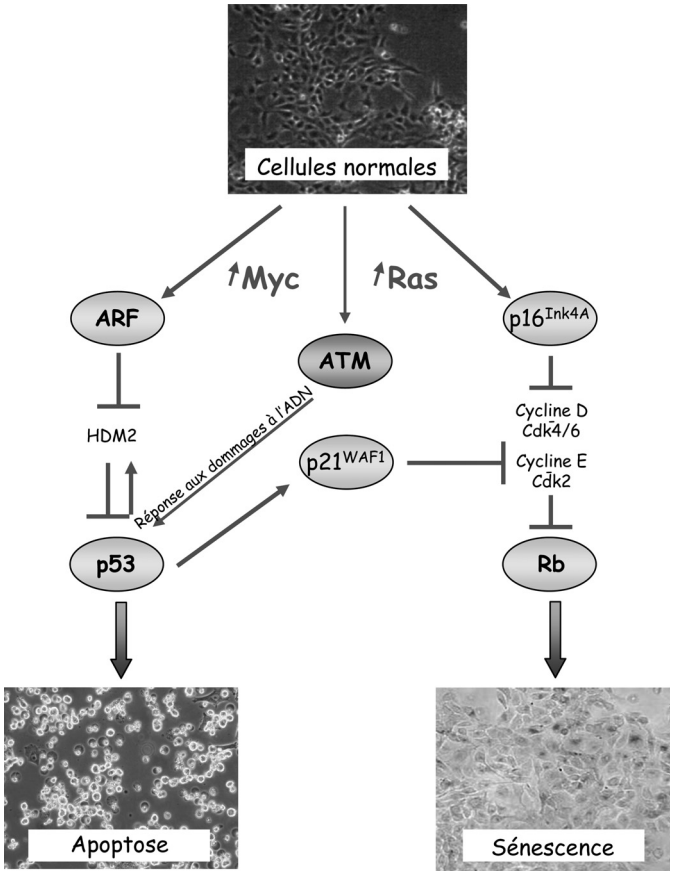


FIG. 2. — Représentation simplifiée des voies de signalisation impliquées dans l'induction de la sénescence et de la mort cellulaire par apoptose.

En réponse à l'activation d'oncogènes (Ras, Myc), l'induction des voies de signalisation dépendantes des protéines onco-suppressives p53 et Rb conduisent à la mort des cellules par apoptose ou à un arrêt définitif de la prolifération, un mécanisme connu sous le nom de sénescence prématurée. La protéine p53, également activée suite à des dommages subis par l'ADN ou suite à l'érosion naturelle des télomères (sénescence réplicative), est située à l'intersection entre les différentes voies de signalisation et joue donc un rôle prépondérant dans ces mécanismes de sauvegarde cellulaire.

La protéine $p16^{INK4a}$ est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (ou cdk) de la phase G_1 qui inactivent Rb par phosphorylation. L'activation de Rb par $p16^{INK4a}$ conduit à une sénescence cellulaire.

La protéine ARF (*Alternative Reading Frame*) interagit avec la protéine HDM2 et inhibe l'activité E3 nécessaire à l'ubiquitinylation de p53. En conséquence, p53 est stabilisée et peut accomplir ses fonctions d'arrêt du cycle cellulaire et d'induction de l'apoptose.

La protéine ATM est impliquée dans la reconnaissance des cassures double brin qui se produisent au cours de la prolifération anormale des cellules. Elle active la protéine p53 par phosphorylation.

La protéine $p21^{WAF1}$ est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines. Son expression est activée par p53, et elle se comporte comme un régulateur négatif du cycle cellulaire en phase G_1.

Avec l'objectif d'identifier des mécanismes d'inactivation fonctionnelle de p53, nous avons dans un premier temps étudié les neuroblastomes présentant une amplification de l'oncogène N-Myc [34]. Ces tumeurs, souvent métastatiques d'emblée, prolifèrent fortement en l'absence de mutations de p53 [35]. Nous avons ainsi mis en évidence une association étroite entre l'amplification de l'oncogène et la surexpression du gène Twist1 dans ces tumeurs, et démontré que Twist1 était capable d'inhiber la réponse apoptotique en présence de N-Myc, par inactivation de la voie dépendante de p53. Ainsi, en agissant comme facteur de survie, Twist1 coopère avec N-Myc pour la transformation maligne [17, 34]. Twist1 est capable d'inhiber la réponse de p53 à différentes étapes de sa régulation et de son activité: il bloque l'induction du suppresseur de tumeurs $p14^{ARF}$, activateur de p53 en réponse aux oncoprotéines Myc ; il interagit physiquement et inactive HoxA5, un activateur transcriptionnel de p53 ; il inhibe certaines modifications post-traductionnelles (phosphorylations et acétylations) nécessaires à son activation [36, 37]. Enfin, Twist1 est capable d'interagir directement avec le domaine de liaison à l'ADN de p53 et d'altérer l'activation de ses gènes cibles [38]. En réponse à une activation aberrante des oncoprotéines Myc, Twist1 agit donc comme un véritable verrou de l'ensemble de la voie onco-suppressive médiée par p53.

L'expression de Twist1 et de son homologue structural et fonctionnel Twist2 est fréquemment réactivée dans les cancers humains, incluant un grand nombre de variétés de carcinomes (cancers du sein, du côlon, de l'œsophage, du pancréas, du foie, de la prostate...) [17, 18]. De façon intéressante, cette surexpression apparaît particulièrement fréquente dans les tumeurs présentant une activation de la voie Ras-MAPkinase. Comme mentionné précédemment, l'activation oncogénique de cette voie induit une réponse de type sénescence prématurée. Nous avons donc testé l'hypothèse selon laquelle les protéines Twist1 et Twist2 étaient capables de favoriser la transformation maligne en permettant aux cellules d'échapper à la sénescence. En accord avec cette hypothèse, nous avons montré que Twist1 et Twist2 coopèrent *in vitro* avec un mutant activé de Ras pour promouvoir la transformation maligne [18]. Les protéines Twist agissent en inhibant l'induction des inhibiteurs de cdk $p21^{CIP1/WAF1}$ et $p16^{INK4A}$, deux régulateurs clefs des voies dépendantes de p53 et de Rb.

La sénescence et l'apoptose sont des mécanismes onco-suppresseurs activés au cours des phases précoces du développement tumoral, en réponse à la détection d'une activité mitogénique anormale. L'inhibition de ces processus de sauvegarde est l'un des événements majeurs permettant l'émergence de cellules tumorales cancéreuses en réponse à un stress oncogénique. Longtemps restreinte à des observations réalisées dans des modèles de culture cellulaire, cette hypothèse repose désormais sur des données obtenues *in vivo*. Ainsi, les marqueurs de dommages à l'ADN et d'apoptose ont été mis en évidence dans les lésions précancéreuses de tumeurs de la vessie, du poumon, du sein et du colon. Ces marqueurs sont en revanche absents dans les lésions malignes correspondantes, suggérant fortement l'inhibition de la réponse apoptotique au cours de la progression vers la malignité [39, 40]. Par ailleurs, l'équipe de Manuel Serrano a pu montrer, dans un système

expérimental murin de progression de tumeurs du poumon induites par l'oncogène K-Ras^{V12}, que l'évolution du stade d'adénome (bénin) au stade d'adénocarcinome (malin) s'accompagnait d'une perte des marqueurs de sénescence dans les lésions tumorales [41]. De même, l'inhibition de la sénescence prématurée est observée au cours de la progression maligne de différents types tumoraux induits par une activation aberrante de la voie Ras-MAPkinase, tels que les lymphomes ou les lésions tumorales mammaires malignes induits en réponse à l'oncogène H-Ras^{V12} et les mélanomes induits par B-Raf^{V600E} [40, 42, 43]. Enfin, une sénescence prématurée peut également être observée en réponse à l'inhibition de certains mécanismes onco-suppresseurs, comme montré dans le modèle des tumeurs de la prostate induites par la perte du suppresseur de tumeur PTEN [44]. Ces travaux récents démontrent donc que les systèmes de sauvegarde cellulaire constituent effectivement *in vivo* une barrière capable de s'opposer à l'émergence de cellules à potentiel hyperprolifératif et que leur inhibition est nécessaire pour qu'une lésion pré-cancéreuse évolue en une lésion maligne. En accord avec un rôle dans l'échappement des cellules pré-cancéreuses à ces systèmes de sauvegarde, la surexpression des gènes Twist1 et/ou Twist2 est observée au cours de la transition entre les phases pré-maligne et maligne de la progression tumorale [18], appuyant un rôle crucial de ces facteurs au cours du développement de la tumeur primaire.

Échappement aux systèmes de sauvegarde cellulaire et EMT : deux processus intimement liés

En conditions expérimentales, la surexpression de Twist1 ou de Twist2 est suffisante pour abolir la sénescence normalement induite en réponse à une activation anormale des oncogènes Ras ou ErbB2. De façon intéressante, cet échappement cellulaire est associé à une TEM [18], avec acquisition de propriétés de motilité et d'invasion. Cette observation suggère que la réactivation de ces gènes embryonnaires favorise parallèlement la transition bénin-malin, par inhibition des systèmes de sauvegarde, et la dissémination métastatique, par induction d'une transdifférenciation (Figure 3). À l'appui de cette hypothèse, la dissémination des cellules pré-malignes dans un modèle tumoral mammaire murin a été observée dès le stade de l'hyperplasie, stade où l'expression de Twist1 est réactivée [45].

Très récemment, l'inhibition de p53 a été démontrée comme un événement favorisant la dédifférenciation cellulaire [46]. Par ailleurs, nous avons démontré, en parallèle avec le laboratoire de R. Weinberg, que le processus de TEM permettait aux cellules d'acquérir des propriétés de cellules souches, en particulier d'auto-renouvellement [47, 48]. Ces observations suggèrent que les cellules souches cancéreuses, cellules capables d'initier ou de régénérer une tumeur, peuvent non seulement provenir de la transformation maligne de cellules souches normales, mais aussi de la dédifférenciation de cellules différenciées par un processus de TEM. Du fait du rôle crucial joué par le microenvironnement dans le contrôle de ce processus, ces données suggèrent également que l'acquisition de cellules souches par les cellules

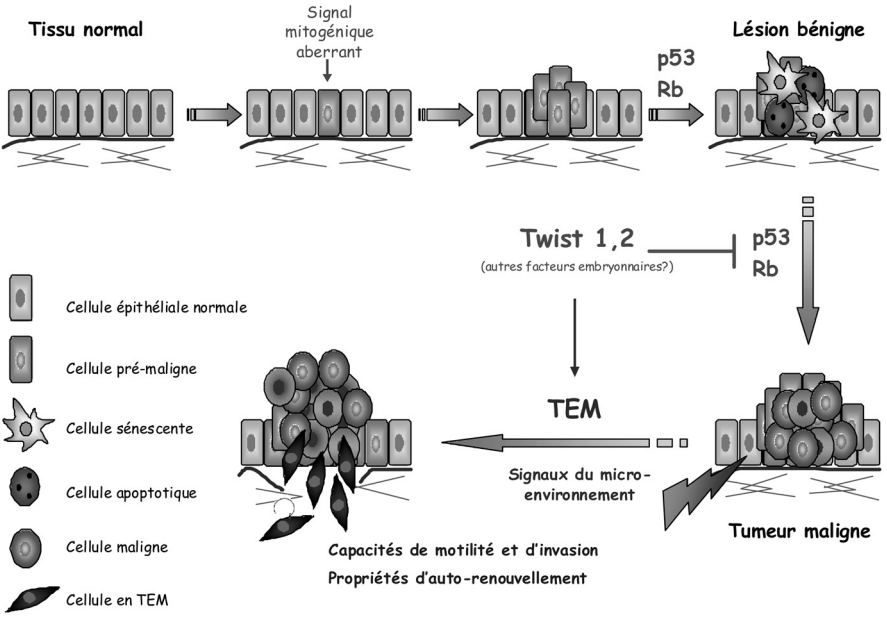


FIG. 3. — Inhibition précoce des mécanismes de sauvegarde et initiation du processus métastatique. Dans les lésions pré-néoplasiques, l'activation d'oncogènes s'accompagne de l'induction des mécanismes de sauvegarde cellulaire que sont la sénescence et l'apoptose. L'expression des protéines Twist1 ou Twist2 permet d'inhiber ces mécanismes de sauvegarde et ainsi de favoriser la progression du stade bénin vers un stade malin. De plus, les protéines Twist provoquent une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), un processus associé à l'acquisition de capacités de motilité et d'invasion et de propriétés d'auto-renouvellement. L'inhibition des mécanismes de sauvegarde par Twist pourrait donc être directement associée à l'émergence de cellules cancéreuses présentant des caractéristiques de cellules métastatiques au cours des phases précoces de la progression tumorale.

pré-cancéreuses ou cancéreuses pourrait constituer un phénomène dynamique et instable.

CONCLUSION

L'existence d'un processus de TEM au cours de la progression tumorale a été longtemps contestée du fait de la difficulté technique à mettre en évidence des cellules ayant subi un processus de transdifférenciation au sein d'un échantillon tumoral. Aujourd'hui, de nombreuses observations, *in vitro* et *in vivo*, tendent à démontrer l'existence et l'implication de ce phénomène tant dans la croissance de la tumeur primaire que de la dissémination métastatique. Un nombre important de facteurs de transcription impliqués dans le contrôle de la TEM, dont Snail1, Snail2, Snail3, Zeb1, Zeb2, Foxc2 et Goosecoid, sont surexprimés de façon récurrente dans les cancers humains [19], suggérant que la propriété de Twist1 et Twist2 de promou-

voir la transition entre les stades bénin et malin et de favoriser la dissémination précoce des cellules cancéreuses est partagée par d'autres facteurs de transcription d'origine embryonnaire. Cette hypothèse implique une intrication fonctionnelle entre les mécanismes d'échappement aux systèmes de surveillance cellulaires et la TEM. L'inactivation de Rb et de p53 favorise l'induction d'une TEM en présence d'une activité mitogénique de nature oncogénique et augmente de façon significative l'efficacité de la dédifférenciation, en conditions expérimentales, de cellules somatiques en cellules pluripotentes. Ce dernier effet est probablement lié à la protection apportée aux cellules contre les processus de sénescence et d'apoptose [46]. Aussi, l'échappement aux systèmes de sauvegarde cellulaire et la TEM apparaissent comme deux processus présentant une forte dépendance réciproque. L'inhibition des voies mettant en jeu les protéines p53 et par Rb favorise la TEM, tandis que certains des facteurs de transcription impliqués dans le contrôle de la TEM contribuent à une perte des fonctions onco-suppressives. La résultante de ces processus est la génération de cellules présentant une importante plasticité, caractérisée par une perte des contraintes onco-suppressives, l'acquisition de propriétés d'auto-renouvellement, de motilité et d'invasion et la possibilité de s'adapter à un nouveau microenvironnement. Enfin, comme la dédifférenciation cellulaire confère aux cellules des propriétés de résistance accrue aux drogues cytotoxiques et génotoxiques, la TEM pourrait également favoriser les processus de chimiorésistance et de récidive. En accord avec cette hypothèse, les traitements chimiothérapeutiques conduisent, *in vivo*, à une sélection de cellules tumorales circulantes exprimant des facteurs de transcription embryonnaires et des marqueurs mésenchymateux [49]. Aussi, il apparaît légitime de conceptualiser des molécules capables de cibler efficacement ces cellules [50]. De nouvelles approches basées sur l'utilisation d'oligonucléotides modifiés, capables d'empêcher la liaison à l'ADN des facteurs de transcription Snail1, Snail2 et Zeb2 ont été conçus récemment à cet effet. Ces expériences pionnières pourraient ouvrir la voie à des innovations thérapeutiques prometteuses dont l'objectif serait de contrecarrer tout à la fois le développement de la tumeur primaire et le processus de dissémination métastatique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Hanahan D., Weinberg R.A. — The hallmarks of cancer. *Cell.,* 2000, *100*, 57-70.

[2] Folkman J. — Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.,* 1971, *285*,1182-1186.

[3] Geiger T.R., Peeper D.S. — Metastasis mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta.,* 2009, *1796*, 293-308.

[4] Fukumura D., Xavier R., Sugiura T. *et al.* — Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell,* 1998, *94*, 715-725.

[5] Cahill D.P., Kinzler K.W., Vogelstein B. *et al.* — Genetic instability and darwinian selection in tumours. *Trends Cell Biol.*, 1999, *9*, M57-M60.

[6] McGowan P.M., Kirstein J.M., Chambers A.F. — Micrometastatic disease and metastatic outgrowth: clinical issues and experimental approaches. *Future Oncol.,* 2009, *5*,1083-1098.

[7] Thiery J.P., Sleeman J.P. — Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2006, *7,* 131-142.

[8] Nakaya Y., Sheng G. — Epithelial to mesenchymal transition during gastrulation: an embryological view. *Dev. Growth Differ.,* 2008, *50*, 755-766.

[9] Iwano M., Plieth D., Danoff T.M. *et al.* — Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J. Clin. Invest.,* 2002, *110*, 341-350.

[10] Berx G., Raspe E., Christofori G. — Pre-EMTing metastasis? Recapitulation of morphogenetic processes in cancer. *Clin. Exp. Metastasis,* 2007, *24*,587-597.

[11] Zavadil J., Bottinger E.P. — TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene,* 2005, *24*, 5764-5774.

[12] Peinado H., Quintanilla M., Cano A. — Transforming growth factor beta-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions. *J. Biol. Chem.,* 2003, *278*, 21113-21123.

[13] Logan C.Y., Nusse R. — The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.,* 2004, *20*, 781-810.

[14] Peinado H., Olmeda D., Cano A. — Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat. Rev. Cancer,* 2007, *7*, 415-428.

[15] Cannito S, Novo E, Compagnone A, *et al.* — Redox mechanisms switch on hypoxia-dependent epithelial-mesenchymal transition in cancer cells. *Carcinogenesis,* 2008, *29*, 2267-2278.

[16] Yang M.H., Wu M.Z., Chiou S.H., *et al.* — Direct regulation of TWIST by HIF-1alpha promotes metastasis. *Nat. Cell. Biol.*, 2008, *10*, 295-305.

[17] Puisieux A., Valsesia-Wittmann S., Ansieau S. — A twist for survival and cancer progression. *Br. J. Cancer,* 2006, *94*, 13-17.

[18] Ansieau S., Bastid J., Doreau A. *et al.* — Induction of EMT by twist proteins as a collateral effect of tumor-promoting inactivation of premature senescence. *Cancer Cell,* 2008 ; *14*,79-89.

[19] Yang J., Weinberg R.A. — Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev. Cell,* 2008, *14*, 818-829.

[20] Yang J., Mani S.A., Donaher J.L. *et al.* — Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell,* 2004, *117*, 927-939.

[21] Matsuo N., Shiraha H., Fujikawa T. *et al.* — Twist expression promotes migration and invasion in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer,* 2009, *9*, 240.

[22] Oka H., Shiozaki H., Kobayashi K. *et al.* — Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res.,* 1993, *53*, 1696-1701.

[23] Hirata T., Fukuse T., Naiki H. *et al.* — Expression of E-cadherin and lymph node metastasis in resected non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer,* 2001, *3*, 134-140.

[24] Kaihara T., Kusaka T., Nishi M. *et al.* — Dedifferentiation and decreased expression of adhesion molecules, E-cadherin and ZO-1, in colorectal cancer are closely related to liver metastasis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.,* 2003, *22*, 117-123.

[25] Onder T.T., Gupta P.B., Mani S.A. *et al.* — Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. *Cancer Res.* 2008, *68*, 3645-3654.

[26] Tarin D., Thompson E.W., Newgreen D.F. — The fallacy of epithelial mesenchymal transition in neoplasia. *Cancer Res.,* 2005, *65*, 5996-6000.

[27] Spaderna S., Schmalhofer O., Hlubek F. *et al.* — A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer. *Gastroenterology,* 2006, *131*, 830-840.

[28] Trimboli A.J., Fukino K., De Ba. *et al.* — Direct evidence for epithelial-mesenchymal transitions in breast cancer. *Cancer Res.,* 2008, *68*, 937-945.

[29] Lowe S.W., Cepero E., Evan G. — Intrinsic tumour suppression. *Nature,* 2004, *432*, 307-315.

[30] Vousden K.H., Lane D.P. — p53 in health and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol,* 2007, *8*, 275-283.

[31] Evan G.I., Wyllie A.H., Gilbert C.S. *et al.* — Induction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. *Cell,* 1992, *69*, 119-128.

[32] Eischen C.M., Weber J.D., Roussel M.F. — Disruption of the ARF-Mdm2-p53 tumor suppressor pathway in Myc-induced lymphomagenesis. *Genes Dev.*, 1999, *13*, 2658-2669.

[33] Serrano M., Lin A.W., McCurrach M.E. *et al.* — Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell,* 1997, *88*, 593-602.

[34] Valsesia-Wittmann S., Magdeleine M., Dupasquier S. *et al.* — Oncogenic cooperation between H-Twist and N-Myc overrides failsafe programs in cancer cells. *Cancer Cell,* 2004, *6*, 625-630.

[35] Brodeur G.M., Seeger R.C., Schwab M. *et al.* — Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science,* 1984, *224*, 1121-1124.

[36] Maestro R., Dei Tos A.P., Hamamori Y. *et al.* — Twist is a potential oncogene that inhibits apoptosis. *Genes Dev.*,1999, *13*, 2207-2217.

[37] Stasinopoulos I.A., Mironchik Y., Raman A. *et al*. — HOXA5-twist interaction alters p53 homeostasis in breast cancer cells. *J. Biol. Chem.,* 2005, *280*, 2294-2299.

[38] Shiota M., Izumi H., Onitsuka T. *et al.* — Twist and p53 reciprocally regulate target genes via direct interaction. *Oncogene,* 2008.

[39] Gorgoulis V.G., Vassiliou L.V., Karakaidos P. *et al.* — Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. *Nature,* 2005, *434*, 907-913.

[40] Bartkova J., Rezaei N., Liontos M. *et al.* — Oncogene-induced senescence is part of the tumorigenesis barrier imposed by DNA damage checkpoints. *Nature,* 2006, *444*, 633-637.

[41] Collado M., Gil J., Efeyan A. *et al.* — Tumour biology: senescence in premalignant tumours. *Nature,* 2005, *436*, 642.

[42] Sarkisian C.J., Keister B.A., Stairs D.B. *et al*. — A. Dose-dependent oncogene-induced senescence *in vivo* and its evasion during mammary tumorigenesis. *Nat. Cell. Biol.* 2007, *9*, 493-505.

[43] Michaloglou C., Vredeveld L.C., Soengas M.S. *et al.* — BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature,* 2005, *436*, 720-724.

[44] Chen Z., Trotman L.C., Shaffer D. *et al.* — Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. *Nature,* 2005, *436*, 725-730.

[45] Husemann Y., Geigl J.B., Schubert F. *et al.* — Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell,* 2008, *13,* 58-68.

[46] Marion R.M., Strati K., Li H. *et al.* — A p53-mediated DNA damage response limits reprogramming to ensure iPS cell genomic integrity. *Nature,* 2009, *460*, 1149-1153.

[47] Morel A.P., Lievre M., Thomas C. *et al.* — Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition. *PLoS ONE,* 2008, *3,* e2888.

[48] Mani S.A., Guo W., Liao M.J. *et al.* — The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 2008, *133,* 704-715.

[49] Creighton C.J., Li X., Landis M. *et al.* — Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2009, *106*, 13820-13825.

[50] Gupta P.B., Onder T.T., Jiang G. *et al.* — Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell.*, 2009, *138*, 645-659.

DISCUSSION

M. Bernard PESSAC

Quel est le niveau de synthèse et d'excrétion de glycosaminoglycanes dans les cellules CD44 high ?

À ma connaissance, ce point n'a pas été étudié de façon spécifique. Cependant, certaines équipes ont montré que l'hyaluronane (HA), glycosaminoglycane majeure de la matrice extra-cellulaire, était exprimée dans les cellules épithéliales cancéreuses, son expression étant corrélée au potentiel métastatique des tumeurs. HA est capable de se lier à CD44, ce qui est à l'origine de l'activation de différentes voies de signalisation telles que celles activées par le TGF-β ou ErbB2. CD44 étant exprimé dans les cellules tumorales mammaires susceptibles de subir une TEM avec acquisition de propriétés de cellules souches, l'étude du rôle de l'interaction HA-CD44 apparaît tout à fait pertinente dans ce modèle.

M. Maurice TUBIANA

Au terme de cette passionnante séance, j'avoue être un peu perplexe. D'une part, certaines données suggèrent que la TEM, qui est un phénomène fondamental pendant l'embryogenèse, est aussi un phénomène fréquent en dehors d'elle, à la fois pendant les processus physiologiques (réparation d'une plaie), pathologiques (fibrose, cancer) et pendant les études in vitro *et qu'il peut être provoqué par un grand nombre de facteurs (hypoxie, inflammation, etc.). Inversement, d'autres arguments suggèrent que la TEM est réversible dans les phénomènes physiologiques et non ou peu réversible dans les processus pathologiques et que les signaux qui provoquent ces TEM irréversibles ou peu réversibles (par exemple dans la cancérogenèse) sont complexes, peu fréquents et relativement spécifiques. Merci d'essayer de clarifier ce problème ?*

Comme indiqué par Jean-Paul Thiery, le rôle de la TEM au cours de l'embryogenèse est parfaitement décrit. En revanche, dans les processus pathologiques tels que les cancers, son existence et son rôle ont fait l'objet de vives controverses car il est difficile de différencier les cellules épithéliales ayant subi une TEM, des cellules stromales environnantes. On dispose cependant aujourd'hui d'arguments *in vitro*, mais aussi, *in vivo*, en faveur de l'existence de ce processus de transdifférenciation au cours de différentes phases de la progression tumorale. Malgré tout, comme vous le soulignez à juste titre, *in vivo* les facteurs déclenchant restent à déterminer. *In vitro*, l'activation de voies de signalisation telles que celles activées par les cytokines et certains récepteurs de type tyrosine kinase, mais aussi l'hypoxie ou des contraintes physiques peuvent induire une TEM. Ces différentes voies sont toutes impliquées dans la cancérogenèse humaine mais il reste

impossible à ce jour d'identifier laquelle de ces voies (ou la conjonction de quelles voies) est impliquée dans une tumeur donnée. Il est tout à fait clair qu'en dépit de la génération de nouveaux modèles animaux, la plupart des travaux effectués restent limités à des études *in vitro*, ce qui limite considérablement nos connaissances concernant les mécanismes mis en jeu au cours de la progression tumorale chez l'homme. Concernant la réversibilité de la TEM, elle peut avoir lieu tant au niveau du développement embryonnaire qu'au cours de la progression tumorale. Ainsi, si on estime que la TEM facilitera l'acquisition de capacités de motilité cellulaire, d'invasion et d'intravasation, différents articles récents montrent qu'un processus de TME (transition mésenchymo-épithéliale) est nécessaire à la formation de macrométastases dans le tissu secondaire. Ceci est cohérent avec l'observation selon laquelle une métastase présente généralement un phénotype similaire (épithélial) à celui de la tumeur primaire. En conclusion, la TEM est un processus hautement dynamique car dépendant du micro-environnement, et donc réversible que ce soit dans un contexte physiologique ou pathologique.

M. Jacques ROUËSSE

La transition épithélio-mésenchymateuse est-elle un évènement propre aux tumeurs malignes ou existe-t-elle dans les tumeurs bénignes ou dans les cancers in situ ?

Il s'agit d'une question très importante. La TEM est présentée comme un processus favorisant la dissémination métastatique, et on l'envisage de ce fait généralement comme un processus assez tardif. Cependant, comme je l'ai montré au cours de mon exposé, nos travaux montrent qu'en permettant aux cellules d'échapper à la sénescence et à l'apoptose et d'acquérir certaines propriétés de cellules souches, elle pourrait aussi faciliter la croissance de la tumeur primaire. À ce titre, les travaux de l'équipe de Christoph Klein ont démontré, sur la base de modèles de souris transgéniques de cancers mammaires, que certaines cellules pouvaient envahir les tissus adjacents et entrer dans la circulation dès le stade de l'hyperplasie atypique. De façon intéressante, la protéine Twist1, facteur de transcription activant le processus de TEM, est surexprimé dans ce modèle dès ce stade de la progression tumorale. Il est donc tout à fait plausible que des processus de TEM puissent survenir dans certaines lésions pré-malignes.

M. Claude DREUX

Est-il possible d'utiliser ces facteurs de transcription impliqués dans l'induction de la TEM comme des cibles thérapeutiques ?

Au plan théorique, ces facteurs constituent en effet d'excellentes cibles thérapeutiques car, d'une part, ils sont surexprimés dans les cellules cancéreuses mais non exprimés dans la grande majorité des cellules adultes normales, et, d'autre part, leur inactivation devrait permettre tout à la fois de freiner la croissance de la tumeur primaire et de prévenir la dissémination métastatique. Cependant, au-delà même des problèmes de vectorisation, ces approches sont rendues difficiles par deux phénomènes. Ce sont des protéines nucléaires, qui ne sont pas les protéines les plus faciles à cibler. De plus, dans une tumeur donnée, il apparaît que plusieurs de ces facteurs sont généralement réactivés pour orchestrer le processus de TEM. Il est donc vraisemblable que l'inactivation ciblée d'un facteur donné (bien que produisant une sénescence ou une apoptose dans des systèmes *in vitro*) présente un effet limité *in vivo*. Seules des approches permettant leur inhibition

conjointe pourraient donc être envisagées. De manière intéressante, notons que dans des modèles cellulaires des versions modifiées d'oligonucléotides sont capables d'inhiber de manière conjointe la fixation des protéines SNAI1, SNAI2 et ZEB2 sur leurs séquences cibles, offrant ainsi une première approche de ce type. Une approche distincte consisterait à cibler spécifiquement les cellules ayant subi une TEM sur la base d'un différentiel d'expression d'antigènes ou de sensibilité à certaines drogues.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2035-2044, séance du 8 décembre 2009

INFORMATION

Les pôles de compétitivité biomédicaux français : une opportunité pour la recherche partenariale public-privé en santé

Mots-clés : Recherche biomédicale. Subvention de recherche comme sujet. Organisation financement. Modèles économiques

French biomedical competitiveness clusters: opportunities for public-private partnerships

Key-words (Index medicus) : Biomedical research. Research support as topic. Financing, organized. Models, economic.

Daniel VASMANT *

RÉSUMÉ

Un pôle de compétitivité est l'association d'entreprises, de centres de recherche et d'organismes de formation, engagés dans une démarche partenariale destinée à dégager, sur un territoire donné, des synergies autour de projets innovants. Depuis 2005, les cinq premiers appels à projets des pôles ont permis de soutenir 645 projets de R&D des pôles et ont impliqué 13 000 chercheurs. Ces projets représentent un montant de dépenses de R&D de près de 3,6 milliards d'euros et un financement public de 1 300 million d'euros dont plus de 840 millions d'euros par l'État. Dans le domaine biomédical, 80 projets de R&D ont été financés pour un montant total de 140 millions d'euros (dont 81 venant de l'État et 59 des collectivités territoriales). Deux cent quatre vingt-huit conventions ont été signées dont 12 % avec des grandes entreprises, 36 % avec des PME et 49,8 % avec des laboratoires de recherche publics. À coté des modalités de financement plus traditionnelles de la recherche biomédicale comme l'Agence Nationale pour le Recherche, les plans gouvernementaux (tels le plan cancer, le plan Alzheimer, le plan maladie rare) les principaux mérites des pôles de compétitivité sont d'être un vecteur de changements culturels profonds. En effet, grâce au principe de pilotage professionnel et d'une collaboration privé-public, ils contribuent à rapprocher les deux mondes de la recherche : celui des « académiques » et celui des « industriels ». En créant une connaissance plus approfondie et réciproque, les pôles de

* Chef du bureau des industries de santé, de biotechnologies et de l'agroalimentaire. Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services. Ministère de l'économie, de l'industrie et de l'emploi, 12 rue Villiot, 75012 Paris, e-mail : daniel.vasmant@finances.gouv.fr

Tirés-à-part : Docteur Daniel Vasmant, même adresse.
Article reçu le 27 avril 2009, accepté le 8 juin 2009.

compétitivité instaurent un climat de confiance et de respect mutuel qui trouve sa source dans l'action.

SUMMARY

A '' competitive cluster '' is a partnership between businesses, research units and training centers, working together to generate synergies for innovative projects in a particular geographic area. Since 2005, the first five calls for cluster projects have led to the funding of 645 R&D projects involving 13 000 researchers. Together, the R&D expenditure of these projects has so far totaled nearly € 3.6 billion. This included public funding of € 1300 million, € 840 million of which was provided by central government. In the biomedical field, 80 R&D projects have been funded to the tune of € 140 million (€ 81 million from central government and € 59 million from local government). A total of 288 agreements have been signed, 12 % with large companies, 36 % with SMEs and 49.8 % with public research laboratories. Alongside the more classical biomedical research funding sources, such as the National Research Agency and government-sponsored projects (on cancer, Alzheimer's disease, rare diseases, etc.), competitive clusters provide the impetus for profound changes in research culture. They draw on the principle of professional guidance and public-private partnerships to build a bridge between the '' academic '' and '' industrial '' research arenas. By facilitating knowledge generation and sharing, competitive clusters create a climate of action-driven mutual respect and trust.

Le concept de pôle de compétitivité ou « cluster » a été théorisé à la fin des années 80 par Michael Porter, professeur de management au MIT à Harvard [1], idée dérivée de l'observation des interactions géographiques entre des écosystèmes économiques et scientifiques. Dans le domaine biomédical, la proximité des CHU, des universités, des écoles doctorales, des unités de recherches de l'Inserm, du CNRS et du CEA, de bio incubateur et de concentration régionale de PME sont une réalité en France. Centrés sur la recherche finalisée et sur la valorisation économique d'une zone géographique, les pôles constituent une opportunité pour favoriser la recherche de transfert entre les découvertes fondamentales et leurs applications aux patients illustrant ainsi le continuum de la recherche « du laboratoire au lit du malade ». Cependant, les contraintes réglementaires croissantes et l'augmentation des coûts des développements tant précliniques que cliniques permettent d'avoir plus difficilement une preuve de concept. Dans ce contexte, l'implication des grands groupes susceptibles de prendre en charge la poursuite du développement des projets est devenue une nécessité.

Dans une économie mondiale de plus en plus concurrentielle, la France a lancé en 2004 une nouvelle politique qui mobilise les facteurs clefs de la compétitivité, au premier rang desquels figure la capacité d'innovation. Les pôles de compétitivité sont des associations d'entreprises, de centres de recherche et d'organismes de formation, engagés dans une démarche partenariale (stratégie commune de développement), sur un territoire donné et destinées à dégager des synergies autour de projets innovants conduits en commun. Cette politique établie en 2005 vise à susciter puis à soutenir les initiatives émanant des acteurs économiques et acadé-

miques présents sur un territoire. Quatre éléments principaux généraux ont été identifiés comme facteurs clé du succès des pôles :

— la mise en œuvre d'une stratégie commune de développement scientifique et économique cohérente avec la stratégie globale du territoire ;
— des partenariats approfondis entre acteurs autour de projets ;
— la concentration sur des recherches et des technologies destinées à des marchés à haut potentiel de croissance ;
— une masse critique suffisante pour acquérir et développer une visibilité internationale.

Par cette mise en réseau des acteurs de l'innovation, la politique des pôles a comme objectifs de développer la compétitivité de l'économie française en accroissant l'effort d'innovation, de conforter sur des territoires des activités, principalement industrielles, à fort contenu technologique ou de création, d'accroître l'attractivité de la France, grâce à une visibilité internationale renforcée et surtout de favoriser la croissance et l'emploi.

La labellisation des pôles de compétitivité Français

Le label « pôle de compétitivité » a été attribué par une décision du comité interministériel d'aménagement et de compétitivité des territoires (CIACT). Ce comité, présidé par le Premier Ministre, a fixé les orientations du Gouvernement en matière d'aménagement du territoire en réunissant dès que nécessaire tous les ministres intéressés. Le secrétariat du CIACT est assuré par la délégation interministérielle à l'aménagement et à la compétitivité des territoires (DIACT).

Pour être labellisé, un projet de pôle a dû répondre aux critères du cahier des charges défini en novembre 2004 par le Gouvernement [2].

Quatre critères sont déterminants :

— une stratégie de développement cohérente avec le plan de développement économique du territoire du pôle ;
— une visibilité internationale suffisante, sur les plans industriels et/ou technologiques ;
— un partenariat entre acteurs et un mode de gouvernance structuré et opérationnel ;
— une capacité à créer des synergies en matière de recherche et développement, et apporter ainsi des richesses nouvelles à forte valeur ajoutée.

Le processus de sélection a comporté une triple analyse qui éclaire la décision du CIACT : une analyse à l'échelon régional conduite sous l'autorité des préfets de région, une expertise du groupe de travail interministériel (GTI) qui réunit l'ensemble des ministères concernés, enfin une expertise indépendante confiée au groupe des personnalités qualifiées (GPQ) venues du monde des affaires, de la recherche et de l'enseignement supérieur.

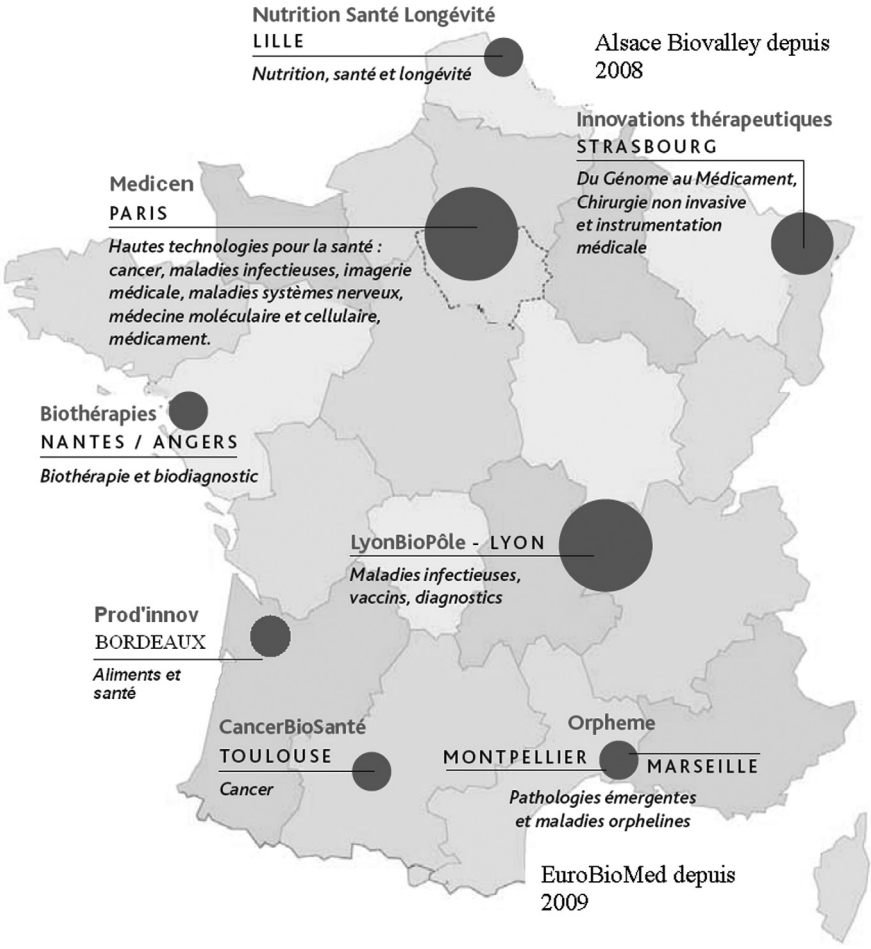


Fig. 1. — Répartition géographique et thématiques des 8 pôles de compétitivité biomédicaux français. La taille des ronds est un reflet du potentiel de recherche public et privé situé sur le zonage des pôles.

Le comité interministériel d'aménagement et de développement du territoire (CIADT) du 14 septembre 2004 a choisi l'appel à projets comme méthode de sélection des premiers pôles. Il a ainsi labellisé 67 pôles sur 105 candidatures reçues en juillet 2005. Quatre pôles ont été par la suite labellisés, ce qui porte à 71 le nombre des pôles de compétitivité français.

Huit pôles de compétitivité sont biomédicaux sur les soixante et onze pôles labellisés en France

Huit pôles de compétitivité sur soixante et onze sont focalisés sur des thématiques biomédicales (figure nº 1).

L'objectif poursuivi par ces pôles est de réunir en un même lieu des chercheurs fondamentaux et cliniciens, des enseignants, des chercheurs du secteur privé et du secteur public, des médecins, des pharmaciens, des biologistes, des ingénieurs, des juristes spécialisés, des managers, des financiers. Y participent des entreprises petites, moyennes ou grosses, des collectivités territoriales, des représentants de l'État et des agences de moyens (ANR et OSEO notamment), les grands instituts de recherches. Les travaux demandés aux pôles sont de plusieurs ordres : tout d'abord les pôles doivent avoir une vision de leur position compétitive en France et dans le monde dans les domaines reconnus lors de la labellisation. Ils doivent concourir à la mise en commun de moyens, à l'expression des besoins en matière d'infrastructure et de plateau technique commun.

Doté de structures de gouvernance de tailles réduites, les équipes ont pour objectifs l'élaboration, la coordination de la stratégie générale du pôle qui prend la forme d'une feuille de route stratégique technologique et d'un contrat de performance. Ces structures évaluent, sélectionnent et suivent des projets de recherche et développement, candidats à un soutien des financements publics en mettant à disposition une aide au montage. Enfin elles mènent des activités de coopération inter-pôles dans le domaine des biotechnologies et des dispositifs médicaux (nationale et internationale).

Les projets qui sont issus de ce travail doivent comprendre au moins deux entreprises, être piloté par l'une d'entre elles. Les projets labellisés par les pôles suivent ensuite une instruction menée par les ministères concernés (pour les projets biomédicaux, santé, recherche et industrie) qui abouti à une décision de financement (tous les projets labellisés ne sont par financés).

Deux appels à projets par an ont été lancés depuis 2005. La taille globale d'un projet va de un à dix millions d'euros. La sélection est basée sur la qualité des projets sans enveloppes préétablies par secteur. Chaque projet doit comprendre une annexe technique scientifique et financière détaillées avec des jalons clefs et des échéances. Un accord de consortium formel doit être signé entre les partenaires afin de décrire les modalités de la recherche commune ainsi que les règles de partage dès la propriété industrielle issue du projet et ses bénéfices éventuels.

Depuis le début, six appels à projet ont permit de financer 554 projets collaboratifs de R&D, impliquant treize mille chercheurs. Ces projets représentent un montant de dépenses de R&D de près de 3,6 milliards d'euros et un financement public de 1 300 millions d'euros dont plus de 840 millions d'euros par l'État. Dans le domaine biomédical, 80 projets de R&D ont été financés pour un montant total de 140 664 111 € (dont 80 317 248 € venant de l'État et 58 767 803 € des collectivités territoriales + 1 579 061 € d'autres sources). 462 conventions ont été signées dont 12 % avec des grandes entreprises, 36 % avec des PME et 49,8 % avec des laboratoires de recherche publique.

À côté des modalités de financement plus traditionnelles de la recherché biomédicales comme les plans gouvernementaux (tels le plan cancer, le plan Alzheimer, le

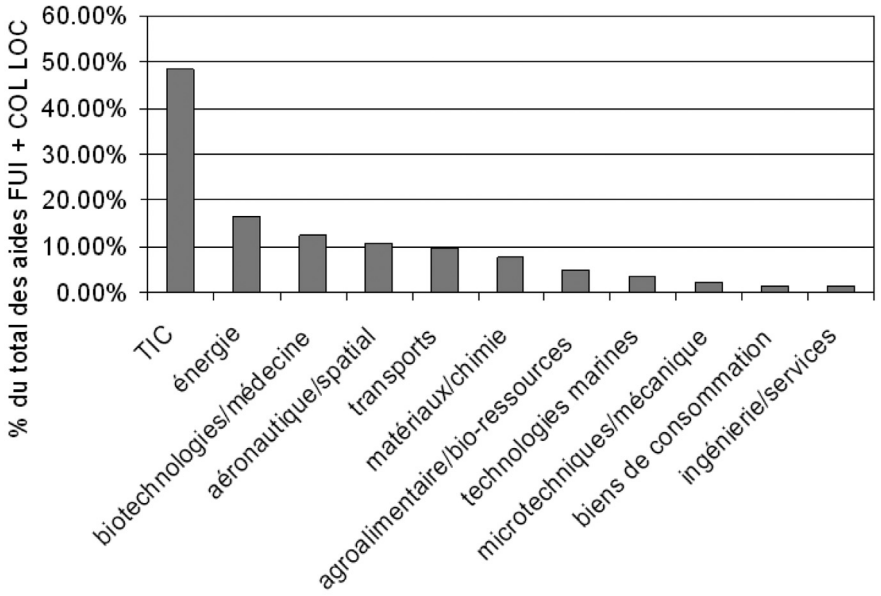


FIG. 2. — Répartition des financements des projets de R&D des pôles de compétitivité par domaine (AAP 5-1) : le secteur santé pèse 13 % derrière les technologies de l'information et de la communication, l'énergie, mais devant l'aéronautique et les transports.

plan maladie rare), les principaux mérites des pôles de compétitivité sont d'être un vecteur de changements culturels profonds. En effet en posant une contrainte de pilotage professionnel par une entreprise et d'une collaboration privé-public, ils contribuent à rapprocher les deux mondes de la recherche : celui des « académiques » et celui des « industriels ». En créant une connaissance plus approfondie et réciproque, les pôles instaurent un climat de confiance et de respect mutuel qui trouve sa source dans l'action.

La deuxième phase de la politique des pôles de compétitivité français

Après une évaluation positive, par un cabinet indépendant, de la première phase (2006-2008) de la politique des pôles, l'État a décidé d'affecter 1,5 milliard d'euros au lancement d'une seconde phase (2009-2011) qui, outre la poursuite de l'accompagnement de la R&D, cœur de la dynamique des pôles, comprendra trois axes qui régissent la phase deux du déploiement des pôles : le renforcement de l'animation et du pilotage stratégique des pôles, notamment avec la création des " contrats de performance " et le renforcement des correspondants d'État ; de nouvelles modalités de financements notamment pour les plateformes d'innovation qui font l'objet d'un appel à projet dont l'instruction et le financement sont mené conjointement par l'État et la Caisse des dépôts et enfin le développement d'un écosystème d'innova-

tion et de croissance, notamment le recours plus important aux financements privés et la recherche (venant de fonds de capital risque, de financeurs privés ou de produits financiers issus de l'ISF grâce à la Loi Tepa), de meilleures synergies territoriales.

Le modèle des clusters, des modèles qui ont marché dans le monde, notamment aux USA au Japon et en Corée du Sud

Les États-Unis d'Amérique ont depuis longtemps axé leur politique d'innovation autour de ces outils de développement économique locaux ; la Silicon Valley en est certainement le plus célèbre exemple. Une étude réalisée par Alcimed [3] a eu pour objectif d'établir une cartographie des grands clusters par zones géographiques et par secteurs, de décrire les grands clusters américains pour comprendre leur fonctionnement et en tirer de bonnes pratiques. Au total, 74 clusters américains ont été identifiés. Dans le domaine des biotechnologies, l'étude a mis en relief notamment le modèle de la « Route 128 » a Boston soutenu par le MIT, le modèle du « Reseach Triangle » de la Caroline du Nord, le modèle de San Diégo et de New York. Les clusters dynamiques démontrent d'une capacité de mobilisation de leurs acteurs dans une démarche volontaire et participative. Leur dynamique est intimement liée à la qualité et à la densité des réseaux sociaux, ces réseaux conduisent à l'obtention d'une vision commune et à une confiance entre les différents acteurs. De nombreuses actions sont mises en place pour accompagner les jeunes entrepreneurs et pour développer la visibilité et l'attractivité du cluster, notamment en diversifiant ses thématiques. Les initiatives de soutien aux clusters les plus pertinentes se concentrent sur les défis que tout cluster doit relever selon une approche « ascendante ». Elles visent ainsi à accompagner la croissance des clusters en jouant un rôle de catalyseur. Il ressort également de cette étude que la France jouit d'une bonne image aux USA sur le plan technologique et qu'il existe une volonté de promouvoir de nouveaux partenariats avec la France, la démarche devant être initiée par les pôles de compétitivité.

La politique des clusters au Japon est guidée par ces deux programmes parallèles, entre lesquels des passerelles existent : celle du développement de la recherche innovatrice, et celle du développement économique. Une étude faite en 2006 [4] met en évidence les spécificités majeures du fonctionnement de ces deux types de cluster labellisés au Japon. Les grands axes des plans quinquennaux de la science et la technologie servent de base aux priorités définies pour ces deux programmes, où l'on retrouve ainsi les TIC, les matériaux et nanotechnologies, les biotechnologies, l'énergie et l'environnement, etc. Il faut cependant noter que la Phase II des clusters industriels cible plus précisément des sous-secteurs comme la robotique, les piles à combustible ou les contenus numériques. La politique des clusters au Japon est avant tout tirée par le gouvernement central, la participation des gouvernements régionaux (clusters innovants) et des bureaux régionaux du METI (clusters industriels) le relayant auprès des organismes de promotion sélectionnés. Le rôle des industriels, essentiellement représentés par des PME, n'apparaît donc qu'au second plan.

D'après la même étude [4], partant du constat que les complexes industriels, essentiellement basés sur la production manufacturière et dotés d'une capacité de recherche insuffisante, ont atteint leurs limites, le gouvernement coréen entame une nouvelle politique de clusters innovants. Les sept clusters innovants labellisés en 2005 à titre expérimental dans le cadre de la Stratégie Innovante Industrielle gouvernementale ont été visiblement sélectionnés parmi d'anciens complexes industriels qui offraient déjà une concentration d'industries ainsi que des perspectives solides de développement liées à un domaine d'activité prometteur. En ce qui concerne les industries prioritaires, les secteurs de l'automobile et des technologies de l'information, les deux principaux moteurs de l'économie coréenne, sont largement représentés, tout en visant les technologies de pointe et de nouvelle génération au niveau des matériaux et de la machinerie (comme à Banwol-Sihwa et Changwon). Par ailleurs deux clusters présentent des compétences bien distinctes, Wonju pour les équipements médicaux, Biotechnologie et Gwanju en électronique optique, qui devraient déboucher sur la création d'activités nouvelles. La Corée du Sud privilégie assez fortement dans sa stratégie de clusters innovants les relations avec l'étranger et a d'ores et déjà signé plusieurs protocoles d'entente (MOU) avec des représentants de clusters en Grande-Bretagne (avec SEEDA), en Chine (Chinese EZ Association).

En conclusion, les pôles de compétitivités français ont dressé des liens de collaboration entre acteurs de la recherche biomédicale et doivent être considérés comme un outil au service de la recherche partenariale en santé

L'évaluation faite par le Boston Consulting Group mi-mai 2008 a conclu que quatre pôles biomédicaux avaient atteint les objectifs fixée (AlsaceBiovalley, Nutrition Santé Longévité, Lyon Biopole et Orphéme), trois avaient partiellement atteint leur cible (Medicen, Cancer Bio Santé et Atlantic Biothérapies) et un devait se reconfigurer (Prod'Innov).

Le projet CReMEC (Création d'un Centre de Ressource de Modèles Expérimentaux de Cancer) piloté par Oncodesign permet d'illustrer l'originalité et le caractère novateur de ces programmes. Il existe aujourd'hui un consensus selon lequel l'amélioration de nos systèmes d'évaluation passe par la mise au point de modèles *in vivo* mieux caractérisés et plus proches des pathologies cancéreuses étudiées car en dépit des efforts réalisés ces dernières années dans la validation de nouvelles cibles pour le traitement du cancer, les échecs en clinique des thérapies innovantes sont encore trop nombreux. Sur ce constat, le projet CReMEC met en place deux approches pour développer de tels modèles : le développement de modèles de tumeurs humaines primaires transplantables et la modélisation génétique chez la souris de cancer du colon. La collaboration scientifique organisée autour du programme CReMEC a permis de fédérer un réseau efficace de la recherche fondamentale à la clinique. Les objectifs annoncés initialement ont été atteints : mise au point de procédures validées (éthique, sanitaire, biologique, analytique) pour la création de

nouveaux modèles du cancer ; création d'une base de données regroupant l'ensemble des informations (cliniques, pharmacologiques, histologiques, moléculaires) qui concerne plus de trente-cinq modèles de tumeurs coliques humaines xénogreffées chez la souris et le rat Nude issus de quatre-vingts tumeurs humaines du colon collectées et trente-cinq modèles en cours de caractérisation ; réalisation d'une bio banque incluant plus de mille échantillons ; création et caractérisation de deux modèles de souris transgéniques développant des cancers du côlon. Ces résultats scientifiques, issus des différents laboratoires de recherche public engagés dans le projet (Institut Curie, Institut Gustave Roussy, INSERM, Université Paris VII, CNRS) au même tître que des laboratoires de recherche privé (Oncodesign, Sanofi-aventis, Servier ; IPSEN), sont considérés par les partenaires comme importants et doivent donner lieu à des publications dans des revues à comité de lecture et à des brevets.

Enfin, les actions collectives des pôles des biomédicaux à l'international ont permis une présence renforcée des acteurs français dans les manifestations internationales des biotechnologies. Le principal rendez-vous mondial en la matière est BIO aux USA, réunion qui s'est tenue à Boston en 2007 et à San Diego en 2008. On peut également citer BIO Japan, Bio Bengalore et Biomed à Tel Aviv où la présence française a bénéficié d'une plus forte visibilité. À ces occasions des accords de partenariats ont été signés pas les pôles : Alsace BioValley, Cancer Bio Santé et Lyon Biopole ont conclu un accord de réciprocité dénommé « Life Science Corridor France » et ont grâce à cet accord signé, par exemple, un engagement de partenariat avec le Commonwealth of Massachussetts (qui comprend le MIT et Harvard à Boston).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Porter M., Takeuchi H. — Clusters and the New Economics of Competition, *Harvard Business Review,* November-December 1998.

[2] Circulaire du 25 novembre 2004 relative à la mise en œuvre de la politique des pôles de compétitivité (NOR PRMX0407802C), J.O. du 28/11/2004 texte : nº 1 (page 20208) et LOI nº 2004-1484 du 30 décembre 2004 de finances pour 2005 (NOR ECOX0400222L) J.O. du 31/12/2004 texte : nº 1, p. 22464.

[3] Étude : Les clusters américains : cartographie, enseignements, perspectives et opportunités pour les pôles de compétitivité français. Étude réalisée par le cabinet Alcimed pour le compte de la Direction générale des Entreprises (DGE) — Octobre 2008 ; http://www.competitivite.gouv.fr/IMG/pdf/etude-clusters.pdf

[4] Étude : Les clusters au Japon et en Corée du Sud : enseignements, perspectives et opportunités Étude réalisée par le cabinet Jitex Paris pour le compte de la Direction générale des Entreprises (DGE) — Avril 2007 : http://www.competitivite.gouv.fr/IMG/pdf/etude-cluster-japon-coree.pdf

DISCUSSION

M. Jean-Jacques HAUW

L'un des blocages les plus importants, que rencontrent les plate-formes, est constitué par le statut imprécis et contraignant des centres de ressources biologiques, actuellement en modification dans le cadre de la révision des lois de bioéthique. L'Académie nationale de médecine s'en est récemment émue et a émis des recommandations sur ce sujet. Est-il possible d'obtenir, sur ce point, le soutien du Ministère de l'Économie, de l'Industrie et de l'Emploi ?

À la suite des états généraux de bioéthique, et dans l'attente du rapport de la mission parlementaire sur le sujet, la révision des lois bioéthiques est instruite par la direction générale de la santé. Soucieux des enjeux d'attractivité que représente l'accès aux des centres de ressources biologiques pour la recherche partenariale, le Ministère de l'Économie, de l'Industrie et de l'Emploi pourrait apporter son éclairage et contribuer à la réflexion.

M. Jean-Daniel SRAER

Existe-t-il un inventaire de chercheurs de haut niveau exerçant leur talent en dehors de la France ?

Ce type d'inventaire n'existe actuellement pas mais le sujet est bien identifié, comme étant stratégique. Certains chercheurs ont vu le dispositif des pôles de compétitivité comme une opportunité et sont revenus créer leur entreprise de biotechnologie en profitant de la dynamique impulsée par les pôles de compétitivité. Ils ont bénéficié en outre du statut de jeune entreprise innovante et de l'environnement fiscal de notre pays qui dispose du meilleur crédit impôt recherche des pays de l'OCDE.

M. Pierre CORVOL

En complément à la question de Jean-Daniel Sraer, je pense qu'il faut aussi considérer les « flux entrants », c'est-à-dire les chercheurs français travaillant à l'étranger et les chercheurs étrangers qui souhaitent revenir ou s'installer en France. Un certain nombre de dispositifs incitatifs encouragent ces « flux entrants » : chaires d'excellence, autonomie des universités qui, grâce à leurs responsabilités et leurs compétences élargies peuvent créer des emplois et pratiquer une politique salariale compétitive, et le rôle joué par les fondations, avec enfin de nouvelles formules d'instituts privés, tels l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM).

Je ne peux qu'abonder dans le sens de la remarque du Professeur Pierre Corvol et ce qui conduit à espérer des évolutions positives.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2045-2061, séance du 8 décembre 2009

COMMUNICATION

Évaluation immunohistochimique du risque métastasique dans les cancers du sein débutants sur microbiopsies

MOTS-CLÉS : IMMUNOHISTOCHIMIE. PROTÉOME. TUMEURS DU SEIN

Early breast carcinoma profiling based on quantitative immunocytochemistry can help predict the risk of early distant metastasis

KEY-WORDS (Index medicus) : IMMUNOHISTOCHEMISTRY. PROTEOME. BREAST NEOPLASMS

Colette TARANGER-CHARPIN *, Sophie GIUSIANO, Véronique SECQ, Amine DJEMLI, Lucile ANDRAC, Marie-Noëlle LAVAUT, Claude ALLASIA, Stéphane GARCIA.

RÉSUMÉ

Cette étude a porté sur l'évaluation moléculaire intra-tissulaire par technique immunohistochimique d'une signature protéomique permettant de prédire à un stade précoce des cancers du sein, le risque de développement de métastases à distance parallèlement à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Une série de 667 cancers du sein dépourvus de métastase ganglionnaire au moment du diagnostic, a fait l'objet d'une évaluation quantitative standardisée à haut débit par analyse d'images de tests immunohistochimiques effectués sur « puces tissulaires » constituées par micro-biopsies à partir de blocs de tissu inclus en paraffine après prélèvement sur pièce opératoire. Un total de 37 marqueurs ont été ainsi évalués quantitativement et automatiquement par analyse d'images et les résultats quantitatifs ont été corrélés à l'évolution clinique des patients, notamment l'apparition de métastases à distance (recul moyen de 86 mois). Les données complètes concernant les 37 anticorps n'ont pu être obtenues pour des raisons techniques que sur 586 malades. La première étape de l'étude a porté sur l'évaluation en analyse mono-factorielle de la valeur pronostique de chacun des marqueurs sur la totalité de la série : 29/37 marqueurs se sont révélés être individuellement des marqueurs pronostiques significatifs en terme de survie sans métastase. La deuxième étape a montré qu'une signature moléculaire incluant 15 marqueurs (Bcl2, P16, P21, P27, P53, CD34, CA IX, c-kit, FGF-R1, P38, JAK, pSTAT3, CK19, STAT1 et

* Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Nord — Marseille, e-mail : colette.charpin@ap-hm.fr

Tirés-à-part : Professeur Colette TARANGER-CHARPIN, même adresse.
Article reçu le 19 septembre 2008, accepté le 13 novembre 2008.

RO) permettait de classer de façon adéquate dans les catégories avec ou sans métastase, 84,8 % des malades (sensibilité 85,5 % et spécificité 84,6 %). De même, lorsque 26 (au lieu de 29) marqueurs seulement ont été pris en considération, c'est-à-dire les mêmes mais sans tenir compte des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone et de l'expression de l'oncogène Cerb B2, une signature très voisine (cytokératine 8-18 à la place des RO) a permis de classer correctement les malades dans 83,6 % (sensibilité 84,5 % et spécificité 83,4 %). Ces résultats montrent que l'évaluation quantitative du profil immunohistochimique des tumeurs permet d'identifier, à un stade précoce dans les cancers du sein sans métastase ganglionnaire au moment du diagnostic, un ensemble de marqueurs réalisant une signature qui permet de prédire (avec 83,6 % de performance) le risque métastatique. Ceci pourrait en pratique diagnostique permettre de sélectionner les patientes pour un traitement plus agressif en évitant ce traitement pénible et coûteux à une majorité de malades, et met en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

SUMMARY

We examined a series of 667 patients with node-negative breast carcinomas in order to identify prognostic immunohistochemical molecular signatures for the prediction of early metastasis, and potential new therapeutic targets. We used a standardized quantitative immunocytochemical approach with 37 antibodies, based on high-throughput tissue microarrays and image analysis, and analyzed the results with respect to metastatic status after a mean follow-up of 86 months. Complete data were obtained for 586 patients. The predictive value of the markers was first analyzed individually by univariate analysis (log rank test) in 586 node-negative tumors, according to metastatic status during follow-up. Twenty-seven markers had significant prognostic value. ROC curve analysis (logistic regression) was then used to determine the marker combination that best classified the patients with and without metastases. A 15-marker signature (Bcl2, P16, P21, P27, P53, CD34, CA IX, c-kit, FGF-R1, P38, JAK, pSTAT3, CK9, STAT1 and ER) correctly classified 84.8 % of the patients (sensitivity 85.5 %, specificity 84.6 %). When ER, PR and c-erb B2 were excluded from the analysis, a very similar signature, in which CK8-18 replaced ER, correctly classified 83.6 % of the patients (sensitivity 84.5 %, specificity 83.4 %). These results show that quantitative immunoprofiling, independently of ER, PR and c-erb B2 status, can provide a basal-like signature, can properly predict the metastatic risk of node-negative breast carcinomas at diagnostic time. This may be helpful for selecting patients who do not need aggressive adjuvant chemotherapy, and for developing tailored therapies.

INTRODUCTION

Les cancers du sein sans métastase ganglionnaire au moment du diagnostic précoce, ont une incidence actuellement considérablement accrue du fait des programmes de dépistage dans les pays occidentaux. Ces cas sont de bon pronostic à dix ans puisqu'un traitement loco-régional seul permet d'avoir une survie de 70 % à dix ans. Cependant, 30 % des malades vont récidiver [1] et de fait, une chimiothérapie est proposée à toutes ces patientes alors qu'elles sont dépourvues de métastase ganglionnaire [2, 3]. La conséquence de ce traitement qui a pour but de limiter les récidives et le développement des métastases, a l'inconvénient aussi de surtraiter la majorité des patientes avec toutes les conséquences délétères (d'effets secondaires et

de toxicité) de ces traitements agressifs par ailleurs très coûteux. À cet égard, les développements récents de la biologie moléculaire ont eu pour but d'identifier et de reclasser les cancers du sein en fonction de leur expression génomique, et tout particulièrement les cancers du sein débutants sans métastase ganglionnaire au moment du diagnostic premier [10, 12, 13].

Cependant, ces méthodes d'évaluation sont difficiles à mettre en œuvre [4-11] puisqu'elles nécessitent le plus souvent des fragments tissulaires congelés pas toujours faciles à obtenir en pratique diagnostique courante, ou des tissus brièvement fixés dans des fixateurs non formolés différents de ceux utilisés pour le diagnostic histopathologique avant congélation. D'autre part, elles nécessitent une quantité non négligeable de tissu, ce qui peut poser problème dans le cas de ces tumeurs débutantes de petite taille, et porter préjudice au diagnostic positif même des tumeurs par insuffisance de résidu tumoral (archives tissulaires légales) après prélèvements spécifiques pour puces génomiques. Enfin elles sont très coûteuses aussi bien à l'échelon individuel qu'en terme de santé publique. Par ailleurs, l'importance des données fournies par les études en biologie moléculaire sont souvent très difficiles à gérer en biostatistique et les résultats sont souvent critiqués, voire sujets à caution [14-16].

Les récents développements en immunohistochimie au contraire, montrent qu'avec un coût très réduit (au moins dix fois moindre), l'identification des protéines intra tissulaires, est beaucoup plus facile à réaliser puisque les tests immunohistochimiques sont faisables sur tissu fixé (le même que celui utilisé pour le diagnostic courant) et demandent de très faibles quantités de tissus puisque seulement une coupe de 4 microns d'épaisseur par anticorps est nécessaire. Les tests immunohistochimiques néanmoins sont souvent critiqués par le mode d'évaluation aléatoire des résultats qui est le plus souvent effectué sur un mode semi-quantitatif par des observateurs, et non pas par une évaluation quantitative standardisée par automate. Le développement d'analyseurs d'images, permettant de mesurer quantitativement les réactions immunohistochimiques sur images microscopiques numérisées après tests immunohistochimiques [17-21], permet de pallier cet inconvénient et d'atteindre une standardisation optimale, associée à une automatisation, particulièrement intéressante en pratique diagnostique [22-41] (contrôles de qualité possibles).

Dans l'étude présente, notre objectif était de déterminer une signature immunohistochimique de mauvais pronostic dans les cancers du sein débutants sans métastase ganglionnaire. Nous nous sommes penchés essentiellement sur l'identification d'un risque métastatique par une méthode économiquement acceptable en terme de santé de publique. Nous avons ainsi évalué 37 marqueurs sur 586 tumeurs dont l'expression quantitative a été corrélée à l'évolution clinique des patients, individuellement et associés dans une « signature » performante. La sélection des marqueurs n'a pas été exhaustive mais a porté sur un échantillonnage de protéines incluses dans les processus de croissance cellulaire, de prolifération, d'invasion et de diffusion dans la matrice extracellulaire, de néoangiogénèse ainsi que dans les différentes principales voies de signalisation, selon les données de la littérature. Cette sélection

sera sans doute amenée à évoluer dans le temps avec incrémentation de nouveaux marqueurs qui peuvent apparaître pertinents.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Patients

Une série de 667 malades porteuses d'adénocarcinome du sein invasif, opérées de 1995 à 2000 dans le même service d'oncologie gynécologique de l'Hôpital de la Conception à Marseille, ont été sélectionnées pour avoir un recul suffisant de 86 mois en moyenne. Toutes les malades de la série ont eu un traitement chirurgical de première intention géré par la même équipe chirurgicale. La prise en charge de la pièce opératoire a été effectuée par le même groupe de trois pathologistes seniors (CTC, SG, LA). Le traitement conservateur et l'exérèse ganglionnaire (soit totale, soit évaluation du ganglion sentinelle) ont été indiqués en fonction des recommandations européennes (et ANAES) du moment. De même, la radiothérapie et la chimiothérapie, ainsi que l'hormonothérapie, ont été appliquées selon les protocoles recommandés et standardisés, les critères d'indication étant les mêmes pour toutes les patientes traitées par les mêmes équipes de chimiothérapeutes et de radiothérapeutes. Du fait de la difficulté à obtenir, sur puces tissulaires, des résultats homogènes pour les 37 marqueurs, la série pour laquelle les résultats ont été complets, s'est réduite en fin d'analyse, à 586 malades.

L'étude du suivi des patients à 86 mois montre que 87/586 malades avaient des métastases à distance. L'âge moyen des patients était de 57 ans (de 40 à 65 ans). Les tumeurs étaient classées de la façon suivante : pT1b (32 %), pT1c (68 %). Toutes les tumeurs étaient de type canalaire, invasives, sans autre sous-type spécifique et de grade 1 pour 29 %, de grade 2 pour 59 % et de grade 3 (grade de Ellis et Elston) pour 12 % des cas.

Notre étude étant essentiellement ciblée sur l'évaluation quantitative des tests immunohistochimiques sur micro-biopsies (ou puces tissulaires) avec corrélation à l'évolution clinique, les détails histologiques et autres critères pronostiques n'ont pas été pris en considération afin de limiter la quantité de données à traiter d'une part, l'évaluation pronostique de ces différents paramètres histopronostiques sur colorations standards ayant été déjà depuis longtemps publiée d'autre part.

Matériel tissulaire

Les fragments tissulaires utilisés pour les micro-biopsies (ou puces tissulaires « tissue micro-array » / TMA) ont tous eu pour source des pièces opératoires fixées au formol. Dans tous les cas, du fait des habitudes de gestion des prélèvements contrôlés dans le service de pathologie, et au cours des examens extemporanés, faits systématiquement à cette époque, les pièces opératoires ont été rapidement, après exérèse, mises à fixer très rapidement dans du formol tamponné par les pathologistes

eux-mêmes. Les fragments tumoraux prélevés ont le plus souvent inclus la totalité des tumeurs permettant une réserve significative et disponible pour tests diagnostiques ultérieurs. La durée de fixation a été de 24 heures pour les exérèses de plus petite taille, inférieures à 5 cm, et 48 heures pour les exérèses plus larges, afin de favoriser la pénétration du formol après dissection de la pièce opératoire à température ambiante et éviter les phénomènes de lyse tissulaire. Après fixation, l'inclusion en paraffine a été effectuée pour tous les prélèvements dans des automates de la même marque, avec les mêmes programmes. Enfin, les blocs de paraffine ont été stockés à partir de 1995 dans la même salle d'archives dont la température a été maintenue et contrôlée à 20° C, permettant d'avoir une préservation homogène des protéines tissulaires dans toute la série.

Technique immunohistochimique

Les 37 coupes sériées ont été effectuées de façon séquentielle sur chacun des blocs permettant de tester chacun des marqueurs en immunoperoxydase selon la technique décrite dans nos précédentes publications [22-28, 41-43, 45, 46]. Le test immunohistochimique a été réalisé sur automate Ventana Benchmark XT dans les mêmes conditions de régénération d'antigènes pour toutes les tumeurs et toutes les coupes. Tous les anticorps utilisés sont des anticorps commercialisés et documentés (Tableau 1) et publiés.

Construction des puces tissulaires ou blocs de micro-biopsies

Les puces tissulaires ont été effectuées par micro-biopsies de blocs de paraffine selon une technique décrite dans la littérature au cours de la dernière décade et entre nos mains depuis six ans [22, 27, 40]. Cette méthode consiste à prélever des micro-biopsies de 0,6 mm de diamètre dans les blocs de paraffine, de les réinclure dans des blocs secondaires de paraffine juxtaposées les unes aux autres et dont l'identité est repérée par un programme informatique propre au système utilisé. Ceci a permis d'inclure dans un même bloc des centaines de tumeurs. Dans la présente étude, trois nouveaux blocs ont été ainsi constitués avec deux micro-biopsies ou « carottes » par patients, soit environ 220 cas par bloc (contenant 440 « carottes »). Les nouveaux blocs constitués (ou puces tissulaires ou blocs de microbiopsies multiples) ont été stockés à 4° C avant que les coupes de 4 microns de chacun des blocs soient effectuées par microtome automatisé pour la mise en œuvre de la technique immunohistochimique.

Analyses d'images

La densitométrie des précipités immunohistochimiques dans chacune des biopsies a été effectuée après numérisation des images microscopiques, avec un système d'analyse d'images SAMBA 2050 (SAMBA Technologies, Meylan/Grenoble, France) selon la méthode précédemment rapportée [27, 28, 40].

Tableau 1. — Liste en provenance des anticorps utilisés (immunoperoxydase automatisée / Ventana Benchmark XT) dans les micro-biopsies (0,6 mm) des " puces tissulaires " (420 micro-biopsies par lame) dans la série étudiée (n = 586) de cancers du sein.

	ANTICORPS	SOCIÉTÉ	SOURCE*	CLONES
1	Récepteurs Oestrogènes	Ventana	Mmab	6F11
2	Récepteurs Progestérone	Ventana	Mmab	1E2
3	c-erbB2	Novocastra	Mmab	CB11
4	P16	Neomarkers	Mmab	Ab7(16PO7)
5	P53	Dako	Mmab	DO-7
6	Bcl2	Dako	Mmab	124
7	CD 146	Novocastra	Mmab	N1238
8	Caveolin 1	Santa Cruz	Rpab	
9	c-Met	Chemicon/Abcys	Mmab	4AT44
10	JAK 1	Cell Signaling	Rpab	
11	PI3 kinase	Cell Signaling	Rpab	
12	PTEN	Cell Signaling	Mmab	26H9
13	Cytokeratins 5-6	Dako	Mmab	D5/16B4
14	CD 117 (c-Kit)	Dako	Rpab	
15	CA IX	Abcam	Rpab	
16	FYN	Abcam	Mmab	1S
17	SHARP 2	Abcam	Rpab	
18	P21Waf1-Cip1	Cell Signaling	Mmab	DCS60
19	P27 Kip1	Cell Signaling	Rpab	
20	P38 MAP kinase	Cell Signaling	Rpab	
21	FAK	Cell Signaling	Rpab	
22	STAT-1	Cell Signaling	Mmab	9H2
23	EGFR	Ventana	Mmab	3C6
24	Phospho-MAPKAPK-2	Cell Signaling	Rmab	(Thr334)
25	Cytokeratin 19	Dako	Mmab	BA17
26	CD 34	Dako	Mmab	QBEnd-10
27	CD 10	Novocastra	Mmab	56C6
28	STAT- 3	Cell Signaling	Rmab	Tyr 705 D3A7
29	Cytokeratin 14	Novocastra	Mmab	LL002
30	Cytokeratin 17	Dako	Mmab	E3
31	Cytokeratins 8 & 18	Zymed	Mmab	Zym5,2(UCD/PR-10,11)
32	Moesin^r 1	Biomeda	Mmab	38/87
33	CD 44v6	Novocastra	Mmab	VFF-7
34	Ezrine (p81, 80k, cytovillin)	Neomarkers	Mmab	3C12
35	P-Cadherine	Novocastra	Mmab	56C1
36	Maspine	BD Pharmingen	Mmab	G167-70
37	FGFR-1 Flg (C-15)	Santa Cruz	Rpab	

* Mmab, anticorps monoclonal de souris ; Rpab, Anticorps polyclonal de lapin.

Analyses statistiques

Les biostatistiques ont été effectuées avec des logiciels documentés et commercialement disponibles, NSCC et Statistica. Les corrélations de l'expression immunohistochimique, aux survies avec ou sans métastases des patients ont été effectuées par tests monofactoriels (études univariées / Log rank / courbes de Kaplan Meier). Le seuil de signification pronostique pour chacun des marqueurs a été déterminé selon les méthodes précédemment rapportées [22-28, 40], et recommandées [44]. L'évaluation multifactorielle a été effectuée en régression logistique avec établissement des courbes de ROC et détermination des sensibilités et spécificités de chacun des assemblages de marqueurs proposés.

RÉSULTATS

L'expression immunohistochimique pour chacun des 37 marqueurs a été comparée entre les patientes présentant des métastases (n = 97) et celles ne présentant pas de métastase à distance (n = 489). L'immunomarquage moyen de ces deux catégories s'est révélé très significativement différent. L'évaluation quantitative densitométrique de chacun des marqueurs a ensuite été évaluée en fonction de l'apparition ou non de métastases en analyse univariée, montrant que 29/37 marqueurs présentaient une signification pronostique en terme d'apparition de métastases (suivi moyen de 86 mois) (Tableau 2). Une étude multivariée en régression logistique avec établissement des courbes de ROC ont été effectués à la recherche du regroupement de marqueurs les plus performants qui associés, permettent de déterminer au mieux le risque d'apparition de métastases. Cette approche a permis de montrer que 15 marqueurs sur les 29, individuellement significatifs en terme de prédiction d'apparition de métastases, permettaient de classer correctement les patients dans les groupes avec métastases et sans métastase dans 82,7 % des cas (Tableau 3).

Lorsque les 29 marqueurs sont pris tous ensemble, la performance de classement est un peu meilleure avec 84,8 % de malades bien classés. Parallèlement, si les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone et l'expression du Cerb B2 ne sont pas considérés dans le groupe des 29 (groupe restreint à 26 marqueurs), les malades se trouvent classés de façon pratiquement similaire avec 83,6 % de bien classés. Ceci montre que la signature protéomique identifiée est bien indépendante du statut hormonal et de l'amplification de l'oncogène HER-2 neu.

Lorsque les 25 marqueurs sont évalués dans une première étape de la régression logistique avec 84,8 % de patients bien classés, la sensibilité du test est de 85,5 % et la spécificité de 84,6 % (Figure 3 ROC 1er niveau). À l'issue de cette première étape de la régression, 15 marqueurs restent significativement prédictifs de l'apparition de métastases (signature de 15 marqueurs) (Tableau 3) et correspondent aux marqueurs suivants : CD34, CA IX, FGFR1, c-Kit, Bcl2, P16, P27, P21, P53, P38, JAK,

Tableau 2. — Corrélation entre le niveau d'expression immunohistochimique moyen (densitométrie par analyse d'images microscopiques numérisée) de 37 marqueurs dans 586 cancers du sein (sans métastase ganglionnaire) dans les sous-groupes ayant ou n'ayant pas de métastase ganglionnaire (recul moyen 86 mois).

Marqueurs tissulaires (immunohistochimie)			**Analyse d'images (densitométrie) Score quantitative de la positivité immunohistochimique**		
			Test de Mann-Whitney		
Types de marqueurs		**Nombre de tumeurs positives**	**p**	**Valeur moyenne (sans métastases)**	**Valeur moyenne (avec métastases)**
Prolifération cellulaire					
1	P53	321/586	< 0.0001	1.4	25.2
2	P16	210/586	< 0.01	7.1	16.4
3	P21	151/586	< 0.001	3.9	11.8
4	PTEN	320/586	0.001	6.4	2.5
5	Maspin	390/586	< 0.001	8.9	16.4
6	Bcl2	70/586	< 0.01	2.8	11.3
7	P27	97/586	< 0.01	3.7	7.2
Angiogenesis					
8	CD 146	280/586	0.021	0.9	2.8
9	CD 34		0.03	2.9	5.8
10	CA IX	58/586	< 0.0001	2.3	7.1
Invasion Adhésion métastases					
11	C-Met	210/586	< 0.001	12.3	26.9
12	CD 44v6	90/586	0.0001	2.6	31.8
13	FAK	102/586	0.0001	1.5	3.1
14	Moesin	20/586	0.001	12.5	27.7
15	Ezrin	410/586	< 0.0001	1.9	5.1
16	P-Cadherin	80/586	< 0.0001	16.9	36.6
Croissance tumorale					
17	c-erb B2	11/586	< 0.0001	12.4	32.6
18	EGFR	42/586	< 0.001	7.9	13.1
19	c-kit	94/586	< 0.0001	3.5	8.9
20	FGFR	90/586	0.005	23.2	38.6
Voies de signalisation					
21	P38 MAPK	72/586	0.0014	2.3	4.5
22	P13K	212/586	< 0.001	15.7	28.9
23	pMAP-K	125/586	< 0.001	12.7	17.6
24	pSTAT-3	120/586	0.0063	3.1	6.4
25	STAT-1	76/586	< 0.0001	4.5	9.7
26	FYN	423/586	< 0.01	9.3	14.9
27	JAK	77/586	0.0036	1.5	4.4
28	SHARP-2	429/586	0.004	6.5	8.8
Sous-types de cellules carcinomateuses					
29	CK 5, 6	103/586	< 0.0001	3.4	7.1
30	CK 14	112/586	< 0.01	1.3	6.9
31	CK 17	80/586	0.03	1.6	8.2
32	CK 8, 18	198/586	0.0023	17.4	11.5
33	CK 19	303/586	< 0.0001	5.3	0.6
34	CD 10	535/586	0.0046	1.1	2.1
35	Caveolin-1	20/586	< 0.00001	9	24.3
36	Réc. Oestrogènes	446/586	< 0.00001	42.3	8.1
37	Réc.Progestérone	383/586	< 0.00001	36.1	6.2

Tableau 3. — Régression logistique des niveaux d'expression (densitométrie par analyse d'images) de 29 marqueurs (sur 37) ayant individuellement une valeur pronostique prédictive de l'apparition de métastases, dans les cancers du sein débutants sans métastase ganglionnaire au moment du diagnostic (n = 586) : 15 marqueurs restent significatifs après la régression multiple (ROC), bien classés 84,6 %.

	Marqueurs immunohistochimiques	**p (régression multiple)**
1	**Bcl2**	**0.0381**
2	**CA IX**	**0.0081**
3	Caveolin	0.9511
4	CD 10	0.3777
5	**CD 34**	**0.0191**
6	CD 44v6	0.6888
7	c-erb 2	0.345
8	**CK 19**	**0.014**
9	**c-kit**	**0.0145**
10	EGFR	0.1636
11	Ezrin	0.5174
12	FAK	0.4577
13	**FgFR1**	**0.0001**
14	**JAK**	**0.0061**
15	CK 5-6	0.495
16	CK 8-18	0.0555
17	CK 14	0.6195
18	CK 17	0.1199
19	Moesin	0.0543
20	**P16**	**0.0002**
21	**P21**	**< 0.0001**
22	**P27**	**< 0.0001**
23	**P38**	**0.0037**
24	**P53**	**< 0.0001**
25	PMAPK	01433
26	**pSTAT3**	**0.0017**
27	**ER**	**0.0001**
28	**STAT1**	**< 0.0001**
29	PR	0.057

STAT1, STAT3, CK19 et RE. Lorsque les 26 marqueurs sont considérés, les 15 marqueurs significatifs restants sont les mêmes avec la CK8-18 remplaçant les récepteurs aux oestrogènes.

La Fig. 1 montre le dendrogramme d'expression des 25 marqueurs dans les 586 tumeurs étudiées (distribution hiérarchique supervisée).

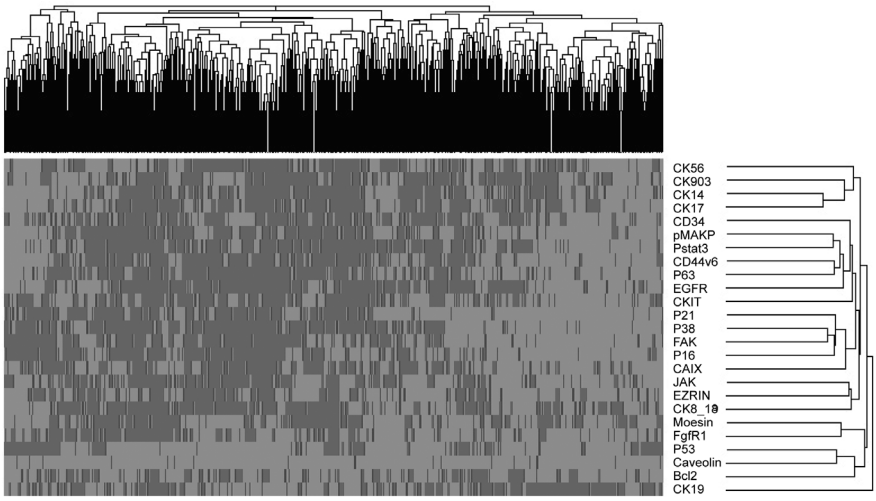


FIG. 1. — Dendrogramme (« cluster »), de l'expression immunohistochimique des 25 marqueurs testés dans la série de 586 cancers du sein (dépourvus de métastases ganglionnaires) ayant une valeur pronostique individuelle (en Log Rang test), montrant la distribution des marqueurs et leur relation (association / proximité) dans la population étudiée (étude hiérarchisée supervisée).

DISCUSSION

L'étude quantitative immunohistochimique de chacun des marqueurs a permis dans un premier temps de déterminer le seuil de signification pronostique en terme d'apparition des métastases dans une série de 586 cancers du sein chez des patientes ne présentant pas de métastase ganglionnaire au moment du diagnostic. Dans un deuxième temps, l'étude en régression multiple a permis de déterminer la meilleure association des marqueurs pronostiques, permettant de classer correctement 83,6 % des patients dans les groupes avec ou sans métastases, après un suivi de 86 mois en moyenne. Cette association de marqueurs correspond à une signature spécifique indépendante du statut hormonal et de la surexpression de l'oncogène Cerb B2 / HER-2 neu et comprend CD34, CA IX, P53, P16, Bcl2, P21, P27, P38, STAT1, pSTAT3, JAK, CK19, CK8-18, c-Kit, FGFR1. Aucune étude portant sur l'évaluation immunohistochimique quantitative dans les cancers du sein sans métastase ganglionnaire n'a été jusqu'à présent publiée. Seulement de rares études portant sur quelques marqueurs ont fait l'objet d'une approche immunohistochimique quantitative [17-21].

La signature mise en évidence dans notre étude ne constitue qu'un résultat préliminaire et sera amenée à changer avec l'inclusion de nouveaux marqueurs devant être évalués selon la même procédure. En effet, le choix de nos anticorps a été basé comme dans la plupart des études [29], sur des données partiellement empiriques, à savoir la qualité, la disponibilité des anticorps et surtout la qualité du résultat après utilisation sur tissus fixés et inclus en paraffine, provenant d'archives tissulaires, ayant servi aux diagnostics histopathologiques premiers. Le choix a aussi été déterminé par les données de la littérature concernant la pertinence des marqueurs dans les cancers du sein, notamment à partir des résultats d'études de profil génomique [4-13] et d'études immunohistochimiques récentes [29-40].

L'expression immunohistochimique de Bcl2, P53, pSTAT3, JAK, P21 et P27 [23, 27, 28, 40, 46, 47] a été individuellement étudiée et publiée comme des marqueurs pronostiques dans le cancer du sein mais aucun n'a fait partie d'une étude regroupée en régression multiple (et dendrogrammes). De même, l'expression et l'amplification du gène FGF-R1 a été récemment évaluée dans les cancers du sein comme un marqueur pronostique indépendant en terme de survie et comme potentiel cible thérapeutique [48]. C-kit / CD117 a été étudié dans une autre série montrant une surexpression variable [38] et pourrait être une cible thérapeutique intéressante dans les cancers du sein, comme dans un certain nombre de tumeurs malignes solides beaucoup moins fréquentes (GIST).

La croissance tumorale est fortement liée à la néoangiogénèse et à l'activation des cellules endothéliales associées à une surexpression des marqueurs d'activité endothéliaux tels que le CD34/PECAM, le CD146 / Mel-CAM, le CD105 / Endoglin et la V-cadherine. Individuellement, ces marqueurs ont été évalués par technique immunohistochimique et notamment notre groupe a pu montrer l'association de la plupart d'entre eux avec une évolution péjorative dans les cancers du sein [27, 28, 40, 43, 45]. Il est donc peu surprenant que le CD34 fasse partie de la signature identifiée en régression multiple, apparemment plus sensible que les autres marqueurs de néoangiogénèse, notamment dans les cancers du sein N-. De même, l'angiogénèse du stroma tumoral est très sensible aux facteurs d'hypoxie par l'intermédiaire de HIF sécrété par les cellules tumorales et activant l'angiogénèse et la stimulation des cellules endothéliales, par l'intermédiaire de voies de signalisation particulières, notamment celles incluant CA IX [43, 44, 50]. Dans notre étude, effectivement, CA IX semble jouer un rôle important puisque sa surexpression est significativement associée à une évolution métastatique dans les cancers débutants, comme le CD34. L'étude de HIF est en cours d'investigation dans notre série, mais la qualité des anticorps disponibles ne permet pas encore d'inclure HIF dans notre signature.

La plupart des études immunohistochimiques et génomiques ont été orientées sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, notamment pour les tumeurs dites « triple négatives » (RE, RP, HER-2 négatifs). De même, des études en biologie moléculaire ont identifié des signatures moléculaires de très mauvais pronostic qui sont proposées dans les tumeurs sans métastase ganglionnaire pour aider à l'éligibilité des patients à une chimiothérapie post-chirurgicale [10, 12, 13]. Il faut néan-

moins souligner que les techniques immunohistochimiques effectuées sur les mêmes blocs utilisés pour le diagnostic microscopique précoce de cancer, sont beaucoup plus faciles et beaucoup moins coûteuses (plus de dix fois moins coûteuses) que les techniques lourdes en biologie moléculaire. Par ailleurs, ces tests immunohistochimiques peuvent être effectués dans des structures de laboratoire de pathologie, très rapidement en 24-48 heures, comme cela se fait pour l'identification des cibles thérapeutiques actuelles (récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone et surexpression de l'HER-2 neu). Coût, rapidité et très peu de matériel tissulaire nécessaire sont des atoûts majeurs par rapport aux techniques de génomique.

Néanmoins, les tests en immunohistochimie doivent être standardisés et calibrés comme tout test biologique avec transfert en pratique clinique. Or, la plupart des études immunohistochimiques sont jusqu'à présent effectuées en évaluation semi-quantitative, faciles à faire et rapides mais manquant de précision et de reproductibilité. L'inclusion des signatures immunohistochimiques en pratique diagnostiques doit donc passer par un système de contrôle de qualité faisable grâce à la quantification des résultats immunohistochimiques automatisés par densitométrie utilisant analyse d'images microscopiques numérisées et des logiciels spécifiques et calibrés pour quantifier, comme les ELISA, la quantité d'immunoprécipités selon une échelle de valeurs arbitraires (255 à 0 niveaux de gris). Cette méthode permet d'obtenir des valeurs numériques continues très appropriées pour tout test immunohistochimique et surtout pour la détermination des seuils de positivité adéquats sur des cohortes importantes comme la nôtre (Tableau 2), par la corrélation du score numérique de marquage à l'évolution clinique (dans le cas présent, survie avec ou sans métastase). Les seuils de positivité sont ainsi contrôlables [44] et les valeurs peuvent être étudiées en dendrogrammes [29, 51].

CONCLUSION

Notre étude à haut débit sur micro-biopsies séquentielles sur lames de 0,6 mm (« puces tissulaires »), émanant de 586 tumeurs du sein (chez des patientes ne présentant aucune métastase ganglionnaire au moment du diagnostic primaire) par densitométrie sur images microscopiques numérisées associée à une évaluation statistique appropriée (Log rank test / régression logistique), nous a permis d'identifier une signature moléculaire de 15 marqueurs permettant de classer correctement individuellement les malades (avec une performance de 84,8 %, et 83,6 % indépendamment du statut hormonal et de la surexpression du Cerb B2) dans le groupe notamment des patientes ne présentant pas de risques métastatiques importants, et pour lesquelles la chimiothérapie adjuvante, souvent indiquée, peut être évitée ainsi que les effets secondaires délétères et les coûts inutiles qui en résultent.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, *365*,1687-1717.

[2] Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D., Coates A.S., Thurlimann B., Senn H.J. — Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann. Oncol.*, 2005, *16*, 1569-1583.

[3] *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. www.nccn.org 2007.

[4] Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., Van De Rijn M., Jeffrey S.S., Ree C.A. *et al.* — Molecular portraits of human breast tumours. *Nature,* 2000, *406*, 747-752.

[5] Van De Vijver M.J., He Y.D., Van T Veer L.J., Dai H., Hart A.A., Voskuil D.W. *et al.* — A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *347*, 1999-2009.

[6] Van T Veer L.J., Dai H., Van De Vijver MM.J., He Y.D., Hart A.A., Mao M. *et al.* — Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 2002, *415*, 530-536.

[7] Sorlie T., Tibshirani R., Parker J., Hastie T., Marron J.S., Nobel A. *et al.* — Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA,* 2003, *100*, 8418-8423.

[8] Bertucci F., Finetti P., Rougemont J., Charafe-Jauffret E., Nasser V., Loriod B. *et al.* — Gene expression profiling for molecular characterization of inflammatory breast cancer and prediction of response to chemotherapy. *Cancer Res.,* 2004, *64*, 8558-8565.

[9] Pittman J., Huang E., Dressman H., Horng C.F., Cheng S.H., Tsou M.H. *et al.* — Integrated modeling of clinical and gene expression information for personalized prediction of disease outcomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2004, *101*, 8431-8436.

[10] Paik S., Shak S., Tang G., Kim C., Baker J., Cronin M. *et al.* — A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, *351*, 2817-2826.

[11] Chang H.Y., Nuyten D.S., Sneddon J.B., Hastie T., Tibshirani R., Sorlie T. *et al.* — Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, *102*, 3738-3743.

[12] Bluyse M., Loi S., Van' T Veer L., Viale G., Delorenzi M., Glas A.M. *et al.* — Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Ins.t*, 2006, *98*, 1183-1192.

[13] Wang Y., Klijn J.G., Zhang Y., Sieuwerts A.M., Look M.P., Yang F. *et al.* — Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*, 2005, *365*, 671-679.

[14] Dunkler D., Michiels S., Schemper M. — Gene expression profiling: does it add predictive accuracy to clinical characteristics in cancer prognosis ? *Eur. J. Cancer*, 2007, *43*, 745-751.

[15] Michiels S., Koscielny S., Hill C. — Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet*, 2005, *365*, 488-492.

[16] Simon R., Radmacher M.D., Dobbin K., McShane L.M. — Pitfalls in the use of DNA microarray data for diagnostic and prognostic classification. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, *95*, 14-18.

[17] Camp R.L., Chung G.G., Rimm D.L. — Automated subcellular localization and quantification of protein expression in tissue microarrays. *Nat. Med.*, 2002, *8*, 1323-1327.

[18] Camp R.L., Rimm E.B., Rimm D.L. — Met expression is associated with poor outcome in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma. *Cancer*, 1999, *86*, 2259-2265.

[19] Chung G.G., Zerkowski M.P., Ghosh S., Camp R.L., Rimm D.L. — Quantitative analysis of estrogen receptor heterogeneity in breast cancer. *Lab. Invest.*, 2007, *87*, 662-669.

[20] Moeder C.B., Giltname J.M., Harigopal M., Molinaro A., Robinson A., Gelmon K. *et al.* — Quantitative justification of the change from 10 % to 30 % for human epidermal growth factor receptor 2 scoring in the American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guidelines: tumor heterogeneity in breast cancer and its implications for tissue microarray based assessment of outcome. *J. Clin. Oncol.*, 2007, *25*, 5418-5425.

[21] Pozner-Moulis S., Cregger M., Camp R.L., Rimm D.L. — Antibody validation by quantitative analysis of protein expression using expression of Met in breast cancer as a model. *Lab. Invest*, 2007, *87*, 251-260.

[22] Charpin C., Dales J.P., Garcia S., Carpentier S., Djemli A., Andrac L. *et al.* — Tumor neoangiogenesis by CD31 and CD105 expression evaluation in breast carcinoma tissue microarrays. *Clin. Cancer Res.*, 2004, *10*, 5815-5819.

[23] Charpin C., Garcia S., Bonnier P., Martini F., Andrac L., Horschowski N. *et al.* — Bcl-2 automated and quantitative immunocytochemical assays in breast carcinomas: correlation with 10-year follow-up. *J. Clin. Oncol.*, 1998, *16*, 2025-2031.

[24] Charpin C., Garcia S., Bouvier C., Devictor B., Andrac L., Choux R. *et al.* — Automated and quantitative immunocytochemical assays of CD44v6 in breast carcinomas. *Hum. Pathol.,* 1997, *28*, 289-296.

[25] Charpin C., Garcia S., Bouvier C., Martini F., Andrac L., Bonnier P. *et al.* — CD31/PECAM automated and quantitative immunocytochemical assays in breast carcinomas: correlation with patient follow-up. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1997, *107*, 534-541.

[26] Charpin C., Vielh P., Duffaud F., Devictor B., Andrac L., Lavaut M.N. *et al.* — Quantitative immunocytochemical assays of P-glycoprotein in breast carcinomas: correlation to messenger RNA expression and to immunohistochemical prognostic indicators. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994, *86*, 1539-1545.

[27] Garcia S., Dales J.P., Charafe-Jauffret E., Carpentier-Meunier S., Andrac-Meyer L., Jacquemier J. *et al.* — Overexpression of c-Met and of the transducers PI3K, FAK and JAK in breast carcinomas correlates with shorter survival and neoangiogenesis. *Int. J. Oncol.*, 2007, *31*, 49-58.

[28] Garcia S., Dales J.P., Jacquemier J., Charafe-Jauffret E., Birnbaum D., Andrac-Meyer L. *et al.* — c-Met overexpression in inflammatory breast carcinomas: automated quantification on tissue microarrays. *Br. J. Cancer*, 2007, *96*, 329-335.

[29] Makkretsov N.A., Huntsman D.G., Nielsen T.O., Yorida E., Peacok M., Cheang M.C. *et al.* — Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2004, *10*, 6143-6151.

[30] Nielsen T.O., HSU F.D., Jensen K., Cheang M., Karaca G., Hu Z. *et al.* — Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2004, *10*, 5367-5374.

[31] Ginestier C., Charafe-Jauffret E., Bertucci F., Eisinger F., Geneix J., Bechlian D. *et al.* — Distinct and complementary information provided by use of tissue and DNA microarrays in the study of breast tumor markers. *Am. J. Pathol.*, 2002, *161*, 1223-1233.

[32] Jacquemier J., Ginestier C., Rougemont J., Bardou V.J., Charafe-Jauffret E., Geneix J. *et al.* — Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res.,* 2005, *65*, 767-779.

[33] Charafe-Jauffet E., Ginestier C., Monville F., Finetti P., Adelaide J., Cervera N. *et al.* — Gene expression profiling of breast cell lines identifies potential new basal markers. *Oncogene*, 2006, *25*, 2273-2284.

[34] Livasy C.A., Karaca G., Nanda R., Tretiakova M.S., Olopade O.I., Moore D.T. *et al.* — Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod. Pathol.*, 2006, *19*, 264-271.

[35] Charafe-Jauffret E., Monville F., Bertucci F., Esterni B., Ginestier C., Finetti P. *et al.* — Moesin expression is a marker of basal breast carcinomas. *Int. J. Cancer,* 2007, *121*, 1779-1785.

[36] Laakso M., Tanner M., Nilsson J., Wiklund T., Erikstein B., Kellokumpu-Lehtinen P. *et al.* — Basoluminal carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2006, *12*, 4185-4191.

[37] Da Silva L., Clarke C., Lakhani S.R. — Demystifying basal-like breast carcinomas. *J. Clin. Pathol.*, 2007, *60*, 1328-1332.

[38] Reis-Filho J.S., Tutt A.N. — Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*, 2008, *52*, 108-118.

[39] Rakha E.A., El-Sayed M.E., Green A.R., Paish E.C., Lee A.H., Ellis I.O. — Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. *Histopathology*, 2007, *50*, 434-438.

[40] Garcia S., Dales J.P., Charafe-Jauffret E., Carpentier-Meunier S., Andrac-Meyer L., Jacquemier J. *et al.* — Poor prognosis in breast carcinomas correlates with increased expression of targetable CD146 and c-Met and with proteomic basal-like phenotype. *Hum. Pathol.*, 2007, *38*, 830-841.

[41] Jacquemier J., Padovani L., Rabayrol L., Lakhani S.R., Penault-Llorca F., Denoux Y. *et al.* — Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J. Pathol.*, 2005, *207*, 260-268.

[42] Dales J.P., Garcia S., Carpentier S., Andrac L., Ramuz O., Lavaut M.N. *et al.* — Long-term prognostic significance of neoangiogenesis in breast carcinomas: comparison of Tie-2/Tek, CD105, and CD31 immunocytochemical expression. *Hum. Pathol.*, 2004, *35*, 176-183.

[43] Dales J.P., Garcia S., Meunier-Carpentier S., Andrac-Meyer L., Haddad O., Lavaut M.N. *et al.* — Overexpression of hypoxia-inducible factor HIF-1alpha predicts early relapse in breast cancer: retrospective study in a series of 745 patients. *Int. J. Cancer*, 2005, *116*, 734-739.

[44] Altmann D.G., Lausen B., Sauerbrei W., Schumacher M. — Dangers of using " optimal " cutpoints in the evaluation of prognostic factors. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994, *86*, 829-835.

[45] Dales J.P., Garcia S., Carpentier S., Andrac L., Ramuz O., Lavaut M.N. *et al.* — Prediction of metastasis risk (11 year follow-up) using VEGF-R1, VEGF-R2, Tie-2/Tek and CD105 expression in breast cancer (n=905). *Br. J. Cancer*, 2004, *90*, 1216-1221.

[46] Charpin C., Garcia S., Bouvier C., Andrac L., Devictor B., Lavaut M.N. *et al.* — Quantitative immunocytochemical assays on frozen sections of p53: correlation to the follow-up of patients with breast carcinomas. *Am. J. Clinical. Pathol.*, 1996, *106*, 640-646.

[47] Nozoe T., Oyama T., Mori E., Uramoto H., Takenoyama M., Hanagiri T. *et al.* — Clinicopathologic significance of an immunohistochemical expression of p27 in scirrhous carcinoma of the breast. *Breast Cancer*, 2007, *14*, 277-280.

[48] Elsheikh S.E., Green A.R., Lambros M.B.K., Turner N.C., Grainge M.J., Powe D. *et al.* — FGFR1 amplification in breast carcinomas: a chromogenic *in situ* hybridisation analysis. *Breast Cancer Res*, 2007, *9*, R23, DOI, 10.1186/bcr1665.

[49] Bos R., Van Diest P.J., De Jong J.S., Van der Groep P., Van der Valk P., Van der Wall E. — Hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with angiogenesis, and expression of bFGF, PDGF-BB, and EGFR in invasive breast cancer. *Histopathology*, 2005, *46*, 31-36.

[50] Wulfing P., Kersting C., Buerger H., Mattsson B., Mesters R., Gustmann C. *et al.* — Expression patterns of angiogenic and lymphangiogenic factors in ductal breast carcinoma *in situ*. *Br. J. Cancer*, 2005, *92*, 1720-1728.

[51] Sarrio D., Rodriguez-Pinilla S.M., Hardisson D., Cano A., Moreno-Bueno G., Palacios J. — Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res.*, 2008, *68*, 989-997.

DISCUSSION

M. Jacques ROUËSSE

Au début de votre communication vous avez parlé de 64 marqueurs et à la fin de 200 marqueurs. Combien en pratique, en utilisez-vous ? Votre programme PHRC consiste-t-il en une validation par d'autres équipes de la pertinence de votre approche et des marqueurs protéiques que vous utilisez ?

Pour notre étude, nous avons utilisé initialement près de deux cents marqueurs que nous avons pré-évalués sur coupes de tissu conventionnelles en comparant les résultats entre matériel congelé (fragments tissulaires conservés en tumorothèque) et fixé au formol puis inclus en paraffine (archives légales du diagnostic histologique). Les résultats en test de Log Rank/Kaplan Meier et en analyse d'images ne se sont révélés pertinents (bonne corrélation entre congélation/fixation) que pour soixante-quatre marqueurs. Les autres marqueurs, soit 136 mentionnés comme de valeur pronostique dans la littérature ne s'étant entre nos mains pas révélés comme tels, avec cette méthode. Notre étude sur TMA s'est basée sur 64 marqueurs testés sur plus de six cents tumeurs. Une signature de 10 marqueurs s'est révélée performante pour prévoir le pronostic en termes d'apparition de métastases à distance à dix ans, avec une exactitude de 91,6 %. Cette signature de dix marqueurs (soit donc sur 10 coupes séquentielles de 4 μm, soit 40 μm d'épaisseur de tissu) pourrait donc être utilisée en pratique diagnostique quotidienne. Comme je l'ai indiqué, notre étude nécessite une technique immunohistochimique standardisée, grâce à un appareillage spécifique (automate) et un système d'analyse d'images permettant de quantifier les résultats immunohistochimiques en termes de densitométrie selon des valeurs numériques quantitatives corrélables au suivi des patients. Le PHRC que nous nous proposerons de faire est, après l'obtention du brevete de cette signature qui vient d'être effective, de lancer une étude prospective pour d'une part, faire évaluer la méthodologie par d'autres Centres Hospitalo-Universitaires et Centres Anticancéreux, à l'échelon national, et d'autre part, de développer la commercialisation d'une trousse. Donc, à terme, notre objectif est d'utiliser en pratique diagnostique de routine ces dix marqueurs ou anticorps pour détection immunohistochimique quantitative sur coupes de tissu à partir de blocs de paraffine ayant initialement servi un diagnostic de cancer du sein sur prélèvements fixés et enrobés en paraffine. Ceci nous permet de mieux sélectionner les patientes dépourvues de métastase ganglionnaire au temps diagnostique pour les indications des thérapeutiques post-chirurgicales, notamment les chimiothérapies néo-adjuvantes. On sait en effet qu'approximativement et théoriquement, 70 % des patientes

sans métastase ganglionnaire ne nécessitent pas des traitements agressifs qui sont délétères à titre individuel et fort coûteux et en termes de santé publique.

M. François-Bernard MICHEL

Cet outil de pronostic et de stratégie est-il du domaine de la recherche, ou bien est-il disponible dans plusieurs CHU ? Vos thérapeutes en déduisent-ils leur stratégie thérapeutique (abstention éventuelle) ?

En l'absence de validation à l'échelon national, voire international, il n'est pas possible à l'heure actuelle d'utiliser en pratique courante cette signature protéomique intratissulaire. Néanmoins, l'objectif d'un tel projet d'étude est de pouvoir transférer les résultats de cette recherche à la pratique diagnostique sous réserve d'une part de la validation multicentrique, d'autre part d'une commercialisation. Actuellement, de telles trousses diagnostiques concernant des tests en biologie moléculaire sont commercialisées aux États-Unis et dans certains pays d'Europe, à hauteur de 5 000 $ par patients sélectionner (surtout dans le contexte des tumeurs dépourvues de métastase ganglionnaire), au moment du diagnostic histologique initial, les patientes nécessitant des traitements plus agressifs que d'autres, en post-chirurgical. L'immunohistochimie étant peu coûteuse par rapport à la biologie moléculaire, et beaucoup plus facile à gérer sur le plan pratique, ne nécessitant que 40 μm d'épaisseur de tissu fixé et archivé, elle est beaucoup plus facile à gérer que la biologie moléculaire qui nécessite du tissu congelé et qui sont vouées à l'échec (retard de transmission, etc.), en routine. Notre objectif est que cette signature soit associée aux algorithmes de décision thérapeutique disponibles en ligne qui prendront en compte bien sûr tous les autres paramètres concernant les patients (contexte familial, cofacteurs divers, grades histopronostiques) indépendamment de l'absence de métastase ganglionnaire et de petite taille tumorale.

M. Roger HENRION

L'utilisation des marqueurs immunohistochimiques pourrait-elle aboutir à terme à l'abandon de l'exérèse des lymphatiques dans le traitement des cancers du sein ?

Non, car il est clair que cette approche immunohistochimique ne peut interférer dans le cadre des indications de l'évidement ganglionnaire axillaire qui accompagne le traitement chirurgical de tout carcinome invasif, adénocarcinomes du sein inclus. Par contre, si notre travail est particulièrement intéressant dans les tumeurs sans métastase ganglionnaire, nous avons identifié d'autres signatures aussi pertinentes qui pourront aider à décider de la nature et de l'importance de la chimiothérapie postopératoire dans les cas de tumeur invasive avec métastase ganglionnaire au moment du diagnostic. Ces signatures peuvent en effet aider à moduler la thérapeutique, mais aussi au développement de nouvelles thérapeutiques ciblées.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2063-2085, séance du 8 décembre 2009

COMMUNICATION

Comment prendre en compte le risque génétique de cancer du sein ? Gènes impliqués et risques tumoraux associés

MOTS-CLÉS : GÈNE BRCA1. GÈNE BRCA2. GÈNES TP53. PTEN. GÉNOME HUMAIN. TUMEURS DU SEIN. TUMEURS DE L'OVAIRE. FACTEURS DE RISQUE.

Implications of genetic risk factors in breast cancer : culprit genes and associated malignancies

KEY-WORDS (Index medicus) : GENES, BRCA1. GENES, BRCA2. GENES TP53. PTEN. GENOME, HUMAN. BREAST NEOPLASMS. OVARIAN NOEPLASMS. RISK FACTORS

Dominique STOPPA-LYONNET * et coll. **

RÉSUMÉ

La compréhension des formes familiales de cancer du sein a connu des avancées formidables au cours de ces quinze dernières années grâce aux études d'études d'épidémiologie, au développement de la génétique moléculaire et à la génération d'un grand nombre de marqueurs génétiques, cartographiés sur le génome. Ces études ont reposé et reposent sur la participation de femmes ayant été atteintes d'un cancer du sein, s'inscrivant ou non dans une histoire familiale. Les prédispositions génétiques au cancer du sein se déclinent selon leur mode de transmission : mendélien, dominant avec un risque tumoral élevé (mutations des gènes BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11) ; dominant mais associé à un risque tumoral modéré (ATM, BRIP1, PALB2, ...) ; multigéniques et liées à des variants

* Génétique oncologique, Institut Curie-Hôpital, 26, rue d'Ulm — 75248 Paris, Inserm U830, Université Paris-Descartes, e-mail dominique.stoppa-lyonnet@curie-net

** Bruno BUECHER [1, 4,] Marion GAUTHIER-VILLARS [1], Claude HOUDAYER [1, 3,] Antoine de PAUW [1], Anne de la ROCHEFORDIERE [5], Pascale THIS [6], Bernard ASSELAIN [7, 8, 9,] Nadine ANDRIEU [7, 8, 9].
1 - Génétique Oncologique, Institut Curie-Hôpital. 2 - Unité INSERM U830. 3 - Université Paris-Descartes. 4 - Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou. 5 - Département de radiothérapie. 6 - Groupe Transversal de Pathologie Mammaire, Institut Curie-Hôpital, Paris. 7 - Inserm U900. 8 - Service de Biostatistiques, Institut Curie-Hôpital, Paris. 9 - École des Mines de Paris.

Tirés-à-part : Professeur Dominique STOPPA-LYONNET, même adresse.
Article reçu le 31 mars 2009, accepté le 11 mai 2009.

alléliques fréquents dans la population, i.e. des polymorphismes siégeant dans les gènes FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 ou dans des régions intergéniques. D'autres situations de prédisposition restent à identifier puisque seulement 20 % des formes familiales de cancer du sein, qui font l'objet d'un test génétique aujourd'hui, sont expliquées par la transmission d'une mutation associée à un risque élevé de cancer du sein (BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11). Seules les études des derniers gènes cités sont entrées dans la pratique médicale et conduisent à une prise en charge spécifique. La définition de risques individuels plus précis devrait bénéficier de la poursuite des études des variants polymorphes et de la prise en compte des facteurs de risques non génétiques (antécédents gynécologiques et obstétriques, expositions aux mutagènes, ...).

SUMMARY

Our understanding of hereditary forms of breast cancer has made enormous advances over the past 15 years, based on epidemiological and molecular genetic studies, and the development of a vast number of informative genetic markers. These studies have involved women with both familial and sporadic forms of breast cancer. Genetic susceptibility to breast cancer can involve several modes of inheritance: Mendelian inheritance, mostly involving autosomal dominant mutations with high penetrance and a high risk of malignancy (the BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, and STK11 genes) ; dominant mutations associated with a lower risk (ATM, BRIP1, PALB2, etc.), and multigenic patterns involving common susceptibility variants, i.e. polymorphisms located within predisposing gene loci (FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, etc.) or intergenic regions. Other predisposing factors remain to be discovered, as genetic factors associated with a high breast cancer risk (BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, etc.) are only found in about 20 % of genetically screened breast cancer families. So far, only the first class of genes have found clinical applications, guiding the choice of medical or surgical treatment. More refined individual risk profiles will benefit from genome-wide polymorphic DNA variant studies and a better understanding of the impact of non genetic factors, such as the obstetrical and gynaecological history, and mutagen exposure.

INTRODUCTION

L'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2* (BReast CAncer) a été une avancée majeure en 1994 et 1995 dans la compréhension des formes familiales de cancer du sein. Le passage relativement rapide dans la pratique médicale des tests génétiques fondés sur la recherche de mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est lié au fait que le mode de transmission est simple : mendélien et dominant, et que le risque tumoral associé est élevé. En d'autres termes, l'identification d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* conduit à des propositions de prise en charge très différentes de celles proposées aux femmes de la population générale. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* ne résument cependant pas l'ensemble des prédispositions génétiques aux cancers du sein. En effet, une mutation *BRCA1/2* est identifiée dans seulement 14 % des cas étudiés (https://www.e-cancer.fr). On abordera dans cette revue les prédispositions

associées à une présentation particulière : syndrome de Li et Fraumeni, maladie de Cowden, maladie de Peutz-Jeghers et mutations du gène de la E-cadherine. Dans ces situations, le risque de cancer du sein n'est pas le seul élément au devant du tableau clinique. On abordera aussi le rôle de mutations rares de gènes impliqués dans des voies de signalisation cellulaire communes à celles de *BRCA1* ou *BRCA2* : *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* et *BRIP1*, mais dont les risques tumoraux associés sont relativement faibles et pour lesquelles aucune prise en charge spécifique n'est aujourd'hui définie. Enfin, on verra les variants génétiques fréquents dans la population générale identifiés par des études d'association génome-entier et associés à des risques très faibles mais dont la combinaison pourrait conduire à terme à identifier des risques individuels élevés. Là encore, il n'y a pas à l'heure actuelle d'application de ces découvertes. Mais, elles pourraient apparaître dans un futur proche.

GÈNES DE PRÉDISPOSITION AUX CANCERS DU SEIN OBÉISSANT À UN MODÈLE MENDELIEN AVEC UNE PÉNÉTRANCE ÉLEVÉE ET EN DEHORS D'UNE FORME SYNDROMIQUE : GÈNES *BRCA1* ET *BRCA2*

Localisation et identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Les études d'épidémiologie génétique, ou études de ségrégation ont pour objectif d'examiner si la répartition familiale des cas d'une maladie donnée peut être expliquée par la transmission d'un facteur génétique et de déterminer, le cas échéant, son mode de transmission. L'étude de ségrégation de la CASH-study (Cancer and Steroid Hormone) a estimé que 5 % des cas de cancer du sein sont liés à la présence d'un facteur génétique transmis selon le mode autosomique dominant (c'est-à-dire transmis par l'un des deux parents, que celui-ci soit la mère ou le père), et associé à un risque cumulé de cancer du sein à l'âge de 70 ans de 67 %, soit un risque multiplié par dix par rapport à celui de la population générale (tableau 1) [1].

Tableau 1. — Risques de cancer du sein estimés par différentes études.

	Étude de ségrégation [1]	***BRCA1* Familles BCLC [54]**	***BRCA2* Familles BCLC [10]**	***BRCA1* Méta-analyse études de population [14]**	***BRCA2* Méta-analyse études de population [14]**
risque cumulé à 50 ans	38 %	73 % (49-87)	28 % (9-44)	38 % (30-50)	16 % (11-21)
risque cumulé à 70 ans	67 %	87 % (72-95)	84 % (43-95)	65 % (51-75)	45 % (33-54)

() intervalle de confiance à 95 %.

Ces études ont été importantes pour l'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. En effet, elles ont permis de définir le modèle génétique utilisé dans les calculs de liaison génétique et d'estimer ses paramètres (risque tumoral ou pénétrance, fréquence allélique, taux de cas sporadiques). Mettant à contribution des familles réunissant plusieurs cas de cancer du sein, en général au moins trois cas appartenant à la même branche parentale et dont l'âge au diagnostic était en moyenne par famille inférieur à cinquante ans, l'équipe de Mary-Claire King a localisé un premier locus sur le bras long du chromosome 17 (en 17q21) [2]. Ces études reposent sur la recherche de la co-ségrégation, ou co-transmission, de la maladie étudiée et de marqueurs génétiques multiallèliques. En règle générale, à cette époque, deux à trois cents marqueurs, dispersés sur l'ensemble du génome, étaient étudiés. L'observation de la co-ségrégation de la maladie et d'un marqueur donné est quantifiée par le lod score (rapport logarithmique de la vraisemblance de la liaison à une « distance » génétique donnée sur celle de l'absence de liaison). Au-dessus d'un certain seuil de lod score (en général 3), on retient que ce marqueur est plus souvent associé à la maladie que ne le voudrait le hasard. On en déduit que le gène qui prédispose à la maladie est « lié » au marqueur étudié. La détection sur l'un des gènes localisés dans la région de liaison de mutations inactivatrices, conduisant à une perte de fonction de la protéine correspondante, est l'élément clé qui permet de retenir qu'il s'agit du gène recherché. C'est ainsi qu'après avoir été précisément localisé dans une région d'un million de paires de bases par un consortium international de laboratoires, le Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC), le gène *BRCA1* a été identifié en 1994 par l'équipe de Mark Skolnick (Myriad Genetics) [3]. Dès la localisation du locus *BRCA1*, le groupe de Gilbert Lenoir et de Jean Feunteun a montré que les familles réunissant des cas de cancers du sein et de l'ovaire étaient préférentiellement liées à *BRCA1*, indiquant ainsi que ces mutations sont également associées à un risque de cancer de l'ovaire[4]. La reprise systématique de l'analyse des marqueurs dans les familles non liées à *BRCA1* a conduit à localiser un deuxième locus sur le bras long du chromosome 13 puis à identifier en 1995 le gène *BRCA2*[5].

Ainsi, au niveau constitutionnel, il existe une mutation inactivatrice de l'un des deux allèles, maternel ou paternel. Au cours du processus tumoral, il se produit une inactivation du second allèle, en général secondaire à la délétion d'une grande région chromosomique portant le gène impliqué [6]. L'inactivation complète de l'un ou l'autre de ces gènes a conduit certains à retenir que *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes. Les études cellulaires sur ces deux gènes qui ont suivi, nous conduisent à retenir qu'il s'agit plutôt de gènes « caretaker » que suppresseur de tumeur [7]. En effet, les gènes *BRCA1* et *BRCA2* codent pour des protéines impliquées physiologiquement dans la réparation des lésions de l'ADN. Plus précisément, BRCA1 est une protéine clé dans la détection de lésions de différentes natures : cassures simple et double-brin, anomalies nucléotidiques. À côté de la détection de ces lésions, la protéine BRCA1 a un rôle dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation et dans la mobilisation des protéines de réparation proprement dites comme RAD51 (protéine-clé de la réparation des

cassures double-brin par recombinaison homologue). La protéine BRCA1, intervient *via* son domaine RING dans l'ubiquitinylation des protéines, un mode de dégradation des protéines, et permet par cette activité une régulation fine de différentes voies cellulaires impliquées directement ou indirectement (contrôle négatif du cycle cellulaire) dans la réparation de l'ADN. La protéine BRCA2 est, quant à elle, plus spécifiquement impliquée dans la recombinaison homologue. En effet, BRCA2 contrôle la localisation de RAD51 sur les sites de cassure double-brin de l'ADN. Alors que l'expression des protéines BRCA1 et BRCA2 est ubiquitaire, le risque tumoral, secondaire à leur inactivation, est principalement mammaire, et dans une moindre mesure ovarien. Il n'y a pas aujourd'hui d'explication claire pour rendre compte de ce paradoxe. L'hypothèse la plus communément admise repose sur le rôle des œstrogènes. En effet, les œstrogènes par leur effet mutagène direct et leur effet prolifératif indirect, favoriseraient l'émergence du processus tumoral. Leur effet mutagène serait renforcé par l'absence de protéine BRCA1 qui n'exercerait alors plus d'effet de contrôle négatif sur la synthèse de récepteurs aux œstrogènes, augmentant alors leur action sur la prolifération [8].

Pathologie moléculaire des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Comme on l'a vu brièvement précédemment, les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des mutations inactivatrices. Il s'agit donc dans la majorité des cas des mutations conduisant à la synthèse d'une protéine tronquée : mutations stop, délétions ou insertions de quelques nucléotides rompant le cadre de lecture, anomalies d'épissage ou enfin réarrangements de grande taille. Des mutations faux-sens, mutations responsables de la substitution d'un acide aminé (aa) à un autre, ont également été rapportées. Mises à part quelques mutations faux-sens siégeant dans des domaines fonctionnels très particuliers (Cystéine du domaine RING de BRCA1 ; domaines BRCT de BRCA1), et en l'absence, à l'heure actuelle, de test fonctionnel *in vitro*, la conséquence de ces faux-sens sur la fonction de la protéine reste d'interprétation difficile. Un ensemble d'arguments concourent à classer ces mutations faux-sens : — conservation du nucléotide et de l'aa au cours de l'évolution des espèces (phylogénèse), — importance de l'écart physico-chimique entre l'aa natif et l'aa substitué, — absence du faux-sens *BRCA1* étudié chez des sujets par ailleurs porteurs d'une mutation inactivatrice *BRCA1* (l'inactivation biallélique constitutionnelle étant létale) et enfin — co-ségrégation du faux-sens chez un grand nombre de femmes atteintes de cancer du sein et absence ou quasi-absence chez des femmes indemnes [9].

En 2008, près de deux mille mutations différentes des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont enregistrées dans la base de données du National Institute of Health (http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer /Bic/). En France, ce sont près de 800 mutations inactivatrices différentes qui sont enregistrées dans la base de données développée par Rosette Lidereau et Christophe Béroud (Saint-Cloud et Montpellier) et presque tout autant de variants exoniques ou introniques de signification

biologique encore inconnue. Il existe cependant dans certaines populations une faible diversité de mutations qui est le résultat d'un effet fondateur. Il s'agit en général de populations isolées qui ont un petit nombre d'ancêtres communs. Ainsi certaines populations insulaires comme l'Islande, ou des populations avec une barrière culturelle comme la population Ashkénaze, présentent un petit nombre de mutations différentes. En absence d'effet fondateur, la diversité des mutations et leur dispersion sur ces gènes de très grande taille compliquent singulièrement leur recherche dans une famille donnée. La recherche de mutations par des techniques classiques mais aujourd'hui peu utilisées [SSCP (single stranded conformational polymorphism), DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis), HA (heteroduplex analysis)] contrairement aux techniques plus fiables [DHPLC (denaturing high-performance liquid chromatography), EMMA (enhanced mismatch mutation analysis), HRM (high resolution melt) et séquençage direct)] dans des familles dont les analyses de liaison ont montré qu'elles étaient liées à *BRCA1* ou *BRCA2* ont permis d'estimer que la sensibilité de détection de mutation par ces méthodes est de l'ordre de 70 % [10], (Easton, non publié). Les délétions ou duplications partielles ou complètes des gènes *BRCA1* et *BRCA2* mises en évidence par des techniques complémentaires QMPSF, (quantitative multiplex PCR short fragment), MLPA (multiple ligation dependent probe amplification, EMMA) représentant 15 à 20 % de l'ensemble des mutations de *BRCA1* et 5 % au plus des mutations de *BRCA2*, conduit à la caractérisation de 80 à 90 % des mutations attendues [11].

La complexité des investigations, la signification limitée d'un résultat négatif à l'issu d'une première étude familiale (car n'éliminant pas la présence d'un facteur génétique de prédisposition) conduisent à distinguer deux types de test génétique : — le test réalisé pour la première fois dans une famille et qui a pour objectif de repérer l'altération génétique responsable, — le test proposé aux apparentées après qu'une mutation a été identifiée dans la famille. Le premier test est conduit chez la personne la plus susceptible d'être prédisposée compte-tenu de son histoire personnelle et de sa position sur l'arbre généalogique : le cas index. Il est donc en général proposé à une femme qui a été atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire. Le délai d'obtention du résultat est long, de six à douze mois en général. Ce délai est lié au temps expérimental (de quatre à douze semaines selon l'organisation des laboratoires) et au volume des examens que les laboratoires ont à traiter. Le second test, effectué chez les apparentées après identification de la mutation, est plus simple et immédiat, car ciblé sur l'altération identifiée. Le résultat est obtenu en quelques semaines, voire quelques jours. Si l'altération identifiée chez le parent porteur n'est pas détectée, ceci élimine un diagnostic de prédisposition génétique, sous réserve qu'il n'y ait pas d'antécédent tumoral évocateur d'une prédisposition dans l'autre branche parentale. Enfin, il faut rappeler qu'il est de bonne pratique de confirmer l'identification d'une mutation chez un cas index ou tout résultat chez un apparenté sur un second prélèvement indépendant.

Contribution des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* à la prédisposition au cancer du sein

L'estimation de la contribution des gènes *BRCA1* et *BRCA2* à la prédisposition au cancer du sein a été réalisée par des analyses de liaison génétique menées dans plus de deux cents familles réunies par le BCLC et sélectionnées car présentant au moins quatre cas de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 60 ans et donc très évocatrices d'une prédisposition génétique sous-jacente [10]. Le tableau 2 montre ces estimations en fonction de l'histoire familiale : cancer du sein seul, cancers du sein et de l'ovaire, cancers du sein comptant au moins un cas masculin. Il faut retenir que *BRCA1* ou *BRCA2* sont impliqués dans 95 % des familles « sein-ovaire » du BCLC alors qu'ils ne le sont que dans 65 % des familles « sein seul » du BCLC. On s'attend donc à l'existence d'autres facteurs génétiques de prédisposition au cancer du sein. Malgré plusieurs études de liaison génétique réalisées à partir de grandes familles liées ni à *BRCA1*, ni à *BRCA2*, aucun autre gène n'a pu être localisé et *a fortiori* identifié. Il est probable que ces dernières correspondent à des situations complexes : présence de plusieurs phénocopies (femmes atteintes de cancer du sein dans une famille *BRCA1* ou *BRCA2* mais non porteuses de l'altération génétique), existence de deux mutations ségrégeant de façon indépendante dans la même branche familiale, etc.

Tableau 2. — Contribution des altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* d'après les études de liaison génétique réalisées sur plus de 200 familles [10].

Familles ayant au moins 4 cas de cancer du sein avant l'âge de 60 ans	***BRCA1***	***BRCA2***	**Autres gènes : *BRCAX ?***
Toutes les familles	52 % (42-63)	35 % (24-46)	13 % (3-25)
Familles sein seul	28 % (13-45)	37 % (20-56)	35 % (14-57)
Familles sein-ovaire	80 % (66-92)	15 % (5-28)	5 % (0-17)
Familles avec cas masculins	19 % (1-47)	77 % (43-97)	4 % (0-42)

() intervalle de confiance à 95 %.

La prévalence des sujets porteurs d'une mutation délétère de *BRCA1* ou *BRCA2* dans la population générale a été estimée grâce à l'étude de population « Anglian Breast Cancer ou ABC study » [12, 13]. Il s'agit d'une étude basée sur la recherche systématique de mutation *BRCA1/2* dans une série rétrospective de cas de cancer du sein consécutifs entre 1991 et 1996 dont le diagnostic a été porté avant l'âge de 55 ans. La reconstitution systématique de l'histoire familiale au premier degré de chaque cas et la prise en compte d'une sensibilité de détection de mutation de 80 % a permis d'estimer la prévalence des mutations *BRCA1* et *BRCA2* dans la population générale. La prévalence des mutations *BRCA1* est estimée à 0,102 % (IC 95 % : 0,042 %-0,250 %), soit 1/980 (IC 95 % : 1/2381-1/400) ; celle de *BRCA2* à 0,136 %

(IC 95 % : 0,066 %-0,282 %), soit 1/735 (IC 95 % : 1/1515-1/354). Ainsi, une personne sur 420 serait porteuse d'une altération d'un gène *BRCA1 ou BRCA2*.

Cette même étude a permis d'estimer la prévalence des mutations chez les femmes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire en fonction de l'âge au diagnostic (Tableau 3). Ainsi, 2,6 % des femmes atteintes de cancer du sein avant 50 ans et 1,9 % de celles atteintes avant 70 ans seraient porteuses d'une altération d'un gène *BRCA1/2*.

Tableau 3. — Prévalence des femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* en fonction de l'âge au diagnostic selon l'ABC study [13].

	Cancer du sein			**Cancer de l'ovaire**	
	< 40 ans	**< 50 ans**	**< 70 ans**	**< 50 ans**	**< 70 ans**
BRCA1	2,4 %	1,2 %	0,23 %	5,16 %	1,95 %
BRCA2	2,3 %	1,4 %	1,67 %	0,27 %	1,12 %

Le taux de détection des mutations *BRCA1/2* parmi les femmes ayant une histoire personnelle et/ou familiale constituant une indication de test génétique est de 14 % selon le rapport d'activité 2006 de l'INCa (synthèse de l'activité des quinze laboratoires français réalisant ces analyses (https://www.e-cancer.fr)). Ce faible taux souligne, comme mentionné dès l'introduction, que les altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont loin d'être impliquées dans toutes les formes familiales de cancer du sein.

Risques tumoraux et mutations *BRCA1* et *BRCA2*

À la suite à l'identification des gènes *BRCA1/2*, les risques tumoraux associés aux mutations de ces gènes ont été ré-estimés à partir des familles du BCLC (Tableau 1). Les critères d'inclusion des familles ont été pris en compte, limitant ainsi en principe les biais de recensement et donc la surestimation des risques. Les premières estimations du risque cumulé de cancer du sein associé à une mutation des gènes *BRCA1/2* étaient très élevées, de plus de 80 % à l'âge de 70 ans. Puis ce risque a été secondairement ré-estimé à partir d'études dites « de population », c'est-à-dire sans *a priori* sur l'histoire familiale. Les estimations de ce risque se sont avérées plus faibles. Une méta-analyse des vingt-deux études de ce type a estimé des valeurs de risque proches de celles données par l'analyse de ségrégation de la CASH-study, tout du moins le risque associé aux mutations *BRCA1* (Tableau 1) [14]. Les différences d'estimation des risques entre les études de familles et les études de population peuvent refléter l'effet de facteurs modificateurs sur les risques tumoraux de ces gènes (voir § suivant).

Les mêmes études ont été réalisées pour estimer le risque de cancer de l'ovaire et sont résumées dans le tableau 4 [14]. Le risque de développer un cancer de l'ovaire associé aux mutations *BRCA1* est plus élevé et à un âge plus précoce que celui associé aux mutations *BRCA2*. Le tableau 5 montre l'estimation de l'incidence annuelle par tranche d'âge de cancer du sein et de l'ovaire en fonction de la présence d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* [14]. Ces estimations sont très précieuses pour la prise en charge d'une femme prédisposée, et plus particulièrement pour la guider dans sa décision de chirurgie prophylactique. Enfin, il faut rappeler que le risque annuel d'atteinte du sein controlatéral est majeur. Il est de l'ordre de 3 à 6 % en cas de mutation *BRCA1* et de 2 à 4 % en cas de mutation *BRCA2*[15].

Tableau 4. — Risques de cancer de l'ovaire estimés dans différentes études.

	BRCA1 **[54]**	***BRCA2*** **[10]**	***BRCA1*** **Méta-analyse des études de population [14]**	***BRCA2*** **Méta-analyse des études de population [14]**
Risque cumulé à 50 ans	29 % (16-40)	0,4 % (0-1)	13 % (8-18)	1 % (0-3)
Risque cumulé à 70 ans	44 % (28-56)	27 % (0-47)	39 % (22-51)	11 % (4-18)

() intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 5. — Incidence annuelle de cancer du sein ou de l'ovaire en fonction de la présence d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* selon la méta-analyse de 22 études de population d'Antoniou [14].

	T sein, BRCA1	T sein, BRCA2	T ovaire, BRCA1	T ovaire, BRC2
20-24 ans	0,02 %	0,02 %	0,001 %	0,001 %
25-29 ans	0,11 %	0,12 %	0,002 %	0,002 %
30-34 ans	0,74 %	0,36 %	0,18 %	0,004 %
35-39 ans	1,59 %	0,78 %	0,28 %	0,01 %
40-44 ans	2,92 %	0,91 %	0,87 %	0,08 %
45-49 ans	4,28 %	1,34 %	1,49 %	0,14 %
50-54 ans	2,65 %	1,76 %	0,96 %	0,60 %
55-59 ans	3,01 %	2,00 %	1,19 %	0,75 %
60-64 ans	2,70 %	2,17 %	2,26 %	0,38 %
65-69 ans	2,96 %	2,38 %	2,49 %	0,42 %

Le risque de cancer du sein chez l'homme est également augmenté en cas de mutation *BRCA1* mais surtout en cas de mutation *BRCA2* : les risques cumulés à 70 ans sont respectivement de 1,2 % et 6,8 % [16] comparé à 0,05 % dans la population générale.

Une influence de la nature et de la position de la mutation sur les risques tumoraux a été recherchée tant pour *BRCA1* que pour *BRCA2*. Le risque de cancer de l'ovaire est multiplié par deux pour les mutations du gène *BRCA2* localisées dans une région appelée Ovarian Cancer Cluster Region (OCCR) et située dans la partie centrale du gène comparé à celui d'une mutation située en dehors de cette région [17]. Cette information n'est pas prise en compte dans la prise en charge des patientes dans la recommandation d'annexectomie prophylactique [18].

Les études des familles du BCLC ont été également utilisées pour étudier les risques associés à d'autres localisations de cancers. Le taux de cancers chez les apparentés de sujets porteurs d'une mutation *BRCA1/2* a été comparé à celui de la population générale. Une augmentation du risque de cancer du pancréas a été trouvée associé à une mutation *BRCA2* : le risque cumulé à 70 ans est de 2,1 % chez les hommes et de 1,5 % chez les femmes [19]. Une augmentation a été également trouvée associée à une mutation *BRCA1* avec un risque cumulé à 70 ans de 1,2 % chez les hommes [20]. Ainsi, le risque est multiplié par un facteur compris entre 2 et 3,5 chez les hommes par rapport à celui de la population générale. Une augmentation du risque de cancer de la prostate et de mélanome a été trouvée associé au gène *BRCA2* (risque relatif de 4,7 et 2,6 respectivement), et enfin une augmentation du risque de cancer du col utérin associé à une mutation *BRCA1* (risque relatif de 3,7) [19, 20]. Il est possible que ces valeurs soient surestimées. Les résultats des études prospectives seront précieux.

Facteurs modificateurs du risque de cancer du sein lié aux mutations *BRCA1* et *BRCA2*

Le risque de cancer du sein de femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* et nées après 1940 est multiplié par 2,5 par rapport à celui des femmes nées avant 1940. Cet effet cohorte suggère l'effet de facteurs environnementaux et/ou liés au mode de vie (nombre de grossesses, âge moyen à la première grossesse, ...) sur les risques associés aux mutations. Par ailleurs, les risques de cancer du sein ou de l'ovaire trouvés plus élevées dans les études portant sur des cas familiaux comparé à ceux trouvés dans la population dite générale (cf § précédent) suggèrent l'existence de facteurs génétiques modificateurs [21, 22]. Les études de recherche de ces facteurs modificateurs nécessitant de grands effectifs pour être suffisamment puissantes ont conduit à la mise en place de consortia internationaux : IBCCS [1] pour les facteurs

1. IBCCS : International BRCA1/2 Carrier Cohort Study ; CIMBA: Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 ; GENEPSO : GENE Predisposition Sein Ovaire ; GEMO : GEne MOdifyer.

non génétiques et CIMBA pour les facteurs génétiques, consortia auxquels participe très activement le Groupe Génétique et Cancer (GGC) à travers les cohortes GENEPSO et GEMO.

Facteurs non génétiques

L'annexectomie est associée à une diminution très importante du risque de cancer du sein [23, 24]. Une diminution de 50 % du risque de cancer du sein est observée lorsque l'annexectomie est réalisée avant la ménopause. Le bénéfice de l'annexectomie pourrait persister même en cas d'un traitement hormonal substitutif [25]. La parité, et plus précisément un nombre de grossesses menées à terme supérieur à trois, est un facteur protecteur du risque de cancer du sein chez les femmes *BRCA1/2*. Cet effet protecteur est surtout observé pour le risque de cancer du sein après l'âge de 40 ans [26]. Une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant eu une irradiation thoracique dans le cadre d'examens d'imagerie (radio de thorax, scopie, scanner et en dehors des mammographies) a été rapportée. Le risque relatif de cancer du sein est de l'ordre de 2,6 chez des femmes exposées avant l'âge de 20 ans [27]. La contraception orale pourrait augmenter le risque de cancer du sein dans un contexte *BRCA1/2* [28]. Des études complémentaires restent cependant nécessaires pour préciser la valeur de l'augmentation du risque et rechercher des interactions génome-environnement [29]. Enfin, aucun effet lié : — à la précocité des ménarches (âge inférieur à 12 ans), — au nombre de fausses couches spontanées ou provoquées et — à la durée de l'allaitement, n'a été observé jusqu'à maintenant [24, 26].

Facteurs génétiques

Le consortium CIMBA s'attache depuis 2006 à identifier des facteurs génétiques modificateurs du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* [30]. La recherche de facteurs génétiques modificateurs du risque de cancer de l'ovaire sera mise en œuvre lorsque la collection d'un nombre suffisant de cas sera obtenue. Des travaux récents ont montré qu'un variant intronique à l'état homozygote de RAD51 (+135C) augmente d'un facteur 3 le risque de cancer du sein des femmes porteuses d'une mutation *BRCA2*. Ce variant est d'autant plus intéressant qu'il a été montré *in vitro* qu'il était associé à une quantité de protéine RAD51 synthétisée plus faible que la forme sauvage. Moins de 0,5 % des femmes mutées *BRCA2* sont porteuses de ce variant à l'état homozygote[31].

De façon très intéressante, il a été montré récemment que des variants fréquents dans la population générale et associés à une augmentation très modérée du risque de cancer du sein, de l'ordre d'un facteur 1,2 à 1,4 avaient un effet multiplicatif sur le risque de cancer du sein dans un contexte *BRCA2*. Ainsi, le risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation *BRCA2* peut varier de 40 à 70 % à l'âge de 70 ans en fonction de la combinaison des génotypes des variants FGFR2 rs2981582 et TNRC9 rs3803662 [32].

Si confirmée et sous réserve de l'identification de tous les facteurs modificateurs rendant compte de la variabilité, leur combinaison devrait permettre une meilleure estimation des risques individuels. Leur prise en compte pourrait être alors intégrée à la pratique médicale.

GÈNES ASSOCIÉS À UN SYNDROME PARTICULIER

Le syndrome de Li et Fraumeni

Le syndrome de Li et Fraumeni est défini historiquement par une histoire familiale qui réunit un cas index atteint d'un sarcome avant l'âge de 46 ans et au moins deux apparentés liés au premier ou second degré et appartenant à la même branche parentale, atteints de cancers avant l'âge de 46 ans ou dont l'un est atteint d'un sarcome quel que soit l'âge au diagnostic. Les tumeurs du « spectre » de syndrome de Li et Fraumeni sont des tumeurs cérébrales (glioblastomes), des cancers du sein, des cortico-surrénalocarcinomes et des hémopathies. Ces tumeurs, souvent multiples, sont d'apparition précoce et surviennent, dans près de 20 % des cas, avant l'âge de 15 ans [33]. Des mutations constitutionnelles hétérozygotes du gène *TP53*, gène clé du cycle cellulaire et de l'orientation vers l'apoptose, ont été identifiées dans environ 50 % des familles correspondant à la définition historique du syndrome. Ce syndrome de prédisposition, transmis selon un mode dominant est associé à un risque de cancer du sein de l'ordre de 40 % à 45 ans, avec une augmentation de ce risque dès l'âge de 20 ans. Moins de 1 % des cas de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 40 ans sont liés à une mutation *TP53*. Compte tenu que le gène *TP53* a été retrouvé que dans 50 % des familles, d'autres gènes sont très probablement à l'origine de ce syndrome. Des mutations du gène *CHEK2*, impliqués dans le cycle cellulaire, ont été impliquées [34] mais son rôle n'a pas été confirmé [35].

La recherche de mutation *TP53* chez une femme ayant été atteinte de cancer du sein avant l'âge de 36 ans et dont l'étude *BRCA1/2* est négative peut être aujourd'hui proposée. Cependant, la multiplicité et la diversité des lésions tumorales rendent la prise en charge des sujets porteurs d'une altération de *TP53* limitée. Dans cette situation, plus que dans tout autre, la proposition par un médecin et la décision par la personne à risque d'un test doivent donc être mûrement réfléchies [36]. Les enjeux d'un tel test sont la mise en œuvre d'une surveillance mammaire par IRM très précocement et la possibilité pour un couple d'avoir accès à un diagnostic prénatal, voire un diagnostic pré-implantatoire.

La maladie de Cowden ou maladie des hamartomes multiples

La maladie de Cowden est une pathologie très rare touchant de l'ordre d'une personne sur cent mille. Moins de un pour mille des cas de cancer du sein est lié à cette pathologie. Ce syndrome est caractérisé par la présence de lésions hamarto-

mateuses cutanées (tricholemmomas), de la cavité buccale, de la thyroïde et du tractus digestif. Les hamartomes correspondent au développement architectural anormal d'un tissu donné. La présence de polypes hamartomateux du côlon est un excellent élément du diagnostic. Il existe chez 50 % des femmes atteintes de la maladie de Cowden une mastopathie sévère souvent associée à une hypertrophie mammaire. Plus de la moitié de ces lésions sont associées à un carcinome mammaire. Le gène responsable, *PTEN*, a été identifié. Il code pour une protéine impliquée dans le contrôle négatif du signal mitotique (voie AKT) et dans la cohésion intracellulaire. Le mode de transmission de la maladie de Cowden est, comme pour les situations précédentes, autosomique dominant [37]. Et de la même façon, il existe une grande diversité de mutations rendant l'analyse du gène difficile. La prise en charge du risque de cancer du sein est difficile du fait de l'importance de la mastopathie qui peut conduire à l'indication d'une mastectomie prophylactique.

Le syndrome de Peutz-Jeghers ou lentiginose péri-orificielle

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une pathologie très rare touchant une personne sur cent mille environ et appartenant, comme la maladie de Cowden, au groupe des polyposes digestives hamartomateuses. Elle est caractérisée par la présence de tâches pigmentées de 1 à 5 mm localisées préférentiellement au niveau des muqueuses labiales, buccales, vulvaires et anales (lentiginose péri-orificielle), mais également au niveau de l'extrémité des doigts et des genoux. Ces tâches ont tendance à s'atténuer avec l'âge. Les polypes du tractus digestif siègent le plus souvent au niveau de l'intestin grêle, plus rarement au niveau du duodénum, de l'estomac et/ou du côlon/rectum. L'étude histologique permet de conclure à leur nature hamartomateuse et d'identifier des caractéristiques propres permettant de les distinguer des autres types de polypes hamartomateux comme les polypes juvéniles. Lorsqu'ils sont nombreux et/ou volumineux, ces polypes peuvent être à l'origine de syndromes occlusifs à répétition (par obstruction ou intussusception), d'une diarrhée chronique et d'hémorragies digestives extériorisées ou, plus souvent, microscopiques et distillantes[38]. Ce syndrome, transmis selon le mode autosomique dominant, est associé à une augmentation importante du risque de différents types tumoraux, en particulier de tumeurs malignes du tube digestif et de tumeurs pancréatiques et gynéco-mammaires, impliquant la mise en place d'une stratégie de dépistage systématique [38]. Dans un travail antérieur, les auteurs ont estimé les risques tumoraux au moyen d'une méta-analyse portant sur deux cent-dix individus atteints. L'incidence annuelle du cancer du sein était estimée à 0,44 % et le risque cumulé à 64 ans à 54 % [39]. Un gène a été identifié, *STK11*, gène codant pour une kinase dont les protéines cibles ne sont pas encore connues. Les mutations de *STK11* rendent compte de seulement 50 % des cas de Peutz-Jeghers, indiquant l'existence d'une hétérogénéité génétique [40].

Forme héréditaire de cancers gastriques à cellules isolées et mutation constitutionnelle du gène *CDH1*

Les mutations constitutionnelles à l'état hétérozygote du gène *CDH1* qui code pour une protéine d'adhésion intercellulaire, la E-cadhérine, sont associées à un risque élevé d'adénocarcinome gastrique à cellules isolées.

La prévalence de ces mutations dans la population générale est évaluée entre 1/10 000 et 1/20 000. Le risque cumulé de cancer gastrique est évalué à 4 % à 30 ans et de l'ordre de 70 % à l'âge de 70 ans [41]. Il pourrait être plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Ces cancers, au pronostic extrêmement péjoratif, ne sont pas détectables précocement par l'exploration endoscopique, de telle sorte que la gastrectomie totale prophylactique doit être systématiquement envisagée dès l'âge de 20 ans [42]. Les femmes atteintes sont également à risque augmenté de carcinomes mammaires lobulaires infiltrants, tumeurs associées à une perte d'expression de la E-cadhérine. Le risque cumulé de cancer du sein a été évalué à 39 % (12 %-84 %) à l'âge de 80 ans [41]. Cette augmentation du risque, bien que l'estimation soit imprécise, justifie la mise en place d'une surveillance mammaire étroite, clinique et radiologique, dont certains proposent de « calquer » les modalités sur celles proposées aux femmes porteuses d'une mutation du gène *BRCA1/2*. L'IRM mammaire pourrait être particulièrement précieuse dans ce contexte en raison de la moindre performance de la mammographie pour le dépistage des carcinomes lobulaires infiltrants. Masciari *et al*. ont étudié le gène *CDH1* chez vingt-trois femmes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant ou mixte (composantes lobulaires et canalaires) diagnostiqué avant l'âge de 45 ans et/ou ayant au moins une apparentée au premier degré atteinte [43]. Dans tous les cas, la recherche de mutation des gènes *BRCA1/2* était négative et il n'existait pas d'antécédent familial de cancer gastrique. Une mutation tronquante de *CDH1* a été identifiée chez une femme de cette série atteinte à l'âge de 42 ans et dont la mère avait également été atteinte d'un carcinome mammaire lobulaire infiltrant au très jeune âge de 28 ans.

MUTATIONS RARES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN MODÉRÉ

Mutations à l'état hétérozygote du gène *ATM*, gène de l'ataxie-télangiectasie

L'ataxie-télangiectasie (A-T) est une pathologie héréditaire, transmise selon le mode autosomique récessif, qui associe dégénérescence cérébelleuse, déficit immunitaire, hypersensibilité aux radiations ionisantes et prédisposition aux tumeurs malignes en particulier hématologiques, apparaissant souvent dès l'enfance. Le gène principalement responsable, *ATM*, code pour une protéine kinase, impliquée dans la détection des cassures double-brin de l'ADN, dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la mobilisation de protéines de réparation. Un second gène, *MRE11*, a été identifié ; ses altérations sont à l'origine de moins de 5 % des cas d'A-T [44]. L'expression de la

maladie est atténuée et le risque de cancer n'a pas encore été évalué. Comme *ATM*, *MRE11* est impliqué dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN et plus précisément dans la détection de ces cassures. Les parents des enfants atteints d'une forme classique d'A-T, hétérozygotes *ATM* obligatoires, présentent une radiosensibilité *in vitro* sus-normale et ont un risque de cancers plus important que celui de la population générale. Les femmes ont en particulier, selon les études les plus récentes, un risque de cancer du sein multiplié par trois [45]. Alors que la maladie est rare dans la population (de l'ordre d'un enfant sur cent mille), la fréquence des hétérozygotes est relativement élevée et est de l'ordre de un sur deux cents. En retenant un risque relatif de cancer du sein de trois, environ 2 % des cas de cancers du sein pourraient être liés à une mutation du gène *ATM* à l'état hétérozygote. Ces estimations ont été retrouvées par une étude cas-témoin portant sur 443 cas familiaux de cancers du sein et 521 témoins. Le risque relatif de cancer du sein chez les hétérozygotes A-T a été estimé à 2,37 (95 % IC = 1,51-3,78) [46]. Aujourd'hui, l'étude du gène *ATM* n'est réalisée que dans un cadre de recherche. Une étude de cohorte prospective d'apparentées d'enfants atteints d'A-T a été mise en place au niveau français en 2002. Une surveillance mammographique biennale à partir de l'âge de 40 ans est proposée (N Andrieu et D Stoppa-Lyonnet). Il est intéressant de noter que les résultats des études épidémiologiques ont été renforcés par ceux des études biologiques qui ont montré que BRCA1 était une cible de phosphorylation d'ATM [47].

Mutations à l'état hétérozygote des gènes *BRIP1* et *PALB2*, gènes de la maladie de Fanconi

La constatation de caractéristiques cytogénétiques communes entre d'une part des carcinomes mammaires *BRCA2*-/- et des cellules embryonnaires de souris invalidées pour *BRCA2* a conduit Alan d'Andrea à faire l'hypothèse que *BRCA2* était l'un des treize gènes attendus de la maladie de Fanconi, pathologie rare touchant de l'ordre d'un enfant sur cent mille et transmise selon le mode récessif. Il a effectivement été montré que des mutations bialléliques de *BRCA2* étaient responsables d'une maladie de Fanconi et que *BRCA2* correspondait au gène du groupe de complémentation FANCD1 [48]. Les autres gènes de la maladie de Fanconi devenaient dès lors des gènes candidats de prédisposition au cancer du sein. Une série d'études cas-témoin conduites par l'équipe de Mike Stratton dans des formes familiales de cancer du sein a examiné la fréquence des mutations de ces gènes et a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein associée aux mutations des gènes *BRIP1* (FANCJ) et *PALB2 (*FANCN*)*. Il est à noter de plus que les protéines codées par ces gènes sont des partenaires d'interaction de BRCA1 (BRIP1) ou de BRCA2 (PALB2). Les mutations *BRIP1* sont associées à un risque relatif modéré de cancer du sein, de 2 (95 %IC: 1,2-3,2) et concernent environ 0,2 % des femmes atteintes de cancer du sein (95 %IC : 0,04-0,44) [49]. Les mutations *PALB2* sont associées à un risque relatif modéré de cancer du sein de 2,3 (95 %IC: 1,4-3,9) et concernent 0,23 % (95 %IC : 0,07-0,52) des femmes atteintes de cancer du sein.

Gène *CHEK2*

Le gène *CHEK2* (Cell Cycle Checkpoint Kinase 2) code pour une sérine thréonine kinase impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire, en particulier lors de la réparation des lésions de l'ADN. Elle est activée par la protéine ATM en réponse aux cassures double brin de l'ADN et interfère, entre autre, avec BRCA1. Initialement évoqué dans le syndrome de Li et Fraumeni, certaines mutations *CHEK2*, et en particulier la mutation 1100delC, ont fait l'objet de très nombreuses études de type cas-témoin. En effet, il s'agit d'une mutation relativement fréquente, la fréquence des sujets porteurs à l'état hétérozygote étant de l'ordre de 1 % dans les pays d'Europe du Nord. Dans une méta-analyse récente sur seize études rassemblant au total 26 488 cas et 27 402 témoins, le risque relatif de cancer du sein associé à la présence de cette mutation a été trouvé de 4,8 (IC95 % : 3,3-7,2) dans le sous-groupe des formes familiales non liées à *BRCA1*/2, correspondant à un risque de cancer du sein à 70 ans de 37 % (IC95 % : 26 %-56 %) [50]. En l'absence d'antécédents familiaux, le risque relatif est estimé à 2,7 (IC95 % : 2,1-3,4). Ceci indique que d'autres facteurs, possiblement génétiques ou en tout cas corrélés dans les familles, augmentent le risque tumoral. Comme pour les autres gènes dont les mutations sont associées à un risque faible, il n'y a pas aujourd'hui d'indication pour tester cette mutation.

PRÉDISPOSITIONS MULTIFACTORIELLES AUX CANCERS DU SEIN

Les études d'association de type cas-témoin comparant la prévalence de différents variants fréquents, ou polymorphismes [2], dans la population générale et dans une population de femmes atteintes de cancer du sein sont très nombreuses et anciennes. Les résultats de ces études sont souvent non significatifs et parfois discordants du fait de la petite taille des études. Alison Dunning a fait cependant en 1999, une revue exhaustive de ces études accompagnée d'une méta-analyse lorsque plusieurs études avaient testé le même allèle pour un gène donné [51]. Les principaux résultats de ce travail sont les suivants. L'allèle Val105 du gène *GSTP1* [3] confère un risque relatif de 1,60 par rapport à celui des non porteurs (p = 0,02) ; l'allèle Pro72 du gène *TP53* confère un risque relatif de 1,27 (p = 0,03) [4]. Enfin, une délétion homozygote du gène *GSTM1* confère un risque relatif de 1,33 chez les femmes après la ménopause (p = 0,04).

2. Un polymorphisme est un allèle dont la fréquence dans la population générale est d'au moins 1 %. Il s'agit d'une définition de génétique des populations. Il n'y a aucune hypothèse faite sur une possible modification fonctionnelle associée à ce polymorphisme. La fréquence de l'allèle « rare » des SNPs testés aujourd'hui est comprise entre 5 et 50 %.

3. GST : Glutathion S transférases, enzymes impliqués dans la détoxication de certains mutagènes

4. Il s'agit ici d'un variant fréquent de *TP53* qui n'inactive pas totalement la protéine p53 correspondante et non d'une mutation inactivatrice à l'origine du syndrome de Li et Fraumeni.

Les études d'association sont en train de connaître un profond bouleversement en raison à la fois de l'identification de nouveaux marqueurs polymorphes répartis sur l'ensemble du génome (carte HapMap) : les SNP (Single Nucleotide Polymorphism) et de l'utilisation de la technologie des puces qui permettent de tester plusieurs centaines de milliers de SNPs. Ces études permettent d'explorer l'ensemble du génome sans sélection *a priori* de gènes ou régions candidates. Ces études, pour être suffisamment puissantes, nécessitent des effectifs très importants. Présentons pour exemple, l'étude internationale de l'équipe de Douglas Easton et Bruce Ponder [52]. Elle a été conduite en trois étapes. La première étape a consisté à génotyper 266 722 SNPs chez 408 femmes atteintes de cancer du sein et ayant une histoire familiale de cancer du sein et quatre-cents témoins. 12 711 SNPs, soit 5 % des SNP testés, ont été sélectionnés à l'issue de cette première analyse en raison d'une prévalence significativement différente dans le groupe des cas. Une analyse de ces 12711 SNPs a été faite chez 3 990 nouveaux cas et 3 916 témoins et a permis de retenir les 31 SNPs les plus significatifs. Ces 31 SNPs ont été à nouveau étudiés chez 21 860 cas de cancer du sein et 22 578 témoins. Sept de ces 31 SNPs, ou plutôt, l'un des deux allèles de ces SNPs ont été trouvé associés à un risque augmenté — ou diminué — de cancer du sein. Les risques relatifs sont très faibles, de 1,06 à 1,3 à l'état hétérozygote et de 1,10 à 1,23 à l'état homozygote. Ces SNPs sont localisés dans des gènes ou dans des régions intergéniques ; aucun n'est dans une partie codante. Ces SNPs peuvent être directement impliqués dans le risque tumoral avec un effet sur l'expression des gènes dans lesquels ils sont situés : *FGFR2* (fibroblast growth facor 2), *TNRC9* ou *TOX3* (facteur de transcription ?), *MAP3K1* (Mitogen activated protein kinase kinase kinase 1), *LSP1* (lymphocyte-specific protein codant pour une protéine d'interaction de l'actine F). Ils peuvent également être en déséquilibre de liaison avec un autre variant directement causal et encore non identifié.

Parce qu'ils influencent peu le risque de cancer du sein dans la population générale, ces résultats ne sont pas pris en compte dans la pratique clinique aujourd'hui. Il faut noter cependant que certaines sociétés de biotechnologie (23andMe, deCODEme,...) n'ont pas hésité à proposer la recherche de ces SNPs ou d'autres variants plus rares (mutation 1100delC du gène *CHK2*) sur leur site, confondant validation scientifique et pertinence clinique. Ce sont des dérives qu'il importe de dénoncer, car elles mettent en danger les personnes qui réaliseraient ces tests, entraînant anxiété injustifiée ou réassurance fallacieuse. Elles discréditent par ailleurs les recherches. On peut s'attendre à l'identification d'autres SNPs. Dans l'étude d'Easton, de nombreux variants potentiellement intéressants ont été identifiés parmi les 12 711 SNPs identifiés lors de la première étape. Les premières études combinant ces variants, recherchant un effet multiplicatif entre eux et probablement agissant en interaction avec des facteurs non génétiques ont mis en évidence que les allèles rares des SNPs cités plus haut modifiaient le risque tumoral des femmes porteuses d'une mutation *BRCA2 [32]*. Des études [53] reposant sur de grands effectifs sont en cours pour examiner l'effet conjoint de ces facteurs, ainsi que leurs éventuelles interactions avec des facteurs de l'environnement ou de style de vie (prise de

contraceptifs oraux, de THS, ...). Citons, en particulier, l'étude GENESIS (GENE SISter) coordonnée par le Groupe Génétique et Cancer et reposant sur l'inclusion de mille paires de sœurs ayant été atteintes de cancer du sein et la constitution d'un groupe témoin de proches apparentées et non apparentées. Les antécédents gynécologiques et obstétricaux, l'exposition aux rayonnements d'origine médicale, la densité mammaire, le mode de vie (exposition au tabac et à l'alcool) seront colligés. Il n'y a plus aujourd'hui d'un côté les études génétiques et de l'autre les études épidémiologiques mais une véritable « intégration » des deux disciplines.

CONCLUSION

Le paysage de la " génétique " des cancers du sein s'est singulièrement compliqué au cours de ces dernières années. Après l'identification des premiers gènes de prédisposition obéissant à un modèle mendélien avec une pénétrance élevée et représentés principalement par les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, le champ du multifactoriel s'est ouvert, avec l'identification de gènes impliqués *via* des mutations rares (*ATM, BRIP1, PALB2*) ou l'identification de variants fréquents localisés dans la région non codante de certains gènes, voire des régions intergéniques et dont l'implication directe dans la prédisposition n'est pas établie. Les applications médicales de tests ciblés sur ces variants ne sont pas encore établies. Elles seront probablement limitées aux situations où des risques individuels relativement élevés et conduisant à une prise en charge spécifique, seront identifiés. La prédiction d'un risque élevé sera issue de la combinaison de plusieurs de ces facteurs, qu'ils soient génétiques ou non génétiques. Paradoxalement, les premières applications pourraient concerner les femmes déjà porteuses d'une altération du gène *BRCA2*.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Claus E.B., Risch N., Thompson W.D. — Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am. J. Hum. Genet*., 1991, *48(2)*, 232-42.

[2] Hall J.M., Lee M.K., Newman B., Morrow J.E., Anderson L.A., Huey B. *et al*. — Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, 1990, *250(4988)*, 1684-9.

[3] Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S. *et al*. — A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science,* 1994, *266(5182)*, 66-71.

[4] Narod S.A., Feunteun J., Lynch H.T., Watson P., Conway T., Lynch J. *et al*. — Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet,* 1991, *338(8759)*, 82-3.

[5] Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J. *et al*. — Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 1995, *378(6559)*, 789-92.

[6] Smith S.A., Easton D.F., Evans D.G., Ponder B.A. — Allele losses in the region 17q12-21 in familial breast and ovarian cancer involve the wild-type chromosome. *Nat. Genet.* 1992, *2(2)*, 128-31.

[7] Gudmundsdottir K., Ashworth A. — The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. Oncogene. 2006 Sep 25, 25(43), 5864-74.

[8] Monteiro A.N. — BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. Trends Genet. 2003 Jun, 19(6), 312-5.

[9] Goldgar D.E., Easton D.F., Deffenbaugh A.M., Monteiro A.N., Tavtigian S.V., Couch F.J. — Integrated evaluation of DNA sequence variants of unknown clinical significance: application to BRCA1 and BRCA2. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004, Oct., *75(4),* 535-44.

[10] Ford D., Easton D.F., Stratton M., Narod S., Goldgar D., Devilee P. *et al.* — Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, *62(3)*, 676-89.

[11] Casilli F., Tournier I., Sinilkova O.M., Coulet F., Soubrier F., Houdayer C. *et al.* — The contribution of germline rearrangements to the spectrum of BRCA2 mutations. J. Med. Genet., 2006 Sep., 43(9), e49.

[12] Antoniou A.C., Pharoah P.D., Mcmullan G., Day N.E., Ponder B.A., Easton D. — Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Genet. Epidemiol.*, 2001, *21(1)*, 1-18.

[13] Antoniou A.C., Pharoah P.D., Mcmullan G., Day N.E., Stratton M.R., Peto J. et *al.* — A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br. J. Cancer*, 2002, *86(1),* 76-83.

[14] Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. *et al.* — Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet*., 2003 May, *72(5)*, 1117-30.

[15] Metcalfe K., Lynch H.T., Ghadirian P., Tung N., Olivotto I., Warner E. *et al.* — Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol.*, 2004 Jun 15, *22(12)*, 2328-35.

[16] Tai YC., Domchek S., Parmigiani G., Chen S. — Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2007 Dec 5, *99(23),* 1811-4.

[17] Thompson D, Easton D. — Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am. J. Hum. Genet*., 2001, *68(2)*, 410-9.

[18] Eisinger F., Bressac B., Castaigne D., Cottu P.H., Lansac J., Lefranc J.P. *et al.* — Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004)]. *Bull. Cancer*, 2004 Mar., *91(3)*, 219-37.

[19] BCLC BCLC — Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst*., 1999, *91(15)*, 1310-6.

[20] Thompson D., Easton D.F. — Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst*., 2002 Sep 18, *94(18)*, 1358-65.

[21] King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. — Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 2003 Oct 24, *302(5645)*, 643-6.

[22] Simchoni S., Friedman E., Kaufman B., Gershoni-Baruch R., Orrurtreger A., Kedar-Barnes I. *et al.* — Familial clustering of site-specific cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations in the Ashkenazi Jewish population. *Proc. Natl. Acad. Sci*., U S A. 2006 Mar 7, *103(10)*, 3770-4.

[23] Rebbech T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L., Narod S.A., Van't veer L., Garber J.E. *et al.* — Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N. Engl. J. Med.*, 2002 May 23, *346(21)*, 1616-22.

[24] Chang-Claude J., Andrieu N., Rookus M., Brohet R., Antoniou A.C., Peock S. *et al.* — Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007 Apr., *16(4)*, 740-6.

[25] Rebbeck T.R., Levin A.M., Eisen A., Snyder C., Watson P., Cannon-Albright L. *et al.* — Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst*., 1999, *91(17)*, 1475-9.

[26] Andrieu N., Goldgar D.E., Easton D.F., Rookus M., Brohet R., Antoniou A.C. *et al.* — Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J. Natl. Cancer Inst*., 2006 Apr 19, *98(8)*, 535-44.

[27] Andrieu N., Easton D.F., Chang-Claude J., Rookus M.A., Brohet R., Cardis E. *et al.* — Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J. Clin. Oncol.,* 2006 Jul. 20, *24(21)*, 3361-6.

[28] Brohet R.M., Goldgar D.E., Easton D.F., Antoniou A.C., Andrieu N., Chang-Claude J. *et al*. — Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J. Clin. Oncol*., 2007 Sep 1, *25(25)*, 3831-6.

[29] Goldstein A.M., Dondon M.G., Andrieu N. — Unconditional analyses can increase efficiency in assessing gene-environment interaction of the case-combined-control design. *Int. J. Epidemiol*., 2006 Aug., *35(4)*, 1067-73.

[30] Chenevix-Trench G., Milne R.L., Antoniou A.C., Couch F.J., Easton D.F., Goldgar D.E. — An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA). *Breast Cancer Res*., 2007, *9(2)*, 104.

[31] Antoniou A.C., Sinilnikova O.M., Simard J., Leone M., Dumont M., Neuhausen S.L. *et al.* — RAD51 135G->C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. *Am. J. Hum. Genet.,* 2007 Dec., *81(6),* 1186-200.

[32] Antoniou A.C., Spurdle A.B., Sinilnikova O.M., Healey S., Pooley K.A., Schmutzler R.K. *et al*. — Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am. J. Hum. Genet.*, 2008 Apr., *82(4)*, 937-48.

[33] Chompret A., Brugières L., Ronsin M., Gardes M., Dessarps-Freichey F., Abel A. *et al.* — P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br. J. Cancer*, 2000, *82(12)*, 1932-7.

[34] Bell D.W., Varley J.M., Szydlo T.E., Kang D.H., Wahrer D.C., Shannon K.E. *et al.* — Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*, 1999, *286(5449)*, 2528-31.

[35] Bougeard G., Limacher J.M., Martin C., Charbonnier F., Killian A., Delattre O. *et al.* — Detection of 11 germline inactivating TP53 mutations and absence of TP63 and HCHK2 mutations in 17 French families with Li-Fraumeni or Li-Fraumeni-like syndrome. *J. Med. Genet.,* 2001 Apr., *38(4)*, 253-7.

[36] Frebourg T., Abel A., Bonaiti-Pellie C., Brugières L., Berthet P., Bressac-de Paillerets B. *et al.* — [Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management]. *Bull. Cancer*, 2001, *88(6)*, 581-7.

[37] Longy M. — [Cowden disease and the PTEN gene: a successfully clinical and biological combined approach]. *Bull. Cancer*, 2001, *88(12),* 1153-8.

[38] Giardiello F.M., Trimbath J.D. — Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*., 2006 Apr., 4(4), 408-15.

[39] Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C., Goodman S.N., Petersen G.M., Booker S.V. et *al.* — Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000, *119(6)*, 1447-53.

[40] Olschwang S., Boisson C., Thomas G. — Peutz-Jeghers families unlinked to STK11/LKB1 gene mutations are highly predisposed to primitive biliary adenocarcinoma. *J. Med. Genet.*, 2001 Jun, *38(6)*, 356-60.

[41] Pharoah P.D., Guilford P., Caldas C. — Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*, 2001 Dec., *121(6),* 1348-53.

[42] Blair V., Martin I., Shaw D., Winship I., Kerr D., Arnold J. *et al.* — Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2006, Mar. *4(3),* 262-75.

[43] Masciari S., Larsson N., Senz J., Boyd N., Kaurah P., KandelL M.J. *et al.* — Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J. Med. Genet.*, 2007 Nov., *44(11),* 726-31.

[44] Stewart G.S., Maser R.S., Stankovic T., Bressan D.A., Kaplan M.I., Jaspers N.G. *et al.* — The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell,* 1999, *99(6)*, 577-87.

[45] Geoffroy-Perez B., Janin N., Ossian K., Lauge A., Croquette M.F., Griscelli C. *et al.* — Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Int. J. Cancer*, 2001, *93(2)*, 288-93.

[46] Renwick A., Thompson D., Seal S., Kelly P., Chagtai T., Ahmed M. *et al.* — ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat. Genet*, 2006 Aug., *38(8)*, 873-5.

[47] Cortez D., Wang Y., Qin J., Elledge S.J. — Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science*, 1999, *286(5442),* 1162-6.

[48] Howlett N.G., Taniguchi T., Olson S., Cox B., Waisfisz Q., De Diesmulders C. *et al.* — Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science*. 2002 Jul. *26,* 297(5581), 606-9.

[49] Seal S., Thompson D., Renwick A., Elliott A., Kelly P., Barfoot R. *et al.* — Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat. Genet.*, 2006 Nov., *38(11)*, 1239-41.

[50] Weischer M., Bojosen S.E., Ellervik C., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. — CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J. Clin. Oncol*., 2008 Feb., 1, *26(4)*, 542-8.

[51] Dunning A.M., Healey C.S., Pharoah P.D., Teare M.D., Ponder B.A., Easton D.F. — A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1999, *8(10)*, 843-54.

[52] Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D., Thompson D., Ballinger D.G. *et al.* — Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature,* 2007 May 27.

[53] 7th Biennial meeting of the Leeds Castle Polyposis Group (LCPG) and the 9th annual meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Noordwijk, the Netherlands, 4-7 June 1997. Abstracts. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 1997, *12(6),* 344-66.

[54] Ford D., Easton D.F., Bishop D.T., Narod S.A., Goldgar D.E. — Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet*, 1994, *343(8899)*, 692-5.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2063-2085, séance du 8 décembre 2009

DISCUSSION

M. Roger HENRION

Les tests génétiques ont-ils une valeur prédictive sur l'apparition de récidives du cancer du sein ou des cancers d'ordre nature ?

Les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, dont les recherches constituent l'essentiel des tests génétiques de prédisposition aux cancers du sein, sont associées à un risque élevé d'un premier cancer du sein. À titre d'exemple, en cas de mutation *BRCA1*, le risque cumulé à l'âge de 70 ans est de l'ordre de 70 % quand il est de 9 % dans la population générale. Cependant, le risque d'atteinte controlatérale dans un contexte *BRCA1* par une tumeur indépendante est supérieur au risque d'une première atteinte. Le risque est de l'ordre de 3 à 4 % par an, soit très supérieur au risque de 0,7 % des femmes de la population générale ayant été atteintes d'un premier cancer. En revanche, les risques de récidive locale ou de maladie métastatique n'apparaissent pas différents de celui des femmes atteintes d'un cancer du sein dont les caractéristiques histologiques sont celles des cancers associés à une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*. On rappelle que les cancers du sein survenant dans un contexte *BRCA1* sont plus souvent très indifférenciés, n'expriment pas de récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone et ont un index de prolifération élevé. Au risque de cancer du sein est associé un risque de cancer de l'ovaire et de la trompe. Le risque cumulé à l'âge de 70 ans est de l'ordre de 40 % en cas de mutation *BRCA1* et de 20 % en cas de mutation *BRCA2*. Il existe également en cas de mutation *BRCA2*des risques modérés de cancer du pancréas, de l'estomac, de mélanome et chez les hommes de la prostate. L'estimation des risques n'est pas très précise. Il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus pour la prise en charge de ces risques, précisément du fait de l'imprécision des risques et des âges moyens au diagnostic.

M. Jacques ROUËSSE

N'y-a-t'il pas un risque d'une utilisation des données des SNPs par les assurances ?

Les applications cliniques des SPNs sont encore à mon sens très limitées, tout du moins dans le domaine des prédispositions aux cancers du sein. Il est clair cependant que certaines sociétés de biotechnologie proposent déjà des tests *via* internet sautant allègrement le pas entre validité scientifique de ces SNPs et leur absence de validité clinique. Pourquoi les assurances n'en feraient-elles effectivement pas autant ? Je propose de poser la question de façon plus générale : les assurances peuvent-elles utiliser les résultats des tests génétiques prédictifs et en particulier le résultat positif d'un test *BRCA1* ou *BRCA2* ? Notre système d'assurance de santé fondé sur la solidarité tant qu'il est en place protège toutes les personnes à risque et aujourd'hui conduit à la prise en charge des examens de suivi, en particulier l'IRM. C'est d'ailleurs l'une des propositions retenues dans le nouveau plan cancer. Concernant les assurances privées comme l'assurance-vie, les assurances nécessaires à l'obtention d'un prêt, de nombreuses dispositions protégeant l'assuré ou la personne désirant l'être sont inscrites dans le code civil, le code pénal et plus récemment dans le code de santé publique *via* la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades. En effet l'article L. 1141-1 indique que « Les entreprises et organismes qui proposent une garantie des risques d'invalidité ou de décès ne doivent pas tenir compte

des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demandant à bénéficier de cette garantie, même si ceux-ci leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord. En outre, ils ne peuvent poser aucune question relative aux tests génétiques et à leurs résultats, ni demander à une personne de se soumettre à des tests génétiques avant que ne soit conclu le contrat et pendant toute la durée de celui-ci. ». Ainsi, aujourd'hui, dans la loi française, les assureurs ne peuvent utiliser les résultats de tests génétiques ou inciter à leur réalisation. De quoi cependant l'avenir sera-t-il fait? Dans quel sens ira la législation européenne ? C'est à nos législateurs de défendre leur position, soutenus par les professionnels et la société *via* nos institutions, nos comités d'éthique et nos sociétés savantes.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2087-2092, séance du 8 décembre 2009

RAPPORT 09-17

Au nom de la Commission IX (Chirurgie-Anesthésiologie-Réanimation-urgences)

Prise en charge des urgences allergiques sévères

MOTS-CLÉS : ANAPHYLAXIE. ALLERGÈNES. TRAITEMENT D'URGENCE. PRISE EN CHARGE DU PATIENT. ÉPINÉPHRINE.

Emergency management of servere allergic reactions

KEY-WORDS (Index Medicus) : ANAPHYLAXIS. ALLERGENS. EMERGENCY TREATMENT. PATIENT CARE MANAGEMENT. EPINEPHRINE.

Alain LARCAN* et Anne MONERET-VAUTRIN**

RÉSUMÉ

L'augmentation de l'anaphylaxie sévère en population pédiatrique et la multiplicité des facteurs de risque d'aggravation chez l'adulte, motivent l'analyse de la prise en charge actuelle de l'anaphylaxie sévère, dominée par le choc anaphylactique et l'angiœdème pharyngo-laryngé. Les auteurs détaillent les nombreuses insuffisances et proposent dix recommandations : formation des personnels des urgences, nécessité de déplacement des personnels médicaux au domicile, utilisation d'adrénaline, temps suffisant de surveillance médiale, prescription de trousse d'urgence avec adrénaline auto-injectable, établissement de communications écrites entre les services d'urgence et les allergologues, déclaration des cas pour inscription dans un registre, sont préconisés ainsi que l'élaboration d'une structure de fonctionnement groupant médeicns des urgences, anesthésistes, réanimateurs, et allergologues.

SUMMARY

The increasing prevalence of severe anaphylaxis in children, and aggravating risk factors in adults, must be taken into account. Allergic emergencies generally feature cardiovascular collapse, laryngeal angioedema, or asthma. The authors underline numerous weaknesses and make ten recommendations, including training for emergency care staff, correct use of epinephrine, sufficiently lengthy medical

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : n.laine@chu-nancy.fr.
** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

monitoring, prescription of emergency kits with self-injectable epinephrine, and written information prepared by emergency departments for allergists. A register of severe cases should be created. A common structure linking emergency and intensive care specialists, anesthetists and allergologists is strongly recommended.

L'anaphylaxie sévère se définit par l'association de symptômes cardio-vasculaires, respiratoires, cutanés et digestifs, d'apparition immédiate après le contact avec l'allergène, menaçant potentiellement la vie [13-16]. Les quatre expressions cliniques en sont le choc anaphylactique caractérisé par la survenue d'un collapsus cardio-vasculaire associé à des manifestations cutanées, respiratoires et digestives, la réaction systémique sérieuse portant sur deux organes ou plus, l'angiœdème laryngé à risque de suffocation, le bronchospasme aigu. Dans plus du tiers des cas, le choc anaphylactique récidive dans les mois ou années suivantes [14].

L'anaphylaxie sévère connaît une inquiétante progression d'incidence depuis dix ans, touchant aussi bien les jeunes enfants que les adultes âgés [2, 3, 6, 11]. Parmi les étiologies principales (aliments, médicaments, venins d'hyménoptères), l'anaphylaxie alimentaire prédomine : un à trois sujets sur dix mille habitants. Elle est source de préoccupations particulières pour la vie scolaire et la fréquentation des cantines. La mortalité, estimée à 0 ,7 % en 2001, 1,3 % en 2004 est de 1,48 % dans la statistique cumulative — 2001-2007 — du Réseau Allergo-Vigilance [8]. L'impact économique est net puisque le coût de l'anaphylaxie sévère est évalué en France entre 1 895 et 5 610 euros par patient [4].

L'analyse des déclarations enregistrées par le Réseau Allergo-Vigilance, comprenant 414 allergologues, attire l'attention sur une série de constatations de plus en plus fréquentes, et indique une insuffisance de prise en charge, ce qui accroît la sévérité.

Le temps pré-hospitalier est dominé par la disparité des structures appelées, la méconnaissance fréquente des critères de gravité et du risque de la mise en orthostatisme en cas de collapsus [13]. L'utilisation d'adrénaline, tant en ce qui concerne ses indications que la voie d'administration préférable, est aléatoire. Lors de l'accueil en service d'Urgences, lorsque le symptôme est un angio œdème de la face voire de la langue ou déjà du pharynx, se manifestant par une dysphagie, la gravité potentielle de l'angiœdème laryngé apparaît sous-évaluée si la voix n'est pas écoutée. Le diagnostic repose sur l'apparition d'une dysphonie et d'une dyspnée laryngée. Le taux de tryptase sérique, examen biologique d'urgence recommandé devant toute réaction d'allure anaphylactique, n'est jamais pratiqué. La durée de surveillance peut être insuffisante, eu égard au risque d'anaphylaxie biphasique, se reproduisant plus de quatre heures après les premiers symptômes. L'absence d'incitation à une consultation allergologique est fréquente. La prescription d'une trousse d'urgence est

insuffisamment faite. La transmission d'un compte-rendu précis à l'intention d'un allergologue n'est pratiquement jamais réalisée. Les informations des données de la CIM-10 confirment que la majorité des chocs anaphylactiques reste d'étiologie inconnue au moment de l'urgence.

L'analyse de la situation actuelle tant en France qu'à l'étranger fait clairement apparaître que des données épidémiologiques précises sont nécessaires pour améliorer la prise en charge de l'anaphylaxie sévère, tant pour sa prévention que pour son traitement [14, 17] : elles concernent les multiples facteurs de risque déclenchant ou aggravant l'anaphylaxie sévère, pour lesquels la prévalence est ignorée : âge avancé, cardiopathie, mastocytose latente, interférences pharmacologiques de certaines classes médicamenteuses., alcool, exercice... [5, 9, 10]. Elles sont également requises pour préciser la part de l'anaphylaxie sévère dans l'ensemble des réactions allergiques immédiates modérées [1], pour connaître l'incidence de l'asthme aigu grave comme expression de l'anaphylaxie, et pour identifier les cas mortels [13, 17]. Elles sont indispensables pour fixer définitivement les doses nécessaires d'adrénaline puisque des études randomisées ne sont pas envisageables dans l'anaphylaxie sévère.

La diversité des intervenants et l'absence trop fréquente de coordination, le caractère imprécis des diagnostics au temps de l'urgence, les insuffisances de prise en charge thérapeutique, eu égard en particulier à l'angiœdème laryngé et à l'anaphylaxie biphasique, l'insuffisance du temps de surveillance, l'absence fréquente de conseils de bilan allergologique, seul à même d' identifier les causes et de prévenir les récidives, sont les multiples aspects de la situation actuelle de l'anaphylaxie sévère en France.

RECOMMANDATIONS

L'ensemble des mesures à prendre reste susceptible d'amélioration et devrait faire l'objet de recommandations. De telles recommandations issues de groupes de travail associant des professionnels des urgences et des allergologues sont disponibles en Amérique du Nord, au Royaume-Uni et, pour l'enfant, en Europe [12, 15, 19].

Ces recommandations ont un double objectif : d'une part, améliorer la prise en charge de l'anaphylaxie sévère, d'autre part recueillir des données épidémiologiques exhaustives fondées sur le recueil prospectif des cas d'anaphylaxie grave intégrant l'angiœdème laryngé et l'asthme aigu grave.

— Si le cursus des études médicales intègre dans le module des Urgences une formation spécifique aux aspects cliniques et thérapeutiques de l'anaphylaxie sévère, cette formation doit aussi être intégrée dans la

formation médicale continue des professionnels des services d'urgence, en insistant sur les aspects nouveaux marqués par la fréquence de l'angiœdème pharyngo-laryngé allergique, et le risque souvent ignoré de l'anaphylaxie biphasique.

— En situation d'urgence, le centre de régulation doit s'assurer d'un déplacement médical sur place, d'un transfert en milieu hospitalier, et déconseiller totalement la conduite automobile par le patient.

— L'utilisation d'adrénaline intra-musculaire (0,15 mg chez l'enfant de plus de dix kilos et de moins de 12 ans, 0,30 mg chez le grand enfant et l'adulte, voire 0,60 mg chez l'adulte) est indiquée en cas de chute tensionnelle accompagnant les symptômes cutanés, digestifs et respiratoires, mais aussi en cas de dysphonie et/ou de dysphagie, signes d'alarme de gravité, si ceux-ci ne régressent pas rapidement après injection intraveineuse de corticoïdes [12, 19]. Son efficacité est liée à la rapidité de l'injection après l'installation des symptômes [15]. L'avis du spécialiste ORL dans l'urgence doit être sollicité afin qu'une laryngoscopie puisse éventuellement préciser l'indication (exceptionnelle) d'une trachéotomie.

— Le dosage systématique de tryptase est préconisé non seulement comme paramètre de sévérité, mais également pour dépister une mastocytose latente [18].

— Il faut recommander un allongement du temps de surveillance en milieu hospitalier. Celui-ci devrait être de huit heures dans les cas de réaction systémique sans chute tensionnelle, et de 24 heures en cas de choc anaphylactique avéré [7, 12].

— Le diagnostic d'anaphylaxie sévère en cas de choc comme en cas d'angiœdème laryngé doit entraîner la prescription d'une trousse d'urgence avec adrénaline auto-injectable, et l'éducation du patient à l'auto- injection intra-musculaire.

— La remise au patient d'un compte-rendu des interventions professionnelles d'urgence doit être faite, afin qu'il le transmette à l'allergologue. Ce compte-rendu, en effet, est un élément indispensable d'appréciation des risques de récidive et d'adaptation des mesures de prévention dès lors que l'étiologie sera identifiée. L'informatisation des services d'urgence pourra établir un lien systématique avec les services hospitaliers d'allergologie qui se sont portés volontaires pour constituer des centres pilotes, et/ou avec le Réseau Allergovigilance.

— Il est impératif qu'une incitation des patients à une consultation allergologique dans les deux mois suivants soit systématique [1, 7]. Les missions de l'allergologue sont en effet nombreuses : faire le diagnostic étiologique, caractériser les réactions croisées entre allergènes voisins, identifier les facteurs de risque cliniques, détecter par la biologie d'autres facteurs de risque, remettre des régimes d'éviction alimentaire, ou porter une contre-

indication à la prescription éventuelle de certaines classes pharmacologiques, instituer une immunothérapie spécifique (venins d'hyménoptères), expliquer les conduites de la vie courante devant minimiser le risque de récurrence, sécuriser la vie des enfants en collectivité, scolaire en particulier, instituer une trousse d'urgence et en expliquer l'utilisation selon les symptômes, voire procéder à un signalement aux SAMU régionaux en cas de risque extrêmement sévère.

— La déclaration du cas au Réseau Allergovigilance devrait être systématique (reseau@.allergyvigilance.org).
Un modèle de déclaration standardisée mis au point par des membres du projet de coordination pourrait être généralisé. Il décrit les symptômes, leur durée, le traitement, la durée de surveillance, la prescription de sortie détaillant la composition de la trousse d'urgence prescrite.

— Il est nécessaire d'instituer une coordination des services d'urgence et des services d'allergologie et/ou des allergologues. Celle-ci peut être mise en place par des représentants des sociétés scientifiques, la Société Française d'Allergie (SFA), la Société française de Médecine d'Urgence (SFMU), la Société Française d'Anesthésiologie et de Réanimation (SFAR).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bellou A., Manel J., Samman-Kaakagi H., de Korwin J.D., Moneret-Vautrin D.A., Bollaert P.E. — Spectrum of acute allergic diseases in an emergency department: an evaluation of one years' experience. *Emerg. Med.* (Fremantle), 2003, *15*, 341-7.

[2] Decker W.W., Campbell R.L., Manivannan V., Luke A., St Sauveur J.L., Weaver A. and al — The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: A report from the Rochester Epidemiology Project. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, *122*, 1161-5.

[3] De Swert L.F., Bullen D., Raes M., Dermaux A.M. — Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. *Eur. J. Pediatr.*, 2008, *167*, 1251-61.

[4] Flabbee J., Petit N., Jay N., Guénard L., Codreanu F., Grand J.L. et al — The economic costs of severe anaphylaxis in France: an inquiry carried out by the Allergy Vigilance Network Allergy, 2008, *63*, 360-65.

[5] Gonzalez de Olano D., de la Hoz Caballer B., Nunez Lopez R., Sanchez Munoz L., Cuevas Agustin M., Dieguez M.C. — Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin. Exp. Allergy*, 2007, *37*, 1547-55.

[6] Gupta R., Sheikh A., Strachan D.P., Anderson H.R. — Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*, 2007, *62*, 91-6.

[7] Kemp S.F. — The post-anaphylaxis dilemma: how long is long enough to observe a patient after resolution of symptoms? *Curr. Allergy Asthma. Rep.*, 2008, *8*, 45-8.

[8] Moneret-Vautrin D.A., Morisset M., Flabbee J., Beaudouin E., Kanny G. — Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*, 2005, *60*, 443-51.

[9] Moneret-Vautrin D.A., Latarche C. — Médicaments facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie alimentaire de l'adulte. Étude cas-contrôle. *Bull. Acad. Médecine*, 2009, *193*, 351-52 ; discussion : 362-63.

[10] Mueller U.R. — Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, *7*, 337-41.

[11] Mullins R.J. — Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice, 1995-2006. *Med. J. Aust.*, 2007, *186*, 618-21.

[12] Muraro A., Roberts G., Clark A., Eigenmann P.A., Halken S., Lack G., Moneret-Vautrin A., Niggemann B., Rance F. — The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*, 2007, *62*, 857-7.

[13] Pumphrey R. — Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, 30, 1144-50.

[14] Ross M.P., Ferguson M., Street D., Klontz K., Schroeder T., Luccioli S. et *al.* — Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, *121*, 166-71.

[15] Sampson H. — Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J. All. Clin. Immunol.*, 2005, *115*, 584-91.

[16] Simon M.R., Mulla Z.D. — A population-based epidemiologic analysis of deaths from anaphylaxis in Florida. *Allergy*, 2008, *63*, 1077-83.

[17] Simons F.E. — 9. Anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, *121*(2 Suppl): S402-7, quiz S420.

[18] Simons F.E., Frew A.J., Ansotegui I., Bochner J., Golden B.S., Finkelman D.B., et al — Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, *120*(1 Suppl): S2-24.

[19] Soar J., Pumphrey R., Cant A., Clarke S., Corbett A., Dawson P. et *al.* — Emergency treatment of anaphylactic reactions-guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*, 2008, *77*, 157-69.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 8 décembre 2009, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2093-2119, séance du 8 décembre 2009

RAPPORT 09-18

Au nom d'un groupe de travail *

Diffusion et validation des tests génétiques en France

MOTS-CLÉS : DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE/LÉGISLATION ET JURISPRUDENCE. MALFORMATIONS ET MALADIES CONGÉNITALES, HÉRÉDITAIRES ET NÉONATALES.

Implementation and validation of genetic tests in France

KEY-WORDS (Index medicus) : GENETIC SCREENING/LEGISLATION AND JURISPRUDENCE. CONGENITAL, HEREDITARY, AND NEONATAL DISEASES AND ABNORMALITIES.

Jean-Yves LE GALL ** et Raymond ARDAILLOU **

RÉSUMÉ

La génétique moléculaire, discipline scientifique et médicale permettant l'analyse directe de l'ADN, est apparue dans les années 80 et a connu un essor important grâce à la PCR (« Polymerase Chain Reaction ») qui a augmenté considérablement la sensibilité des techniques. Les examens de génétique moléculaire, souvent qualifiés de tests génétiques, ont de nombreuses applications médicales : diagnostic des maladies héréditaires à transmission mendélienne, diagnostics prénatal et préimplantatoire, détermination des facteurs héréditaires de prédisposition aux cancers, dépistage néonatal, dépistage des hétérozygotes dans les familles de sujets atteints ou dans les populations à risque élevé, pharmacogénétique. En raison du nombre et de la complexité des facteurs susceptibles de moduler l'expression clinique de ces affections héréditaires, la réalisation de ces examens doit être accompagnée d'un conseil médical compétent. Le déterminisme d'un grand nombre de maladies communes dites multifactorielles relève de l'interaction de facteurs environnementaux, de facteurs comportementaux et de facteurs génétiques ; l'identification de ces derniers, a priori nombreux pour une même maladie et entraînant chacun un risque relatif faible, est actuellement en cours par des études d'association (GWAS ou « Genome Wide Association Studies ») avec des résultats,

* Constitué de : R. ARDAILLOU (Président), J.Y. LE GALL (Secrétaire), P. BÉGUÉ, A. BRICE, E.A. CABANIS, J. CAEN, B. CLÉMENT (Ministère de la recherche), G. DAGHER (Inserm), C. DREUX, J. DUBOUSSET, F. GALIBERT, J.J. HAUW, P. JAILLON, Ph. JEANTEUR, B. LAUNOIS, A. MARCELLI, E. MILGROM, C. NÉZELOF, J.P. NICOLAS, M.O. RÉTHORÉ, J. ROUËSSÉ, F. SOUBRIER, J.D. SRAER, B. SWYNGHEDAUW.

** Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : legall56@orange.fr, raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

jusqu'à présent, limités ; différentes sociétés commerciales étrangères proposent néanmoins de tels tests génétiques qui n'ont en fait aucun intérêt clinique réel. L'analyse du génome à des fins biométriques (empreintes génétiques) est en France strictement réglementée et comporte deux aspects : les applications judiciaires et les tests de paternité ; le recours aux tests de paternité pratiqués à l'étranger dans des conditions techniques non contrôlées, le plus souvent via Internet, est devenu très fréquent. L'organisation et la réglementation de la génétique moléculaire en France sont détaillées ainsi que les questions posées par l'ensemble des tests génétiques pratiqués : nécessité de contrôles de qualité et d'un conseil médical pertinent, interdiction d'utiliser ces tests à des fins discriminatoires, en particulier en termes d'assurance et d'emploi, problèmes posés par la diffusion des tests de convenance personnelle. Dans le cadre de la révision en cours des lois de bioéthique, ce rapport formule plusieurs recommandations.

SUMMARY

Molecular genetics is a scientific and medical discipline based on direct DNA analysis. It appeared in the 1980s and has advanced rapidly, notably thanks to the highly sensitive polymerase chain reaction. Molecular genetics has found a number of medical applications, including diagnosis of hereditary diseases with Mendelian inheritance, prenatal and preimplantation genetic diagnosis, identification of hereditary factors of cancer susceptibility, neonatal screening, heterozygote screening of families with a history of genetic disorders or of high-risk populations, and pharmacogenetics. Owing to the large number and complexity of factors capable of modifying the clinical expression of hereditary diseases, the results of genetic analyses must be interpreted by competent medical specialists. Many so-called multifactorial diseases result from interactions of environmental, behavioral and genetic factors. Such diseases may be due to several genetic alterations, each being associated with a small relative risk. These alterations can now be identified by means of genome-wide association studies (GWAS), although only modest results have been obtained so far. Several private companies offer such tests, despite their questionable clinical value. Genomic analysis for biometric purposes (genetic fingerprinting for criminal enquiries and paternity testing) is strictly controlled in France. Paternity tests are often done abroad, in uncontrolled technical conditions, most often via the Internet. The organization and legal framework of molecular genetics are currently being examined in France, including such questions as the need for quality controls and expert medical interpretation, non use for discriminatory purposes (insurance, employment, etc.), and tests for personal convenience. This report makes several recommendations for consideration during the ongoing revision of French bioethics laws.

Depuis l'apparition de la génétique moléculaire et la possibilité d'analyser directement l'ADN allant maintenant jusqu'à la connaissance de la séquence intégrale du génome d'un individu, le substantif et l'adjectif « génétique » ont pris auprès du public une connotation mystérieuse et inquiétante, beaucoup se persuadant que notre destin est inscrit dans nos gènes dès notre naissance. Il convient cependant de rappeler que, bien avant l'ère de la génétique moléculaire, de nombreux examens courants de biologie médicale, maintenant

qualifiés de phénotypiques et considérés comme tout à fait banaux (groupes sanguins, électrophorèse de l'hémoglobine...) donnaient des informations génotypiques directes. En matière médico-légale, en particulier dans le cas des tests de paternité, l'utilisation de tels polymorphismes phénotypiques (groupes érythrocytaires, groupes HLA) conduisait à des résultats robustes, leurs inconvénients résidant dans leur faible sensibilité, leur complexité technique et leur coût.

Bien que nombre de notions génétiques fondamentales aient été progressivement acquises depuis le début du xx^{e} siècle (support ADN des caractères héréditairement transmis, structure en double hélice de la molécule d'ADN, transmission de l'information génétique via un ARN messager...), il a fallu attendre le début des années 80 pour que se développent les techniques fines d'analyse de l'ADN. Cette technologie a été conditionnée par la mise au point de nouveaux outils analytiques : endonucléases de restriction reconnaissant des séquences spécifiques de 4, 6 ou 8 nucléotides et découpant l'ADN de façon reproductible en fragments de quelques centaines à quelques milliers de paires de bases, séparation de ces fragments par électrophorèse et visualisation de séquences spécifiques par hybridation avec une sonde complémentaire selon la méthode de Southern, clonage de séquences d'ADN dans des vecteurs comme les plasmides ou les phages, construction de banques d'ADN génomiques et d'ADN complémentaires, séquençage par les techniques de Sanger ou de Maxam et Gilbert... Ces outils ont été à l'origine d'une nouvelle discipline scientifique et médicale : la génétique moléculaire, dont les performances et les résultats se sont considérablement accélérés à partir de 1985 avec l'apparition de la PCR (« *Polymerase Chain Reaction* »), technique d'amplification reposant sur l'emploi d'une ADN polymérase thermostable et permettant d'obtenir en quelques heures plusieurs millions de copies d'un fragment d'ADN. L'un des acquis les plus spectaculaires de cette discipline a été le séquençage complet du génome humain, dont les deux premières versions ont été publiées simultanément en 2001. L'évolution technologique se poursuit en permanence avec le développement de techniques à haut débit (puces à ADN, séquençage à très haute capacité...) permettant l'analyse simultanée de centaines de milliers de variants polymorphiques tels que les SNP (« *Single Nucleotide Polymorphism* ») et sans doute, dans un avenir proche, le séquençage complet en quelques heures du génome d'un individu donné, et cela pour un prix de revient relativement modique.

VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE ET MÉDECINE

La place de la génétique en pathologie est habituellement résumée en première intention en deux grands chapîtres : celui des maladies héréditaires au sens mendélien du terme, au nombre de 4 à 5 000, caractérisées par le fait

que les anomalies d'un seul gène sont nécessaires et suffisantes pour provoquer un état pathologique, et celui des maladies dites multifactorielles dont le déterminisme relève de la conjonction de plusieurs variants ou mutations génétiques et de facteurs dits environnementaux et comportementaux. Une telle classification apparaît bien entendu à l'usage trop simple ; c'est ainsi que dans le cas des affections mendéliennes l'expression clinique ou biologique est presque toujours modulée par un degré variable de pénétrance ; c'est ainsi également que dans certaines populations la grande fréquence d'une mutation est le résultat d'une longue évolution, ces mutations conférant par ailleurs un avantage sélectif par rapport au milieu. Dans le cas des maladies multifactorielles cette notion de pénétrance est aussi primordiale, en particulier en oncologie. Les résultats de la génétique moléculaire ont également fait apparaître l'absence de relation univoque entre anomalie génique et symptomatologie, avec schématiquement trois situations possibles : — Une même maladie au sens clinique et biologique habituel peut être provoquée par des anomalies de plusieurs gènes différents : il s'agit d'une situation de convergence phénotypique, encore qualifiée d'hétérogénéité génétique, (une centaine de gènes peut être impliquée dans le déterminisme des rétinites pigmentaires, également une centaine dans les surdités syndromiques, et il existe une hétérogénéité importante dans les myocardiopathies, les fièvres héréditaires...). — Des anomalies différentes d'un même gène peuvent engendrer des maladies cliniquement différentes. C'est un phénomène de divergence phénotypique ou d'hétérogénéité allélique : gène de la dystrophine et myopathies de Duchenne ou de Becker, gène du récepteur des androgènes dont certaines anomalies sont responsables d'un syndrome de féminisation par insensibilité aux ligands et d'autres d'une maladie neurodégénérative, gène du récepteur de la LH dont certaines mutations entraînent une perte de fonction (hypogonadisme) et d'autres provoquent un gain de fonction (puberté précoce), oncogène RET dont certaines mutations sont responsables de la maladie de Hirschprung et d'autres de néoplasies multiples..... — Une même mutation peut engendrer des maladies de gravité très différente ; il s'agit-là d'une situation de discordance phénotypique (drépanocytose par mutation glu 6 val du gène de la β-globine pouvant correspondre aussi bien à des formes sévères qu'à des formes silencieuses, mutation delta F 508 et mucoviscidose avec ou sans insuffisance pancréatique....). Enfin, en thérapeutique, la pharmacogénomique, c'est-à-dire l'exploitation de la connaissance du génome pour trouver de nouveaux médicaments, et surtout la pharmacogénétique définie comme la variabilité des réponses aux médicaments en raison du polymorphisme génétique, prennent une importance grandissante.

Les facteurs impliqués dans la complexité d'expression des maladies génétiques, même mendéliennes, sont sans doute nombreux, tant environnementaux que génomiques, mais encore très mal connus : localisation cellulaire de la chaîne polypeptidique mutée, appartenance éventuelle de cette chaîne à une

protéine hétéropolymérique, fonction pléiotropique de la protéine mutée, polymorphismes dans les régions régulatrices, polymorphismes affectant l'épissage du transcrit primitif (ex : polymorphisme 5T dans l'intron 8 du gène « *cystic fibrosis transmembrane regulator* » ou CFTR), existence de gènes modificateurs (ex : gène CLF ou « cholesterol lowering factor » réduisant l'hypercholestérolémie induite par les mutations du gène « *low density lipoprotein* ou LDL receptor »), modifications épigénétiques, rôle des ARN interférants (« RNAi »)... À l'exception de quelques cas particuliers, la complexité du déterminisme d'expression des maladies mendéliennes rend très souvent difficile l'estimation exacte de leur évolution et relativise la valeur prédictive des tests génétiques ; cela est encore plus vrai dans le cas des maladies dites multifactorielles et justifie la nécessité d'associer systématiquement examen de génétique moléculaire et conseil médical compétent, alors qualifié de conseil génétique.

Par rapport à l'exercice habituel de la biologie médicale, la pratique des examens de génétique moléculaire présente un certain nombre de particularités : un résultat de test génétique est en tant que tel une information médicale et non la simple mesure d'une activité métabolique dont l'interprétation demande à être resituée dans un contexte clinique et biologique plus large ; cette information peut être directement diagnostique ou prédictive d'une maladie future (chorée de Huntington...) ; ses conséquences impliquent bien entendu le patient, mais aussi potentiellement l'ensemble de sa parentèle ; enfin, cette information est un résultat provenant d'une investigation technique de complexité variable : recherche ponctuelle d'une ou plusieurs mutations, séquençage partiel ou complet d'un gène.....

Maladies héréditaires monogéniques

Il existe environ deux mille maladies héréditaires à transmission mendélienne dont les gènes responsables ont été identifiés ; 100 à 150 d'entre-elles peuvent être reconnues, en raison de leur relative fréquence, par des tests génotypiques de pratique courante, alors que 900 autres sont épisodiquement étudiées dans les différents laboratoires européens de génétique moléculaire.

Les anomalies géniques responsables de ces maladies sont très diverses : mutations ponctuelles dans un exon entraînant le changement d'un acide aminé de la chaîne polypeptidique correspondante, mutation non-sens provoquant l'apparition prématurée d'un codon stop et le raccourcissement de la chaîne, délétion d'un nucléotide responsable d'un décalage du cadre de lecture avec habituellement synthèse d'un polypeptide en partie anormal dans sa structure et tronqué, délétion d'un codon (ex : mutation delF508 du gène CFTR), délétion étendue parfois sur plusieurs dizaines ou centaines de kilobases (ex : gène de la dystrophine et myopathie de Duchenne), mutation ponctuelle dans un intron responsable d'anomalies d'épissage et d'anomalies

structurales de la chaîne polypeptidique (ex : anomalies de la lamine A et progéria ou maladie de Hutchinson-Gilford), mutation ponctuelle dans les zones régulatrices (ex : syndrome de persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale), expansion de triplets dans un exon (ex : chorée de Huntington, ataxies cérébelleuses) ou dans un intron (ataxie de Friedreich), inversion intragénique (ex : gène du facteur VIII et hémophilie A). Bien entendu les techniques utilisées pour effectuer le diagnostic des maladies héréditaires doivent être adaptées à la nature des lésions génomiques causales.

Un des modèles de maladie héréditaire à transmission mendélienne le plus étudié est celui de la mucoviscidose, maladie autosomique la plus fréquente dans les populations d'origine européenne (en France une naissance sur 3 200 et un individu hétérozygote sur 25). Le gène CFTR a été identifié en 1989, cette identification ayant été l'un des premiers succès de la stratégie de clonage positionnel. Dans les populations européennes la mutation la plus fréquente est une délétion de trois nucléotides correspondant à la perte d'un codon phénylalanine en position 508 (mutation F508del) ; cette mutation représente 70 % des allèles pathologiques, les 30 % restant regroupant environ 1 500 mutations différentes de tous types, éparpillées sur l'ensemble des 27 exons du gène ; récemment il a été également montré la possibilité de délétions et de duplications d'un ou de plusieurs exons. Enfin chez les sujets normaux une proportion variable d'ARN messager du gène CFTR est dépourvue d'exon 9, en raison d'un saut alternatif d'exon lié à une séquence polyT localisée à la fin de l'intron 8 : trois allèles existent (9T, 7T et 5T) et l'efficacité d'inclusion de l'exon 9 dans l'ARN messager est inversement proportionnelle au nombre de résidus pyrimidiques ; ainsi pour l'allèle 5T, 70 à 90 % des ARN sont dépourvus d'exon 9 correspondant à l'absence de 31 acides aminés dans la protéine ; la configuration de celle-ci est alors modifiée ce qui empêche sa maturation et son adressage à la membrane cellulaire. En définitive ce polymorphisme intronique est susceptible d'aggraver de façon importante la sévérité du tableau d'une mucoviscidose due à des mutations a priori mineures. Le nombre et la complexité des mutations potentiellement en cause illustrent la complexité du diagnostic génotypique. En outre le tableau clinique est de gravité variable, non seulement en fonction de la nature des mutations, mais parfois également au sein d'une même famille, par exemple en cas d'homozygotie F508del : il s'agit de l'influence du polymorphisme du gène CFTR lui-même (tel que le polyT de l'intron 8) mais aussi de plusieurs gènes modificateurs tels que l'homologue humain du gène murin CFM1 (« *Cystic Fibrosis Modulator* ») et le gène TGF-1 (« *Transforming Growth Factor* β-1 »).

Cette notion de pénétrance variable, qui rend indispensable le conseil génétique, est également illustrée par l'exemple de la drépanocytose ou hémoglobinose S, première maladie moléculaire caractérisée en 1949 (Pauling et Itano) par électrophorèse de l'hémoglobine, correspondant à l'homozygotie pour une mutation ponctuelle entraînant une substitution glu→ val en sixième position de

la chaîne β de la globine. Cette mutation est le résultat d'au moins quatre effets fondateurs en Afrique occidentale, en Afrique équatoriale, au Moyen orient et en Inde. Classiquement la maladie se caractérise par une anémie hémolytique et des crises vaso-occlusives douloureuses, mais il existe une diversité considérable de sa gravité, depuis les formes létales dès la première enfance jusqu'au formes totalement asymptomatiques la vie durant. Ces différences sont non seulement interethniques et alors liées aux haplotypes fondateurs, mais s'observent également entre familles de même origine et à l'intérieur d'une même famille. Les gènes modificateurs n'ont pas encore été identifiés, mais dans la physiopathologie de la maladie un facteur paraît essentiel : il s'agit du taux résiduel d'hémoglobine fœtale qui empêche la polymérisation de l'hémoglobine S et la falciformation des globules rouges.

La notion de pénétrance variable est encore illustrée par le cas de l'hémochromatose, anomalie de régulation de l'absorption intestinale du fer entraînant son accumulation tissulaire avec une symptomatologie biologique (augmentation du pourcentage de saturation de la transferrine) et éventuellement clinique (cirrhose, déficit hypophysogonadique....). L'affection est quasi mono-allélique (mutation C282Y du gène HFE), mais son expression clinique, aujourd'hui pratiquement impossible à appréhender en raison du traitement préventif déclenché au vu d'anomalies biologiques, était sans doute très peu fréquente (entre 2 et 15 % suivant les estimations).

Mutations et effets protecteurs

Le génome de nos contemporains est le résultat d'une longue évolution et au moins pour une part d'adaptation aux conditions du milieu. Certaines mutations peuvent cependant apparaître paradoxales car elles combinent un effet bénéfique ou protecteur, et en définitif un avantage sélectif et un effet pathologique. L'exemple le plus anciennement connu est celui de l'hémoglobine S dont la répartition géographique en Afrique et au Moyen Orient recouvre la carte de l'infestation paludéenne : les individus porteurs de cet allèle « pathologique » sont en général protégés contre les formes graves, mortelles du paludisme. Un autre exemple est celui de l'allèle C282Y du gène HFE, fréquent dans les populations du nord-ouest de l'Europe : il est possible que dans un environnement où l'alimentation était pauvre en fer, l'hyperabsorption et l'accumulation tissulaire de ce métal aient constitué un avantage sélectif ; une autre hypothèse est que l'absence de protéine HFE au pôle apical des cellules intestinales ait été un facteur de protection contre les grandes endémies, comme le choléra, qui ont ravagé l'Europe au moyen âge.

Un dernier exemple d'actualité est celui de la délétion CCR5-Δ32 : la protéine CCR5 est un récepteur des chimiokines ; la délétion de 32 paires de bases dans le promoteur a pour conséquence l'incapacité d'exprimer à la surface membranaire le récepteur, utilisé par le virus du Sida pour pénétrer dans les

cellules et les infester. Dans les populations originaires de l'hémisphère Nord 1 % des sujets est homozygote pour la mutation Δ32 et donc protégé, dans la quasi totalité des cas, contre l'infection par le VIH ; ces individus ne présentent aucun trouble particulier de santé mais pourraient être plus exposés au développement d'une encéphalite mortelle provoquée par des flavivirus transmis par des moustiques.

Prédisposition génétique et cancer

Les affections malignes sont le résultat d'anomalies de l'ADN. Dans la majorité des cas le premier événement mutationnel est somatique et responsable de cancers dits sporadiques, mais dans une faible proportion des cas les anomalies sont germinales, responsables de cancers dits héréditaires, ségréguant dans les familles de façon mendélienne dominante ou récessive avec une pénétrance plus ou moins importante. Les prédispositions héréditaires au cancer ont pour origine des mutations dans des gènes appartenant à trois grands groupes : des gènes suppresseurs de tumeur ou « *gatekeepers* » (gène APC dans la polypose adénomateuse familiale, CDH1 dans le cancer gastrique familial....) ; des gènes de stabilité ou « *caretakers* » (BRCA1 et BRCA2 dans les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire, MLH1, MSH2 et MSH6 dans les cancers héréditaires du colon : « *hereditary non polyposis colorectal cancer* » ou HNPCC.....) ; des oncogènes (RET dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2...). Mais les cancers dits sporadiques peuvent également être considérés comme le résultat de l'accumulation d'effets génétiques plus ou moins faibles correspondant à des variants polymorphiques, dont l'inventaire est loin d'être terminé, interagissant avec les effets du mode de vie et de l'environnement. Ainsi, dans le cas du cancer du sein, les facteurs génétiques de prédisposition peuvent être en définitive classés en trois groupes : — des variants géniques à risque relatif élevé (10 à 20) : BRCA1, BRCA2, TP53 et STK11 ; — des variants à risque plus faible (2 à 4) : ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2..... ; — des SNPs à risque relatif à peine supérieur à 1 dont 7 ont été aujourd'hui identifiés.

Dans notre pays l'activité d'oncogénétique est rigoureusement structurée. Une cinquantaine de consultations, où les patients sont le plus souvent adressés par un médecin ou par un apparenté, ont été ouvertes en majorité dans des centres de lutte contre le cancer (CLCC) ou des centres hospitalo-universitaires (CHU). Les consultations sont assurées par des médecins ayant en général une double formation en génétique et en oncologie ; elles s'appuient sur les résultats d'un réseau de laboratoires d'oncogénétique moléculaire agréés (25 en 2003). Les principaux gènes analysés sont ceux impliqués dans les cancers du sein et de l'ovaire, le syndrome HNPCC, les polyposes coliques (APC, SMAD4, STK11, PTEN, BMPR1A, MYH...), le cancer de l'estomac (CDH1), les néoplasies endocriniennes multiples et paragangliomes (RET, MEN1, SDHD, SDHB, SDHC.....), le rétinoblastome (Rb), le syndrome de Li-Fraumeni (TP53),

les cancers du rein (VHL, MET), les cancers cutanés et syndromes à composante dermatologique (CDK2A, CDK4, PTEN, PATCH1...), les tumeurs neurologiques (NF2).

Maladies dites multifactorielles

Le déterminisme des maladies dites multifactorielles relève donc de l'interaction entre facteurs génétiques, parfois nombreux et n'ayant très souvent chacun en eux-mêmes qu'un faible pouvoir pathogène, et de facteurs environnementaux ou comportementaux. Ce concept englobe la grande majorité des maladies communes (cardiovasculaires, nutritionnelles, neurodégénératives...) responsables d'une part importante de la morbidité et de la mortalité dans la population adulte. Deux types de méthodes ont été utilisés pour identifier les variants alléliques en cause : les études de « linkage » reposant sur les analyses de ségrégation de traits morbides dans les familles et les études d'association reposant sur la comparaison à grande échelle de cohortes de sujets non apparentés malades et témoins . Ces études d'association (« *Genome Wide Association Studies* » ou GWAS) analysent aujourd'hui 500 à 600 000 SNPs, mais l'interprétation de leurs résultats se heurte à de nombreuses difficultés : mise en évidence de polymorphismes non à l'origine de la maladie mais en simple déséquilibre de liaison avec le gène responsable, caractérisation de risques relatifs très faibles (à peine supérieurs à un) et dont la signification pathologique réelle est d'interprétation difficile, en particulier par rapport aux facteurs environnementaux, différence de fréquence des allèles en fonction des origines ethniques....

Les résultats les plus intéressants concernent les variants géniques correspondant à des risques relatifs relativement importants. Outre le domaine de l'oncogénétique, citons les associations entre allèle C112R du gène de l'ApoE (ApoE4) et la maladie d'Alzheimer (risque relatif 4-15), allèle 1007fs du gène NOD2 et maladie de Crohn (risque relatif 2-4), allèle Y402H du facteur H du complément et dégénérescence maculaire liée à l'âge (risque relatif 2-4 chez les hétérozygotes, 5-7 chez les homozygotes)..... À ce jour, grâce en particulier aux études GWAS, 250 polymorphismes associés à des maladies ou à des traits pathologiques ont été identifiés, la grande majorité correspondant à un risque faible (de l'ordre de 1,2-1,3). Néanmoins le bilan actuel de ces analyses est décevant en raison de la nécessité d'étudier des cohortes de plusieurs milliers d'individus pour obtenir des résultats statistiquement significatifs et de la faiblesse des effets phénotypiques potentiellement associés à ces variants. Les SNPs analysés correspondant à des polymorphismes dont la fréquence de l'allèle mineur est d'au moins 5 %, l'hypothèse est aujourd'hui faite que les variants caractérisés ne sont responsables que d'une faible part de l'effet pathologique, le reste relevant vraisemblablement de variants rares qui seront potentiellement identifiés par le séquençage systématique des génomes ainsi

que d'interactions entre les gènes, et entre gènes et environnement. Cependant, on ne peut préjuger de l'évolution des techniques, tout en sachant qu'une interprétation raisonnée des séquences nécessitera l'intervention de médecins généticiens spécialisés. La perspective de porter sa séquence d'ADN sur un support informatique type carte Vitale n'est plus illusoire et pourrait, dans l'avenir, apporter un complément d'informations utiles aux décisions médicales.

La caractérisation de tous ces variants géniques présente par ailleurs un intérêt biologique plus fondamental en mettant souvent en évidence des voies métaboliques et surtout des interactions jusqu'alors inconnues ; elle est également intéressante pour la compréhension des affections en cause. En revanche, elle ne présente actuellement aucun intérêt diagnostique, par rapport aux examens courants de la biologie médicale ; néanmoins des sociétés de biotechnologie, en particulier américaines (DecodeMe, 23andme...), proposent la détermination de tels variants potentiellement en cause dans le déterminisme de plusieurs maladies multifactorielles.

Pharmacogénétique et pharmacogénomique

La pharmacogénétique se définit donc comme l'influence de la variabilité du génome dans la réponse aux médicaments, la pharmacogénomique comme l'utilisation de la connaissance du génome dans la recherche de nouveaux médicaments. La pharmacogénétique est apparue pour répondre à l'étude des effets indésirables des médicaments qui seraient responsables de cent mille décès par an aux États-Unis dont la moitié seulement correspondrait à un mauvais emploi ; en France 20 % des malades admis dans un service d'urgence le sont pour ce type d'accident.

Schématiquement le devenir d'un médicament dans l'organisme comporte trois grandes étapes : transport et métabolisme, action sur sa cible, enfin réponse de l'organisme. De nombreux facteurs endogènes, en particulier génétiques, et exogènes sont susceptibles d'interférer avec l'une ou l'autre de ces étapes. L'élimination des médicaments se fait principalement après transformation métabolique (environ les deux tiers) ou directement par voie rénale ou biliaire. Les trois quarts des médicaments métabolisés le sont par les membres de la superfamille des cytochromes P450, systèmes enzymatiques présentant de nombreuses isoformes et une grande variabilité génétique. La variabilité individuelle de réponse aux médicaments se constate et se mesure phénotypiquement ; elle trouve sa base génétique dans le polymorphisme des gènes. L'étude préalable de cette variabilité génétique est susceptible de prédire la nature de la réponse thérapeutique ; le test le plus ancien est ainsi le génotypage de la thiopurine mèthyltransférase, impliquée dans le métabolisme de l'azathiopurine utilisée dans le traitement de leucémies de l'enfant et dans celui de la maladie de Crohn : il existe en effet dans la population environ 0,3 % de métaboliseurs lents susceptibles de développer aux doses habituelles une

neutropénie sévère, voire mortelle, et chez lesquels il est nécessaire de diminuer d'environ 90 % la posologie ou d'instaurer un autre traitement.

Tous ces aspects de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique ont fait l'objet d'un rapport précédent de l'Académie nationale de médecine. Ce rapport aboutissait à un certains nombre de recommandations dont la mise en œuvre n'a pas encore été entièrement effectuée.

TESTS GÉNÉTIQUES

Les analyses de génétique moléculaire, usuellement désignées « tests génétiques », font dans notre pays l'objet d'une pratique médicale, en particulier biologique, réglementairement encadrée et susceptible de mettre en œuvre, en fonction des finalités poursuivies, une grande diversité de techniques.

Tests diagnostiques

Ils concernent les maladies héréditaires à transmission mendélienne et l'oncogénétique. Environ deux mille gènes impliqués dans ces maladies ont été identifiés à ce jour, la grande majorité responsables de pathologies rares ou rarissimes ; 900 d'entre eux environ sont susceptibles d'être étudiés dans les laboratoires européens. Les techniques utilisées vont des plus simples au séquençage complet du gène (exons, introns, régions promotrices) en fonction de la nature et de la complexité du gène, de la nature des anomalies déjà connues : mutations unique ou multiple... Cette extrême diversité des anomalies géniques potentielles complique le diagnostic moléculaire puisqu'elle demande une stratégie d'analyse propre à chaque gène et à chaque maladie ; exceptionnellement une seule mutation est en cause (ex : drépanocytose) ; mais les situations où un grand nombre de mutations sont possibles (ex : mucoviscidose), ou, à l'inverse, des lésions de plusieurs gènes différents sont à l'origine d'un même phénotype pathologique (ex : rétinites pigmentaires) sont les plus courantes.

En définitive, ces analyses doivent poser, confirmer ou le cas échéant exclure un diagnostic. Néanmoins l'identification de deux mille gènes est encore loin de résoudre l'ensemble des problèmes diagnostiques posés : l'exemple en est celui de la fièvre méditerranéenne familiale, fréquente dans les populations arméniennes et juives sépharades, de symptomatologie clinique peu explicite et dont l'ensemble des gènes responsables n'a pas encore été identifié, ce qui justifie toujours le test thérapeutique à la colchicine.

Conseil génétique

Les tests prescrits en vue de conseil génétique relève de deux grands groupes : prénatal (diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire) et post-

natal (dépistage des hétérozygotes pour les affections autosomiques récessives, diagnostic présymptomatique et dépistage des mutations autosomiques dominantes, dépistage des femmes hétérozygotes pour une maladie liée à l'X).

Le diagnostic prénatal (DPN) est habituellement effectué à la demande d'un couple précédemment confronté à une maladie génétique dans son ascendance ou sa descendance (cas index) ; il conduit à une interruption médicale de grossesse en cas de résultat défavorable. L'ADN fœtal est préparé soit à partir de cellules amniotiques, soit à partir des cellules trophoblastiques. Dans le sang maternel, du matériel fœtal est présent sous forme de cellules (érythroblastes, lymphocytes, cellules épithéliales trophoblastiques) et surtout sous forme d'ADN extracellulaire ; ce matériel est utilisable pour un diagnostic de sexe (par amplification directe d'une séquence spécifique du chromosome Y) et pour le diagnostic précoce d'incompatibilité fœto-maternelle. De gros efforts sont faits pour améliorer et étendre les indications de ces méthodologies qui présentent l'énorme avantage d'éviter des techniques invasives de prélèvement, sources non négligeables d'avortement. La mutation recherchée ayant déjà été identifiée chez le cas index (ou à défaut chez des parents obligatoirement hétérozygotes), le diagnostic génotypique est simple et direct.

Une alternative au diagnostic prénatal est le diagnostic préimplantatoire (DPI) : l'analyse succède à une fécondation *in vitro*, afin de ne réimplanter in utero qu'un embryon non atteint et éviter ainsi le recours à une interruption de grossesse. Le DPI combine les difficultés de la fécondation *in vitro*, celles du prélèvement de matériel fœtal (habituellement 1 ou 2 blastomères au troisième jour, c'est-à-dire au stade 8-10 cellules) et celles de l'analyse génotypique à partir de quelques picogrammes d'ADN reposant sur les performances et la qualité de la PCR. En raison de ces difficultés multiples le DPI n'est pratiqué en France que dans trois centres (Paris, Marseille, Strasbourg) ayant reçu un agrément particulier.

Le domaine post-natal ne soufre pas des mêmes contraintes que le diagnostic anté-natal ; avec le développement de la PCR il n'est même plus besoin d'un prélèvement sanguin. Initialement conçu comme instrument de base à un conseil génétique, le diagnostic génotypique post-natal peut donner lieu maintenant à de nombreuses dérives commerciales. Il s'agit dans le cadre d'études familiales étendues (fratries de conjoints avec un enfant atteint, frères et sœurs d'un malade) de dépister les hétérozygotes porteurs sains de la mutation, la logique voulant que de tels examens soient également pratiqués chez les conjoints ou futurs conjoints et conduisent à des diagnostic prénataux si ceux-ci s'avèrent également hétérozygotes. Une situation particulière, souvent qualifiée de diagnostic présymptomatique, est celle du diagnostic génotypique de maladies autosomiques dominantes à révélation plus au moins tardive qui soulève de nombreux problèmes éthiques et psychologiques ; l'exemple extrême est celui de la chorée de Huntington dont le diagnostic

moléculaire correspond à une dégradation cérébrale annoncée, puisque sa pénétrance est pratiquement de 100 %.

Quant aux polymorphismes génétiques portés à la connaissance du patient, le plus souvent à sa demande, il est bien entendu qu'on ne peut que conseiller à ce dernier de prendre avis auprès d'une consultation spécialisée afin qu'il soit conscient du peu de fiabilité prédictive de ces analyses.

Dépistage néonatal et préconceptionnel

Les programmes de dépistage néonatal systématique utilisent en France la mesure de paramètres biochimiques usuels : phénylalanine dans le cas de la phénylcétonurie, TSH dans celui des hypothyroïdies, 17 OH progestérone dans celui des hyperplasies congénitales des surrénales, trypsine pour la mucoviscidose et, dans certains groupes ethniques, électrophorèse de l'hémoglobine pour la drépanocytose. Ce n'est que dans le cas de la mucoviscidose que des recherches de mutations du gène CFTR sont effectuées en deuxième intention, en cas de résultat biologique anormal. Cependant dans certaines populations, en cas de très forte prévalence d'une mutation, la stratégie de dépistage néonatal peut être amenée à utiliser un test génotypique (ex : recherche de la mutation F508del au Danemark).

En cas de forte prévalence de certaines affections héréditaires dans quelques populations, les indications du dépistage peuvent inclure celui des hétérozygotes chez les adultes jeunes, les couples en âge de procréer ou les femmes enceintes en début de grossesse. Les exemples les plus anciens sont ceux du dépistage de la thalassémie à Chypre et en Sardaigne dont le résultat à été de faire baisser la fréquence de l'affection de 90 % en quinze ans et du dépistage de la maladie de Tay-Sachs chez les juifs ashkénazes aux États-Unis par la recherche des quatre mutations principales. De nombreux programmes expérimentaux de dépistage en population générale (X fragile, maladie de Sandhoff, facteur V Leiden....) sont proposés ; ils font l'objet de débats importants.

Tests de prédisposition et maladies complexes

Ce sont des affections recouvrant presque toute la pathologie commune et dont le déterminisme relève de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux et de facteurs comportementaux. L'ambition est d'aboutir à une médecine dite prédictive, ou plus exactement à une médecine de prévention, reposant non plus sur un diagnostic de certitude mais sur un diagnostic de probabilité. Pour le moment il s'agit d'un concept resté largement théorique, la technologie utilisée, celle des puces à ADN, n'ayant donc donné que des résultats limités. Néanmoins des sociétés commerciales étrangères proposent des tests génétiques de ce type, dont l'intérêt médical réel est inexistant.

Test médicolégaux et test de paternité

L'utilisation du génome à des fins biométriques (voir le rapport de l'ANM) repose sur la notion qu'à l'exception des jumeaux monozygotes, tous les humains ont un génome sensiblement différent en raison du polymorphisme génétique. Pour des raisons de facilité technique, de coût et surtout de sensibilité grâce à la PCR, les méthodes biologiques classiques ont été supplantées par l'analyse de l'ADN, c'est-à-dire par la détermination des « empreintes génétiques » : d'abord étude des VNTR (« *Variable Number of Tandem Repeats* »), puis des microsatellites ou STR (*Short Tandem Repeats*). Les STR actuellement utilisés pour établir le profil génétique d'un individu ont été standardisés à l'échelon international ; ils ont été choisis pour avoir une fréquence équilibrée des différents allèles et sensiblement identique d'un groupe ethnique à l'autre. Différents « kits » commerciaux sont disponibles sur le marché ; ils testent simultanément 11 à 16 microsatellites indépendants et localisés sur les autosomes, les produits d'amplification étant ensuite séparés par électrophorèse capillaire et identifiés en jouant sur la nature des fluorophores et la taille des fragments.

L'analyse génotypique à des fins d'identification est en France un acte de médecine légale strictement réglementé, qui ne peut être pratiqué que par des laboratoires et des biologistes agréés et ceci dans des circonstances définies par la loi. Les applications judiciaires (vols, crimes, agressions sexuelles...) sont les plus fréquentes, la deuxième application étant celle des tests de paternité. La puissance et la fiabilité de ces méthodes sont telles qu'elles sont considérées comme sûres à 100 % lorsque l'on dispose d'un élément de comparaison, comme dans le cas des tests de paternité. En ce qui concerne ces tests, le dispositif juridique actuel autorise environ 1 500 expertises annuelles. Le dispositif légal français est sans doute une quasi-exception, les contraintes réglementaires étant beaucoup plus souples en Suisse, Espagne, Angleterre, Allemagne.... Aux États-Unis les « kits » pour effectuer ces tests sont en vente libre. Le recours à ces tests étrangers depuis la France et le plus souvent via Internet, a connu un développement important, un expert près de la cour de cassation ayant évalué en 2007 cette activité à environ 10 000 tests par an (pour un prix compris entre 200 et 500 euros par examen). La distorsion entre les deux chiffres précédents (1 500 et 10 000) justifierait une révision de la procédure réglementaire dans notre pays.

ORGANISATION ET RÉGLEMENTATION DE LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE EN FRANCE

L'organisation et la réglementation de la génétique moléculaire en France trouve sa source dans de multiples documents dont les principaux sont les lois

cadres de bioéthique du 29 juillet 1994 et du 6 août 2004, le décret du 23 juin 2000 relatif aux conditions de prescription et de réalisation des examens génétiques d'une personne, la loi Kouchner du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, la loi relative à la santé publique du 9 août 2004. L'ensemble de ces règles juridiques est rassemblé dans le code civil, le code pénal et le code de la santé publique. La révision des lois de bioéthique prévue dans les textes antérieurs et rendue nécessaire par les progrès techniques et l'évaluation faite de l'application des lois précédentes a été l'objet de multiples rapports assortis de propositions parmi lesquels on doit citer le rapport du Conseil d'État, les avis du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) et l'expertise collective de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) sur les tests génétiques. Il s'y ajoute les recommandations de la Commission Européenne. Plutôt que d'analyser un à un ces textes, nous essaierons de résumer les principes sur lesquels s'appuie la réglementation en vigueur et d'analyser les questions en suspens. Il convient aussi de souligner que notre étude considère uniquement les tests génétiques relatifs au patrimoine héréditaire et non ceux concernant les modifications du génome somatique observées dans les cellules tumorales. En effet, ces derniers n'apportent aucun renseignement relatif à la parentèle et fournissent au médecin des informations à caractère strictement individuel dont l'objet est de mieux établir les indications thérapeutiques et le pronostic de la tumeur. Les tests génétiques considérés ci-dessous sont ceux autorisés en France dans le respect de la loi. Nous envisagerons successivement les différents types de tests génétiques utilisés dans notre pays, puis examinerons les questions posées par l'ensemble de ces tests : la nécessité d'une assurance qualité, le conseil génétique et l'information de la parentèle, l'interdiction d'utiliser les résultats des tests à des fins discriminatoires, la diffusion des tests génétiques de convenance personnelle.

Utilisation licite des tests d'analyse génétique en France

Tests effectués au plan individuel à des fins médicales

Il s'agit de tests effectués sur prescription médicale. Ils ne doivent être prescrits que s'ils sont utiles à la personne examinée. Il faut bien se rappeler que, d'une manière générale, le résultat obtenu n'est pas une donnée chiffrée d'un paramètre biologique, mais une information sur un risque encouru, cela bien évidemment lorsqu'il s'agit de déterminer un polymorphisme génétique, mais aussi dans le cas des mutations mendéliennes dont la pénétrance est variable et donne donc lieu à des phénotypes plus ou moins marqués. Il faut toujours mettre en balance, avant de prescrire un test, l'intérêt pour le patient de bénéficier d'un diagnostic précis assorti éventuellement d'un pronostic et d'un traitement, et les inconvénients d'induire un état anxieux, le patient confondant souvent risque avec certitude. Dans tous les cas, le patient doit donner son

consentement et être informé des caractéristiques et de la portée de l'information qui lui sera fournie. On doit le prévenir que très souvent un test prescrit dans un but précis peut procurer d'autres informations qui n'étaient pas recherchées au départ et savoir s'il souhaite ou non en être informé. Le droit pour le patient de ne pas savoir ne doit en aucun cas être transgressé. Lorsqu'il s'agit d'un mineur ou d'une personne vulnérable, l'autorisation du représentant légal doit être demandée. Si on aboutit au diagnostic d'une maladie génétique grave, il est préférable de donner l'information par écrit. Dans tous les cas, les résultats doivent être rendus par le médecin prescripteur dans le cadre d'une consultation spécialisée de génétique et non par le laboratoire seul.

Tests prénatals

Comme indiqué plus haut, on distingue le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire. Le diagnostic prénatal s'effectue dans deux circonstances différentes. Il peut s'agir d'un couple dont un des membres se sait porteur d'une anomalie génétique ou qui a donné naissance lors d'une grossesse précédente à un enfant atteint d'une maladie génétique. Il peut s'agir aussi de confirmer une maladie génétique soupçonnée lors des échographies pratiquées de façon systématique au cours des grossesses. Le diagnostic prénatal a pour finalité d'informer le couple de la naissance à venir d'un enfant atteint d'une maladie pouvant être sévère et d'en préciser le diagnostic. Il revient au couple de prendre la décision, soit de demander une interruption médicale de grossesse, soit d'accepter de poursuivre la grossesse tout en assurant la meilleure prise en charge de l'enfant à sa naissance. Le diagnostic prénatal nécessite habituellement une amniocentèse avec culture et examen des cellules du liquide amniotique ou une choriocentèse avec prélèvement de cellules du trophoblaste. Cependant, il sera bientôt possible d'examiner l'ADN des cellules fœtales circulant dans le sang maternel. Ces progrès techniques qui rendent le diagnostic prénatal plus facile présentent le risque d'informer les parents d'anomalies mineures. Ceux qui sont en quête d'un « enfant parfait » pourraient opter pour une interruption volontaire de grossesse si l'interruption médicale leur est refusée.

Le diagnostic préimplantatoire est plus rarement réalisé du fait de ses contraintes. Il suppose une stimulation ovarienne, puis le tri des embryons après prélèvement d'une ou deux cellules trois jours après une fécondation *in vitro* et enfin l'implantation intra utérine des embryons sélectionnés. Il concerne principalement les couples risquant de transmettre une maladie génétique grave et qui ont souvent un enfant déjà atteint. Le diagnostic préimplantatoire leur permet d'éviter de devoir recourir à une interruption médicale de grossesse en cas de diagnostic prénatal positif ou, s'il s'agit d'une maladie génétique liée au sexe, d'éliminer les embryons de sexe masculin. La question s'est également posée de sélectionner un enfant pouvant servir de donneur à un frère ou une sœur malade dont le traitement nécessite une greffe de moelle. L'embryon

sélectionné doit être indemne de la maladie et porteur d'un groupe HLA compatible. Le diagnostic préimplantatoire soulève de nombreuses questions éthiques dont les principales sont l'appréciation de la sévérité de la maladie génétique permettant d'y avoir recours, le choix des embryons à transplanter (les hétérozygotes qui donneront des enfants sains mais transmettront la maladie doivent-ils être exclus ?), la possibilité d'instrumentaliser un enfant à naître comme médicament.

Tests effectués à des fins de recherche médicale

Ces tests génétiques concernent de larges populations et ont essentiellement deux objectifs :

— prédire le risque individuel d'être atteint à terme d'une maladie polygénique ;
— découvrir de nouvelles voies biochimiques à la base de ces maladies polygéniques.

Le séquençage de la totalité du génome humain terminé en 2005, puis la carte des haplotypes (série de polymorphismes proches les uns des autres dans le génome) ont permis la mise au point des techniques d'exploration pan génomiques, citées plus haut sous le sigle GWAS, sur un grand nombre d'échantillons. Leur utilisation en épidémiologie nécessite la mise en œuvre de tests d'analyse génétique chez un grand nombre de patients ou de sujets témoins dont les résultats seront collectés dans des bases de données en même temps que les résultats des examens biologiques et cliniques nécessaires aux comparaisons génotype-phénotype. De telles études supposent que plusieurs conditions soient remplies : l'accord signé de tous les participants préalablement informés du but de l'étude, la préservation de l'anonymat de manière à ce que les résultats obtenus ne soient pas détournés de leur finalité initiale et, enfin, la double autorisation d'un comité de protection des personnes (CPP) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Afin d'augmenter la puissance statistique de ces études, il est souvent utile de réunir les résultats et de croiser les données de plusieurs banques. Cette nouvelle étape demandera une extension de l'autorisation de la CNIL. On doit souligner que la plupart des études scientifiques peuvent être cryptées, les calculs statistiques ne nécessitant pas de connaître l'identité des personnes. Certains imaginent la possibilité de multiplier les génotypages d'une population entière comme cela a déjà été fait en Islande. En France, ce type d'étude pourrait être mené de façon progressive en conservant et en analysant l'ADN des nouveau-nés, à partir des échantillons recueillis en vue des dépistages néonataux.

Un problème particulier reste celui des études du génome sur des tissus ou des cellules déjà prélevés et stockés dans des centres de ressources biologiques. Une telle étude doit normalement avoir été préalablement permise par le

donneur qui doit délivrer une autorisation écrite. L'utilisation ultérieure à des fins autres que celles initialement prévues reste soumise, en cas d'étude des caractéristiques génétiques, à une exigence de consentement du donneur. On devrait, cependant, séparer l'étude des mutations somatiques présentes dans des prélèvements tumoraux qui n'ont pas un caractère « identifiant » et doit rester possible, de celle du patrimoine héréditaire qui demande à être strictement encadrée.

Tests effectués dans le cadre de dépistages organisés

En France, les seuls dépistages organisés de maladies héréditaires sont ceux effectués à la naissance. Cinq maladies sont recherchées dont quatre relèvent de mutations : l'hyperphénylalaninémie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose et la mucoviscidose. La cinquième qui est l'hypothyroïdie est rarement d'origine génétique. En fait, les tests utilisés sont, en première intention, des déterminations biochimiques. L'analyse génétique est faite pour confirmer le diagnostic et caractériser la mutation en cause. La mise en application de ces tests nécessite toujours l'autorisation parentale. En cas de tests positifs, les nouveau-nés seront suivis dans des services spécialisés comme les centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose. La question se pose de savoir s'il faut ou non informer les parents de la découverte du statut d'hétérozygote chez un nouveau-né, comme ce peut être le cas dans la mucoviscidose et la drépanocytose où le phénotype s'exprime seulement si les deux allèles sont porteurs de la mutation. Cette information reste utile aux parents qui apprennent que l'un, au moins, d'entre-eux est lui-même hétérozygote. Le même problème se retrouve en cas d'enquête familiale. Le dépistage de la maladie chez les proches pose des problèmes éthiques qui ont été largement discutés. D'une part, le fait de savoir être porteur de la mutation permet le conseil génétique avant procréation et le diagnostic prénatal en cas de grossesse. D'autre part, l'annonce à un sujet sain qu'il est porteur d'une mutation sans conséquences pour lui, mais transmissible à sa descendance et cause possible de maladie pour une partie d'entre-elle, génère anxiété et parfois sentiment de culpabilité, alors que, vu la prévalence de la mutation du gène CFTR dans la population, le risque de donner naissance à un enfant atteint en l'absence d'investigation génétique du conjoint, reste inférieur à 1 %. L'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies s'est posée avec la mise au point de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) qui permet d'identifier un grand nombre de maladies métaboliques. En revanche, de nouveaux dépistages néonataux systématiques reposant sur l'analyse génétique n'ont pas été proposés parce qu'ils ne réunissent pas les critères nécessaires à leur mise en application tels qu'ils ont été définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Les progrès techniques venant d'une plus large application de l'analyse pan génomique font poser la question de l'opportunité de dépistages systématiques

de prédispositions individuelles au sein d'une population. Dans l'immense majorité des cas, l'utilité de tels dépistages est illusoire. La découverte d'un marqueur de risque (habituellement un polymorphisme portant sur un seul nucléotide) n'indique qu'un risque relatif très faible, souvent inférieur à 1,5. La plupart des maladies communes relèvent de l'addition de multiples facteurs de risque dont ceux liés à l'environnement sont souvent prépondérants. Il serait donc nécessaire de rassembler les résultats afin d'accroître la puissance statistique. La seule exception envisageable concerne les données de la pharmacogénétique. On peut prévoir qu'avec le développement des techniques, des puces à ADN permettront le génotypage d'un grand nombre de polymorphismes, en particulier ceux présents dans les gènes de la famille des cytochromes P 450, à des coûts relativement bas. Les renseignements obtenus, rassemblés sur des cartes individuelles informatisées, pourraient être utiles tout au long de la vie pour choisir au mieux les traitements et ajuster leur posologie. Cela supposerait l'entrée de ces tests dans la nomenclature des actes remboursables par l'assurance maladie.

Tests prescrits par les autorités judiciaires

Ces tests génétiques sont utilisés pour identifier des suspects ou des victimes à partir des tissus biologiques retrouvés ou des cadavres et pour établir des liens de filiation. De nombreux pays sont dotés d'une banque de données stockant les empreintes génétiques de délinquants ou de suspects. C'est le cas de la France avec le Fichier National Automatisé d'Empreintes Génétiques (FNAEG). Créé en 2003, il rassemble actuellement plus de 500 000 profils génétiques. Il permet de croiser les informations recueillies avec les identités recensées. Au Royaume Uni, environ 3,5 millions de profils sont enregistrés et 8 à 10 mille rapprochements par an sont effectués. Les analyses génétiques prescrites par les autorités judiciaires concernent les enquêtes criminelles en droit pénal et les tests de filiation en droit pénal et civil. Dans les enquêtes judiciaires criminelles, notamment celles qui concernent les actes de terrorisme, les homicides, les agressions sexuelles et les vols à main armée, tout objet supportant un tissu biologique peut être analysé. Le principe de l'analyse consiste à comparer une empreinte génétique relevée sur le lieu d'un crime avec celle d'un individu (suspect), de la victime, ou bien celles contenues dans une banque de données. La conclusion est, soit le rejet d'identité qui est absolu, soit la haute probabilité d'identité qui dépend du nombre de marqueurs examinés. L'examen de l'ADN d'un cadavre, lorsqu'il est possible, peut l'identifier, par comparaison avec l'ADN de membres de la famille ou de celui contenu dans une base de données. En matière civile, les tests de paternité sont basés sur la comparaison des microsatellites de l'allèle paternel avec ceux observés chez l'enfant. Là aussi, le rejet est absolu et la probabilité de paternité quasi certaine lorsqu'on a étudié les 16 marqueurs disponibles dans les trousses commerciales. Les analyses génétiques à des fins judiciaires sont

subordonnées à la demande d'un magistrat, dans le cadre de procédures spécifiques, et sont également effectuées dans des laboratoires agréés, sous la responsabilité d'un expert judiciaire inscrit sur les listes des cours d'appel ou agréé par la Cour de Cassation. Les tests de filiation sont exceptionnellement réalisés *post mortem* en dehors des études historiques, comme celle récente sur l'identification des restes de la famille impériale de Russie. À l'origine de ces actions, on trouve soit le désir de mieux préciser son identité personnelle en la rattachant à des ascendants connus, soit des raisons purement financières pour ne pas être privé d'un héritage. Le domaine administratif fait appel aux analyses génétiques dans plusieurs pays de l'Union européenne. L'objectif est de vérifier la filiation à l'occasion d'une demande de regroupement familial lors d'une immigration. Les tests sont volontaires. En France, un projet de loi semblable, après avoir suscité une vive émotion, a entraîné la saisine d'urgence du CCNE avec avis rendu le jeudi 4 octobre 2007. Il a été adopté par le parlement avec de nombreux aménagements ; mais, ses difficultés d'application font penser que la loi pourrait être abandonnée. Une des raisons invoquées pour rejeter de tels tests est que la filiation en France relève d'un état de fait (« la possession d'état ») plus que d'une ascendance biologique.

Questions posées par l'ensemble de ces tests et perspectives actuelles

Validation des tests génétiques

Les tests génétiques doivent remplir des conditions d'assurance qualité. En France, les praticiens les réalisant et les laboratoires où ils travaillent doivent être agréés. Ces agréments peuvent concerner la totalité des tests génétiques ou être limités à certains d'entre-eux. La loi distingue l'étape de l'agrément donné par l'Agence de la biomédecine et l'autorisation qui dépend de l'Agence régionale d'hospitalisation. Concernant les trousses mises sur le marché, leur utilisation relève du code de la santé publique et de ses dispositions relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Leur mise sur le marché est soumise à l'obtention du marquage CE. Il s'agit là uniquement des qualités techniques du test, mais non de sa validité clinique, c'est-à-dire de l'évaluation du service rendu au patient. Celui-ci doit être informé de la fiabilité et de la qualité de l'information donnée par ces tests. Le CCNE insiste bien sur le fait que leur pratique injustifiée risque de conforter l'idée illusoire d'un déterminisme génétique.

Conseil génétique et information de la parentèle

Le conseil génétique a pour objet d'informer un couple dont un ou les deux partenaires sont porteurs de mutations connues, des risques de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie héréditaire. On doit leur fournir une information précise sur la nature de la maladie, son caractère d'association ou non au sexe et le risque de transmission de la mutation à leur descendance si

les enfants à naître sont des porteurs sains hétérozygotes. Les informations données peuvent conduire à poser la question, en cas de grossesse, d'un diagnostic prénatal et, plus rarement, préimplantatoire.

L'information de la parentèle demande à concilier le respect du secret médical avec l'obligation d'éviter à autrui un risque connu. La question est facilement résolue lorsque le malade accepte d'informer sa parentèle du caractère héréditaire de la maladie. Il est préférable, dans ce cas, que l'information soit fournie avec le concours du médecin qui précisera la nature et la gravité du risque et saura faire la part des certitudes et des probabilités en essayant d'éviter que l'information donnée soit source d'anxiété et, au pire, d'un sentiment de culpabilité. Le problème est plus complexe lorsque le malade refuse que l'information soit communiquée à la famille ou est dans l'incapacité de le faire, surtout lorsque cette information peut conduire à des mesures de prévention ou de soins. Dans ce cas, la législation a prévu une « procédure d'information médicale à caractère familial » avec l'autorisation du malade concerné. Le malade communique au médecin la liste des personnes de la famille à contacter qui l'adresse à l'Agence de la biomédecine laquelle informe les apparentés. La question du malade qui refuse toute communication directe ou indirecte pose le problème de sa responsabilité vis-à-vis d'autrui lorsque celui-ci a été victime d'une « perte de chance ».

Interdiction d'utiliser les tests génétiques à des fins discriminatoires

Les résultats de tests génétiques pourraient être considérés utiles à l'employeur pour décider d'une embauche ou rendre compatible le poste de travail avec l'état de santé et à l'assureur pour décider de couvrir ou non un risque et fixer le montant de la police. Il est évident que ce type de renseignement ne sera pas fourni par le médecin traitant dans le respect du secret médical. Il y a peu de circonstances où une information génétique est utile à l'employeur, et il n'est pas acceptable que des personnes soient exclues de divers types d'emploi à la suite d'information sur leurs caractéristiques génétiques. Lorsqu'un test génétique est considéré comme pouvant protéger un salarié d'un danger spécifique au travail envisagé, le salarié doit en être informé et donner son consentement à la réalisation du test. Il serait souhaitable qu'une agence indépendante de l'employeur décide de l'opportunité du test et en remette les résultats au salarié qui pourra les tenir secrets. Concernant l'assurance, il est difficile, à l'exception de certaines maladies monogéniques, d'évaluer jusqu'à quel point des tests génétiques sont pertinents pour apprécier l'état de santé d'une personne et leur caractère prédictif à un terme souvent inconnu. Les modèles développés par les actuaires sont fragiles et leurs résultats sont peu probants. De tels tests ne doivent pas être imposés à l'assuré avant la signature du contrat et beaucoup de pays dont la France, interdisent d'utiliser le résultat d'un test existant. On peut d'ailleurs estimer qu'au vu de la diversité génétique de la population, l'assureur doit

assumer les risques provenant de sujets plus susceptibles de contracter des maladies graves puisqu'il bénéficie, à l'inverse, de l'absence ou du faible degré de risque chez les sujets « génétiquement protégés ».

Tests génétiques en libre accès réalisés pour convenance personnelle

En plus des tests d'analyse génétique respectant les conditions légales qui viennent d'être examinés, on constate le développement de tests effectués pour convenance personnelle en réponse aux offres présentes sur internet. Ces offres sont, en général d'un coût modéré lorsque l'urgence n'est pas réclamée, et nécessitent seulement l'envoi par la poste d'un prélèvement biologique provenant de la personne à tester. Trois types de motifs sont habituellement à l'origine de telles demandes : — tests de paternité provenant de pères soucieux de vérifier qu'un des enfants du couple est bien le leur ; — tests de susceptibilité à être atteint de maladies données ; — tests effectués en vue d'établir une appartenance ethnique. De nombreuses firmes apparaissent sur internet. Aux États-Unis, par exemple, « *23andme* » étudie les prédispositions aux maladies courantes. Plus récemment, mais pour un coût nettement plus élevé, une autre société « *Knome* » réalise le séquençage complet du génome en signalant les risques et les avantages attachés à tel ou tel polymorphisme. Plus récemment encore, « *Illumina* » s'est lancée sur ce marché et propose pour un coût de 48 000 dollars ce même séquençage avec une garantie de qualité et commentaire de la séquence par des spécialistes avant communication des données au seul médecin. En Islande où des études du génome ont été effectuées chez tous les résidants, « *deCODE Genetics* » propose ses services pour renseigner sur ses ancêtres et ses caractères héréditaires. Avec les progrès techniques, le champ de ces demandes ne peut que s'étendre, par exemple au diagnostic prénatal, lorsque l'isolement des cellules fœtales du sang maternel deviendra pratique courante.

Les tests de paternité effectués par ces firmes privées suite à des demandes individuelles ont une valeur juridique nulle ; mais leurs conséquences sur la vie familiale peuvent être lourdes en incitant les pères présumés à engager des actions en désaveu de paternité.

Les tests de susceptibilité ne présentent actuellement aucun intérêt clinique malgré les progrès techniques récents comme les études pangénomiques et les séquençages complets. En terme d'épidémiologie génétique ces marqueurs de susceptibilité, pour être utiles, devraient répondre à cinq critères : — correspondre à une forte association avec la maladie ; — discriminer entre les individus qui vont développer la maladie et ceux qui resteront indemnes, ces propriétés discriminatoires étant essentiellement la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives ; — améliorer la prédiction par rapport aux paramètres biologiques habituels, ce qui n'est pas le cas, par exemple, pour les obèses possédant certains variants des gènes PPARγ et CAPN 10 qui ont un risque plus élevé de développer un diabète de type II, mais sans que ces

éléments apportent plus d'information que la glycémie et l'indice de masse corporelle ; — conduire à modifier la prise en charge des sujets à risque et à proposer des stratégies préventives à efficacité démontrée, et ceci dans des conditions financières compatibles avec la politique de santé publique. Chaque SNP correspondant à un facteur de risque faible (inférieur à 1,5) il faudrait en fait 100 SNP pour avoir une bonne capacité discriminatoire, tout en sachant que les facteurs génétiques sont potentiellement modulables par d'autres facteurs génétiques ou environnementaux. L'intérêt pratique de la recherche de ces marqueurs reste donc très limité et on ne peut que décourager ceux qui penseraient ainsi pouvoir prédire leur avenir médical. Cependant, avec le progrès des techniques, il se peut que dans un avenir pas trop éloigné la séquence individuelle d'ADN soit inscrite sur un support informatique à type de carte en espérant que sa consultation apporte un complément d'informations utiles, en particulier dans le choix des médicaments.

On trouve également sur Internet des propositions permettant de mieux connaître ses ancêtres. C'est le cas, notamment, pour les afro-américains qui peuvent ainsi apprendre de quelle région d'Afrique ils sont originaires ou encore leur lien de parenté avec des américains célèbres ayant eu des enfants avec leur domesticité.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

De nombreuses institutions françaises (Conseil d'État, CCNE, Conseil National de l'Ordre des Médecins, INSERM...), européennes (Conseil de l'Europe) et internationales (OCDE, UNESCO...) se sont penchées sur les questions posées par la diffusion des tests génétiques. Toutes partent d'un constat commun : les progrès techniques en génétique, la diminution du coût des examens, les facilités de communication et le désir croissant des individus de mieux connaître leurs origines et leur avenir font qu'il est illusoire de s'opposer à la diffusion des tests génétiques et à un marché en pleine expansion. On ne peut qu'encadrer, informer et faire en sorte que l'anonymat et la volonté des personnes soient respectés au maximum. La révision des lois de bioéthique devrait permettre d'adapter la législation aux évolutions des techniques et de la société. L'Académie nationale de médecine approuve dans son ensemble les recommandations élaborées par les différentes instances citées plus haut. Nous nous limiterons ici à souligner et préciser quelques unes d'entre-elles :

— **Renforcer l'information des médecins sur les indications des tests génétiques effectués à des fins médicales et promouvoir auprès du public des campagnes médiatiques d'information.**
Tout test génétique doit avoir une utilité clinique validée par des études sérieuses et concordantes préalablement à sa mise sur le marché ou son remboursement par l'assurance maladie. Son utilisation impose un suivi

médical, le médecin ayant l'obligation d'informer le patient sur la signification et les limites des résultats donnés.

— **Insister sur la nécessité des consultations génétiques spécialisées tenues par des équipes multidisciplinaires (cliniciens et généticiens) pour le premier entretien et le suivi des malades**
Ces consultations doivent être assurées par des médecins expérimentés qui seuls sont à même de fournir au malade et à sa famille des informations personnalisées soulignant le caractère le plus souvent aléatoire du risque et de donner les conseils appropriés en évitant de faire naître tous sentiments d'anxiété et culpabilité.

— **Mettre en garde le public vis-à-vis des tests de convenance personnelle tels qu'ils sont proposés actuellement par des sociétés commerciales étrangères**
Les renseignements fournis ont une valeur prédictive faible ou nulle, même s'ils sont accompagnés de commentaires médicaux.

— **Demander une harmonisation au plan européen des conditions de contrôle de l'ensemble des laboratoires afin qu'ils obéissent tous à des exigences communes de qualité technique.**
La standardisation technique fait en effet cruellement défaut. Le contrôle de qualité de certains laboratoires a mis en évidence un pourcentage trop élevé d'erreurs. Un réseau européen, EuroGentest, en coopération avec Orphanet, s'attache au développement et à l'harmonisation des tests, à leur standardisation, à l'accréditation des laboratoires (mise en place d'une norme ISO en 2001). Le processus d'accréditation est initié en France et sera obligatoire en 2016. Il a pour but de créer un réseau d'excellence en organisant, notamment, la formation des professionnels médicaux et techniques et l'information du public. Les réglementations devront évoluer avec les progrès techniques, scientifiques et médicaux.

— **Demander aux pouvoirs publics de définir une position vis-à-vis des demandes de tests de paternités effectués à l'étranger**
On doit attirer l'attention de l'opinion sur les erreurs possibles d'analyses provenant de laboratoires peu ou pas contrôlés et sur la nécessité de faire confiance uniquement aux laboratoires français ayant l'agrément des autorités de tutelle.

— **Surveiller la création de biobanques privées réunissant les résultats obtenus chez les malades examinés**
On doit insister sur le fait qu'à l'inverse des données biochimiques, les analyses de l'ADN ont un caractère identifiant. La confidentialité doit donc être exigée avec interdiction de la divulgation ou de la vente des fichiers constitués.

— **Définir régulièrement quels tests doivent être remboursés par l'assurance maladie et garantir un accès égalitaire à ces tests. Au vu de la**

rapide évolution des connaissances, la nomenclature des actes remboursables doit faire l'objet de révisions fréquentes

Le remboursement des tests est très variable selon les pays. En Belgique et en Hollande, il n'est pratiqué que si le test est effectué dans des Centres experts, où la valeur des informations cliniques recueillies, la qualité du laboratoire et celle de la recherche qui y est effectuée ont été reconnues. En Allemagne, c'est l'assureur qui décide. En France, si les pouvoirs publics financent l'activité des laboratoires agréés de génétique moléculaire dans les centres hospitaliers, peu d'actes effectués dans le secteur privé sont remboursés par l'assurance maladie alors qu'en particulier, ceux relatifs à la pharmacogénétique connaissent un essor important. Une médecine à deux vitesses risque donc de se développer.

— **Maintenir la réglementation actuelle en matière d'assurance décès et de droit du travail**

L'assureur en matière d'assurance couvrant les risques d'invalidité et de décès a la possibilité de s'informer des antécédents familiaux et de l'existence de maladies exprimées cliniquement, mais non d'exiger la réalisation de tests d'analyse génétique. Même si l'assurance n'a pas pour objet de couvrir des risques jugés inéluctables, il serait dommageable de modifier la situation actuelle. De même, en matière d'embauche, toute discrimination basée sur les résultats d'analyse génétique doit rester interdite.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ardaillou R., Le Gall J.Y. — Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2006, *190*, 1745-1760.

[2] Bourel M., Ardaillou R. — Pharmacogénétique et pharmacogénomique. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2006, *190*, 9-24.

[3] Cabanis A., Le Gall J.Y., Ardaillou R. — Identification des personnes par des analyses biométriques et génétiques. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2007, *191*, 1779-1782.

[4] Cambon-Thomsen A. — L'information génétique dans la société de l'information. *Revue politique et parlementaire*, 2009, Nº 1050.

[5] Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis 76. À propos de l'obligation d'information génétique familiale en cas de nécessité médicale. 24 avril 2003.En ligne dans : www.ccne-ethique.fr

[6] Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis 86. Problèmes posés par la commercialisation d'autotests permettant le dépistage de l'infection VIH et le diagnostic de maladies génétiques. En ligne dans: www.ccne-ethique.fr

[7] Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis 97. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à

l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose).11 janvier 2007. En ligne dans : www.ccne-ethique.fr

[8] Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Avis 100. Migration, filiation et identification par empreintes génétiques. 4 octobre 2007. En ligne dans : www.ccne-ethique.fr

[9] Commission européenne. 25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques. Bruxelles. 2004. En ligne dans : "http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/report_en.htm " http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/report_en.htm

[10] Conseil d'État. Révision des lois de bioéthique. Quatrième partie : examen des caractéristiques génétiques : respecter la volonté des personnes et renforcer leur information. ; 2009. En ligne dans : www.conseil-etat.fr

[11] Conseil de l'Europe. Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales. Strasbourg. Novembre 2008. En ligne dans : http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Html/203.htm

[12] Conseil National de l'Ordre des Médecins. Tests génétiques à des fins médicales : la fin de l'innocence. Journée d'éthique. 22 janvier 2009.

[13] Genetic information and testing in insurance and employment: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics*, 2003, *11*, Suppl 2, S11-S12.

[14] Goldstein D. — Common genetic variation and human traits. *New. Engl. J. Med.*, 2009, *360*: 1696-1698.

[15] Hardy J., Singleton A. — Genomewide association studies and human disease. *New. Engl. J. Med.*, 2009, *360*, 1759-1768.

[16] Hauw J.J., Ardaillou R. — Modifications à apporter à la législation sur les centres de ressource biologique. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2009, *193*, 729-738.

[17] Hirschorn J.N. — Genomewide association studies — Illuminating biological pathways. *New Engl. J. Med.*, 2009, 367, 1699-170.

[18] Inserm. Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales. Expertise collective. Jouve, Paris. 2008.

[19] Jordan B. — Chroniques génomiques : le déclin de l'empire des GWAs. *Med. Sci.*, 2009, *25*, 537-539.

[20] Jordan B. — Chroniques génomiques : chacun sa séquence ! *Med. Sci.*, 2009, *25*, 647-648.

[21] Kaplan J.C., Delpech M. — Biologie moléculaire et médecine. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2007.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

— Anne Cambon-Thomsen, Directrice de recherches au CNRS, UMR Inserm 558, Université — Paul Sabatier, Toulouse.
— Florent Soubrier, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.
— David Tregouët, Docteur en sciences mathématiques, biostatisticien, Inserm U 937, Paris.
— Ségolène Aymé, Directeur de recherches à l'Inserm, Orphanet, Inserm SC11, Hôpital Broussais, Paris.

— Laurent Degos, Directeur de la Haute Autorité de Santé, St Denis La Plaine.
— Didier Sicard, ancien président du Comité Consultatif National d'Éthique, Paris.
— Christian Bréchot, ancien directeur général de l'Inserm, Mérieux Alliance, Lyon.
— Thomas Bourgeron, Directeur de recherches, Institut Pasteur, Paris.
— Marc Delpech, professeur à l'Université Paris Descartes, Hôpital Cochin et Inserm U 567, Paris.
— Jean-Jacques Cassiman, Center for human genetics, Louvain, Belgique.
— Jean-Louis Mandel, professeur au Collège de France, Strasbourg.
— Dominique Stoppa-Lyonnet, professeur à l'Université Paris Descartes, Institut Curie, Paris.
— Philippe Beaune, Chef du service de biochimie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 8 décembre 2009, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2121-2126, séance du 8 décembre 2009

RAPPORT 09-19

Au nom d'un groupe de travail et de la Commission XX (Technologies biomédicales)*

Les bonnes pratiques de désinfection des sondes d'échographie endo-vaginales et endo-rectales

MOTS-CLÉS : SANTÉ PUBLIQUE. HYGIÈNE. DÉSINFECTION. ENDOSCOPIE. ÉCHOGRAPHIE. RADIOLOGIE. INFECTION CROISÉE. GUIDE DE BONNES PRATIQUES.

Good practices for disinfection of endo-vaginal and endo-rectal ultrasonic probes

KEY-WORDS (Index Medicus): PUBLIC HEALTH. HYGIEN. DISINFECTION. ENDOSCOPY. ULTRASONOGRAPHY. RADIOLOGY. CROSS INFECTION. PRACTICE GUIDELINE.

Emmanuel-Alain CABANIS ** et Claude-Henri CHOUARD **

RÉSUMÉ

La précision de l'échotomographie per-cutanée, investigation diagnostique inoffensive, augmente, quand la sonde émettrice-réceptrice se rapproche de l'organe exploré, d'où l'utilisation des voies naturelles (dont vagin et rectum). Ces sondes, fragiles et coûteuses, sont engainées et nettoyées après chaque examen pour éviter toute contamination. Les produits et techniques de désinfection, avec guides de bonnes pratiques, sont régulièrement mis à jour. La conférence de presse d'une association de patients à Paris le 16 janvier 2009, note une discordance entre opinion de scientifiques étrangers et recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) sur la désinfection des sondes endo-rectales et endovaginales (rapport (14.12.07) confirmé par avis (17.10.08) puis communiqué (16.01.09). M. Jean-Paul Delevoye, Médiateur de la République, s'en inquiète. Sa lettre au Secrétaire perpétuel (22.01.09) saisit l'Académie. Elle a déjà rapporté sur ces questions. Le groupe de travail constitué, dès les premières de ses vingt auditions, élargit l'analyse à tous les orifices naturels et aux spécialités médico-chirurgicales concernées. Un premier chapitre rappelle l'évolution technique et relationnelle de la

* Constitué de : R. ARDAILLOU, J. BAZEX, P. BÉGUÉ, J.-P. BOUNHOURE, F. BRICAIRE, E.A. CABANIS, J. CHAMBRON, C.-H. CHOUARD, F. DUBOIS, J. FROTTIER, J. HUREAU, H. LACCOURREYE, J.-R. LE GALL, Y. LOGEAIS, J. MILLIEZ, J. NATALI, J. PHILIPPON, J.D. PICARD, R. HENRION, J. ROCHEMAURE.

** Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : cabanis@quinze-vingts.fr, claude-henri@chouard.com.

médecine et définit les mots, sources de polémique. « Endo-cavitaire » oppose les sites naturels « ouverts » commençant là où la peau cède à la muqueuse, fragile et sécrétante, qui tapisse l'espace transitoirement rempli ou collabé (tube digestif, voies génitales) ou bien aérique (oreille moyenne, alvéoles pulmonaires), avec germes, pathogènes ou non, en gradient décroissant en profondeur (appareil génital féminin, voies aériennes supérieures) aux sites « fermés », stériles (vasculaires cérébro-spinaux, articulaires) non concernés ici. L'équilibre entre pouvoir pathogène des micro-organismes et défenses du sujet se décompense pour différentes raisons, dont celle de l'effraction de la muqueuse, par traumatisme iatrogène ou par geste chirurgical, diagnostique (biopsie prostatique transrectale...) ou thérapeutique (ablation de polype...). Les microorganismes pénètrent et deviennent pathogènes. Parmi les dispositifs médicaux (DM) introduits, ceux à diagnostic visuel direct (endoscopie ou échographie) respectent la muqueuse, alors que ceux à fonction chirurgicale diagnostique (biopsie) ou thérapeutique (exérèse) ne sont pas concernés (instruments jetables ou stérilisables). Il faut expliquer au public la relation entre efficacité et dangerosité des techniques, durée d'exposition, nature et concentration des produits utilisés... Le poids des mots joue : « haut et bas » niveaux n'ont pas le même poids s'ils s'appliquent à un risque ou à une action bienfaisante (annexes). Deuxième chapitre, celui de la règlementation en désinfection des DM, en France et à l'étranger, relève de deux démarches. L'évaluation d'un risque infectieux a trois niveaux (deux seulement aux USA, source de confusions), « haut » (donc stérilisation, circ. DGS/ DHOS (20.10.97), « médian » et « bas », mesurant le risque de transmission, selon l'acte médical, le tissu et une possible pathologie infectieuse (dont le risque prion Circ. DGS 14.03.01). Les deux derniers mènent à la désinfection, éliminant seulement les micro-organismes « indésirables ». Normalisation : la désinfection, aux niveaux de risques bas et moyen (méthodes, arbres décisionnels, procédures et produits utilisés) garantit méthodologies et réutilisation sécurisée des DM, avec consensus des sociétés internationales de spécialités. Une labellisation nationale « NF » (normes France, AFNOR, Ass. Fr. de NORmalisation) et européenne « NF EN » (plus de 25 "european norms") expliquent la norme « NF EN 14885 (février 2007), précisant propriétés et conformité des temps de contact, température, diluant d'un produit à propriétés désinfectantes et utilisation médicale. Nettoyeurs de DM et leurs désinfectants ont leurs normes NF EN et International Standard Organization (ISO 15883). À chaque procédure correspondent des propriétés bactéricides, fongicides, virucides, voire sporicides. La distinction d'efficacité se fait sur « l'état de propreté » de l'instrument après le premier patient et, non pas, sur le seul spectre anti-microbien. En France, se succèdent « Guide des bonnes pratiques de désinfection des DM » du CSHPF (1998), la mise à jour de la Circulaire « agents transmissibles non conventionnels », le rapport « Gaines de protection à usage unique pour DM réutilisables » (HSCP, CTINILS et AFSSAPS, 14.10.07), le rapport de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS, 05.02.08) « Analyse du risque infectieux lié aux échographies endocavitaires en l'absence de protection ou de désinfections des sondes entre patients », suivis, le 17.10.08 par un « avis relatif à La désinfection des sondes à échographie endocavitaire. Recommandations sur l'utilisation de gaines de protection au lieu de la désinfection pour certains dispositifs médicaux », avis puis communiqué de presse HCSP (16.01.09). L'InVS conclut « Pour chacun des micro-organismes retenus dans cette analyse, les risques (...) sont très faibles (...), le risque infectieux lié aux échographies endocavitaires sans biopsie (...) inconnu. Aucun cas d'infection lié à ce contexte n'est rapporté dans la littérature (...) ». La classification de Spaulding (Guide 1998), classe les traitements en « niveaux de risque infectieux

bas, médian ou haut » mais ne définit pas les caractéristiques des désinfectants. La Liste Positive des Désinfectants se base sur trois niveaux de traitement 1, 2 ou 3 avec leurs propriétés bactéricides, fongicides, virucides, voire sporicides. L'état de l'instrument après le premier patient définit le Niveau 1, « propre » (gaine sans contact ou contact de peau saine, désinfectant NF EN 14885, en conditions de propreté), le Niveau 2 (contact de secrétions biologiques ou gaine rompue = protocoles en conditions de saleté, prétraitement de nettoyage suivi de trempage (acide peracétique...) ou gaz-plasma). Un traitement stérilisant de niveau 3 est contre-productif sans prétraitement de nettoyage. Niveau 3 : l'instrument doit être utilisé stérile. La « désinfection par rayons UV C », présentée faussement comme de niveau 2 est non fondée, sans norme expérimentale, de niveau 1 seul, et nécessite un nettoyage préalable. Le chapitre suivant évoque l'affaire exceptionnelle du Dr X, origine de la demande (septembre 2007, 5 cabinets de radiologie du nord de la France). La discussion donne une explication mercantile au matériel à UVC, inefficace. Enfin, trois réponses viennent aux questions résumant la saisine : l'émotion initiale suscitée n'est pas justifiée, même si elle est explicable, car provoquée par une information incomplète, à l'occasion de l'événement exceptionnel ci-dessus ; sur les méthodes de désinfection, différentes pratiques ne s'opposent pas. Au contraire, les réglementations et normes industrielles convergent, en France, en Europe et aux USA. Depuis 2007, les sociétés savantes, médicales et chirurgicales, ont appliqué les recommandations du HCSP à leurs propres recommandations de bonnes pratiques ; la discordance « constatée » entre les recommandations de bonnes pratiques médicales du HCSP et l'opinion des scientifiques rassemblés par l'Association de Patients, n'est pas préoccupante. Elle n'est qu'apparente, par une discordance des mots et non des faits.

SUMMARY

The precision of percutaneous echotomography, a safe diagnostic investigation, increases as the probe nears the target organ. Hence the use of natural pathways, including the vagina and rectum. These probes are fragile and expensive, and are sheathed and cleansed after each examination, to avoid infection. The products and techniques used for disinfection, and good practice guidelines, are regularly updated. The press conference held by a patient association in Paris on 16 January 2009 underlines a conflict of opinion between foreign scientists and the recommendations of the French Authority for Public Health (HCSP) on the disinfection of endorectal and endovaginal probes, dated 14 December 2007. M. J.-P. Delevoye, Mediator of the Republic, wrote to the Perpetual Secretary of the French Academy of Medicine on 22 Jan 2009, requesting an opinion. The Academy has already examined these questions. The task force, early in its series of twenty auditions, extended their analysis to cover all natural orifices and all relevant medico-surgical specialties. The first chapter of the Academy's report recalls the relational and technical evolution of medicine and defines certain controversial terms. " Endocavitary " — " open " natural sites, where the skin is replaced by a fragile secretory mucosa, that lines the spaces transiently filled or collapsed (digestive tube, genital tracts) or air-filled cavities (middle ear, bronchi, etc.), in which micro-organisms (pathogenic or saprophytic) become gradually less abundant as the depth from the surface increases (female genital tract, upper airways, etc.) — are distinguished from " closed ", sterile sites (vascular, cerebrospinal, articular), that are not

concerned by this issue. The balance between microbial pathogenicity and host defenses may be upset by various factors, including mucosal damage due to iatrogenic trauma or surgery, and diagnostic (transrectal prostatic biopsy, etc.) or therapeutic procedures (polyp removal, etc.). Medical devices used for direct visual diagnosis (endoscopy or sonography) respect the mucous membranes, while those used for surgical diagnosis (biopsy) or treatment (excision) are not concerned, as they use disposable or sterilisable instruments. It is necessary to explain to the public the relationship between the efficacy and risks of a given technique, the duration of exposure, the nature and concentration of the products used, etc. The choice of words is important : " high " and " low " do not mean the same thing when describing a risk and a benefit (annexes). The second chapter examines the regulation and disinfection of medical devices in France and abroad, from two approaches. The three grades of infectious risk (only two in the United States, representing a source of confusion) : " high " (requiring sterilization, DGS/DHOS circular dated 20 October 1997), " medium " and " low ", measure the risk of transmission, depending on the medical procedure, the tissue, and possible infections (including prions, DGS circular dated 14 March 2001). These latter two categories require disinfection, to eliminate only " undesirable " microorganisms. Normalization : disinfection, depending on the low and medium risk levels (methods, decision trees, procedures and products used) methodological guarantees and safe reuse of medical devices, with consensus statements from learned societies. A national label " NF " (French norm, AFNOR) and the European " NF EN " (more than 25 European norms) explain the norm " NF EN 14885 (February 2007), specifying the properties and conformity of the disinfectant contact time, temperature, diluents, and medical use. Medical device cleaners and their disinfectants are covered by NF EN and International Standard Organization norms (ISO 15883). Each procedure is subject to bactericidal, fungicidal, virucidal and possibly sporicidal criteria. The distinction of efficacy is based on " the state of cleanliness " of the instrument after the first patient, and not only on the antimicrobial spectrum. In France, the relevant documents comprise " Good practice guidelines for disinfection of medical devices " from CSHPF (1998), an update of the " Non conventional transmissible agents " circular, a report entitled " Single-use protective sheaths for reusable medical devices " (HSCP, CTINILS and AFSSAPS, 14 October 2007), the Health Watch Institute report (InVS, 5 February 2008) entitled " Analysis of the infectious risk linked to endocavitary sonography in the absence of probe protection or disinfection between patients ", followed on 17 October 2008, by an " Opinion statement on disinfection of endocavitary ultrasound probes. Recommendations on the use of protective sheaths instead of disinfection for some medical devices " ; and an opinion statement and press release from HCSP (16 January 2009). InVS concluded that " For each of the microorganisms analyzed here, the risks (...) are very low (...), the infectious risk linked to endocavitary ultrasound probes without biopsy (...) is not known. No cases of infection in this setting have been reported in the literature (...) ". Spaulding's classification (1998 Guide) classifies treatments as having a " low, medium or high infectious risk " but does not define the characteristics of disinfectants. The Positive List of Disinfectants is based on three levels of treatment (1, 2 and 3) and their bactericidal, fungicidal, virucidal, and possibly sporicidal properties. The state of the instrument after the first patient defines Level 1, " clean " (sheath without contact, or contact with healthy skin ; disinfectant NF IN 14885, in clean conditions), Level 2 (contact with biological secretions, or broken sheath = protocols in contaminated conditions, cleansing pretreatment followed by soaking (peracetic acid, etc.) or gas-plasma). Sterilizing treatment (level 3) is

counterproductive without cleansing pretreatment. Level 3: the instrument must be used sterile. Disinfection with UVC radiation, falsely represented as level 2, has no firm basis, without an experimental norm ; level 1 only ; and necessitates preliminary cleansing. The next chapter examines the exceptional case of Dr X, from whom the request originated (September 2007, 5 radiology units in northern France). The discussion gives a mercantile explanation to UVC equipment, which is ineffective. Finally, three answers are provided to the initial question: the considerable emotion initially expressed was unjustified, although understandable, being due to incomplete information, following the exceptional event described above ; different methods of disinfection are acceptable. Regulations and industrial norms in France, Europe and the United States tend to agree. Since 2007, medical and surgical learned societies have applied HCSP recommendations to their own practice guidelines ; the " observed " conflict between HCSP guidelines and the opinion of scientists consulted by the patient association is not a source for concern. It is simply due to a problem of words, not facts.

CONCLUSION

Questions de la saisine et réponses du groupe de travail

La lettre du Médiateur de la République, Monsieur Jean-Paul Delevoye, se résume en trois questions :

La controverse actuelle relative à la désinfection des sondes d'échographies endocavitaires notamment endovaginales et endorectales mérite-t-elle l'émotion suscitée ?

La réponse est non : la controverse en question ne mérite sûrement pas l'émotion suscitée. Toutefois, cette émotion est explicable. Elle a été provoquée, à l'occasion d'un événement exceptionnel hors des normes et des règlements, par une information incomplète.

Différentes pratiques s'opposent-elles vraiment sur les méthodes utilisées pour les désinfecter ?

La réponse est non : les pratiques ne s'opposent pas.
Elles ne s'opposent pas en ce qui concerne les appareillages et les procédures ; au contraire leur convergence est en cours dans le domaine de la réglementation des normes industrielles entre la France, l'Europe et les USA. Les pratiques médicales ne s'opposent pas, ni en France ni à l'étranger. Toutes les sociétés scientifiques spécialisées ont adapté les recommandations du HCSP depuis 2007 à leurs propres recommandations de bonnes pratiques.

Existe-t-il une discordance préoccupante entre les dernières recommandations de bonnes pratiques médicales du Haut Conseil de la Santé Publique et l'opinion des scientifiques rassemblés par l'Association de Patients, à l'occasion de sa conférence de presse du 17 janvier 2009 ?

La réponse est non : la discordance « constatée » n'est pas préoccupante. Elle est seulement apparente : c'est une discordance de termes et non de faits.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 8 décembre 2009, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

Ce rapport, dans son intégralité, peut être consulté sur le site www.academie-medecine.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2127-2130, séance du 1er décembre 2009

COMMUNIQUÉ : MISE AU POINT

Au nom de l'Académie nationale de médecine, de l'Académie des sciences et de l'Académie des technologies

Réduire l'exposition aux ondes des antennes-relais n'est pas justifié scientifiquement

MOTS-CLÉS : RADIOFRÉQUENCES. AFSSET. PORTABLE. ANTENNE-RELAIS. TÉLÉPHONIE MOBILE. RISQUE.

André AURENGO *

L'Académie nationale de médecine, l'Académie des sciences et l'Académie des technologies ont constitué un groupe d'experts auquel a été demandé un avis sur les risque sanitaires des radiofréquences. Il approuve sans réserve[1] les conclusions du rapport scientifique de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (Afsset) sur les radiofréquences, rendu public le 15 octobre 2009, qui confirment celles de nombreuses autres expertises collectives.

Ce rapport représente une somme de travail considérable et couvre avec pertinence et pédagogie les questions posées par l'impact sanitaire éventuel des communications sans fil et en particulier de la téléphonie mobile. Il donne aux citoyens et aux élus les éléments scientifiques nécessaires à une gestion apaisée des questions posées par la téléphonie mobile et permet d'éclairer la justice.

Il montre tout d'abord que les hypothèses concernant les mécanismes biologiques qui auraient pu être à l'origine d'un effet sanitaire des radiofréquences n'ont pas été confirmées :

— les champs électromagnétiques utilisés en téléphonie mobile ne génèrent pas de radicaux libres de l'oxygène et ne potentialisent pas le stress oxydant (page 152) ;

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : aurengo@wanadoo.fr

[1] Il attire cependant l'attention sur le fait qu'une incertitude sur les expositions mal prise en compte fausse non seulement les estimations des risques relatifs, mais également leur intervalle de confiance. Ce point est important en ce qui concerne les parties de l'étude interphone déjà publiées ; il permet probablement d'expliquer certains résultats contradictoires.

— ils ne sont ni génotoxiques, ni co-génotoxiques, ni mutagènes (page 165) ;
— il ne semble pas exister d'effet inducteur non thermique des radiofréquences sur l'apoptose cellulaire, en particulier pour les cellules d'origine cérébrale (page 170) ;
— ils n'ont pas d'effet cancérogène ou co-cancérogène (page 174) ;
— ils n'ont pas d'effet délétère sur les cellules du système immunitaire (page 177) ;
— les travaux conduits depuis 2005 convergent vers une absence d'effet sur la barrière hémato-encéphalique pour des niveaux d'exposition (DAS) allant jusqu'à 6 W/kg (page 183) ;
— ils ne modifient pas la sécrétion de mélatonine (page 215) ;
— ils ne provoquent pas d'augmentation d'incidence ou l'aggravation de cancers expérimentaux dans les conditions testées (page 401) ;
— à ce jour, aucun mécanisme d'interaction onde-cellule n'a été identifié (page 25) ;
— il n'y a pas à ce jour de preuve de l'augmentation du risque de tumeur intracrânienne lié à l'utilisation régulière de téléphone mobile par un phénomène de promotion (page 249).

Il met également fin à certaines polémiques en précisant que :

— les antennes-relais n'émettent pas de basses fréquences (page 96) ;
— « *Le rapport BioInitiative doit donc être lu avec prudence : il revêt des conflits d'intérêts dans plusieurs chapitres, ne correspond pas à une expertise collective, est de qualité inégale selon les chapitres et est écrit sur un registre militant* » (page 324) ;
— aucune étude ne montre que l'électrohypersensibilité est due aux ondes électromagnétiques. Les études suggèrent un effet nocebo (inverse de l'effet placebo : troubles relatés résultant d'un mécanisme psychologique) et des facteurs neuro-psychiques individuels (page 308) ;
— la demande d'abaisser les valeurs limites à 0,6 V/m n'a aucune justification scientifique (page 340).

Il conclut : *Au vu de l'analyse détaillée et critique des travaux effectuée par le groupe de travail, et compte tenu par ailleurs de l'état antérieur des connaissances, aucune preuve convaincante d'un effet biologique particulier des radiofréquences n'est apportée pour des niveaux d'exposition non thermiques, dans les conditions expérimentales testées.* (p 400).

Pour l'analyse des publications sur les effets biologiques éventuels, la démarche exemplaire des auteurs du rapport doit être rappelée : ils ont appliqué aux 226 publications récentes sur les effets biologiques des radiofréquences qu'ils ont analysées, une première sélection, fondée sur la qualité méthodologique des aspects physiques (exposition aux radiofréquences) et biologiques (effet recherché, protocole, etc.). Cette première sélection n'a retenu que 97 études, dont 86 ne montrent pas d'effet et 11 en rapportent.

Ces 11 études rapportant un effet n'ont pas été validées. En effet, aucune d'entre elles n'a été répliquée alors qu'un critère essentiel de validation scientifique demeure la réplication de la même expérience par d'autres équipes avec l'obtention des mêmes résultats : *les conclusions du groupe de travail sont donc fondées sur des résultats de travaux rigoureux et sur la concordance de ces résultats obtenus par plusieurs études différentes*. (rapport Afsset p. 24). Plusieurs sont en contradiction avec d'autres études. Les effets rapportés n'ont été observés qu'à des niveaux d'exposition (DAS) 5 000 à 30 000 fois plus élevés que ceux créés par la quasi-totalité des antennes relais.

C'est pourquoi les Académies considèrent que ces études ne justifient pas une diminution de l'exposition aux antennes-relais. L'avis du groupe d'experts va dans le même sens puisque le rapport précise simplement : « *le groupe de travail recommande... de répliquer quelques études analysées dans ce rapport et qui montrent des effets biologiques probablement physiologiques (sur le débit sanguin cérébral, etc.)* » (page 403).

Ces conclusions rejoignent celles de nombreux autres organismes, nationaux, européens et mondiaux qui ont conduit des expertises collectives comparables, en particulier l'OMS, le SCENIHR et l'Académie nationale de médecine. Elles sont relayées dans le communiqué de presse du 16 octobre 2009 des ministres M^{mes} Bachelot, Kosciusko-Morizet et Jouanno : « *le rapport de l'Afsset confirme que l'exposition du public due aux antennes-relais de téléphonie mobile n'engendre pas de risques sanitaires identifiés pour la population riveraine* ». Le rapport de l'OPECST et celui de l'ICNIRP parus quelques semaines plus tard arrivent aux mêmes conclusions.

Les Académies s'étonnent que la présentation de ce rapport n'ait pas particulièrement insisté sur ces aspects rassurants, mais au contraire sur les 11 études rapportant des effets. Ces études justifient un essai de réplication mais ne constituent pas pour autant des « signaux d'alerte » crédibles. Elles ne sont pas considérées comme telles dans le rapport scientifique dont les conclusions sont différentes. Cette présentation a paradoxalement inquiété le public en proposant, sans justifications claires, des mesures de réduction des expositions.

Les Académies relèvent que le rapport des experts indique (page 400) :

> *« ... aucune preuve convaincante d'un effet biologique particulier des radiofréquences n'est apportée... À ce jour, il ressort de cette analyse que, en conditions non thermiques, les radiofréquences supérieures à 400 MHz ne modifient pas les grandes fonctions cellulaires... »*

en contradiction avec le communiqué de presse qui commence par :

> *« Le rapport de l'Afsset met en évidence l'existence d'effets des radiofréquences sur des fonctions cellulaires, rapportées par une dizaine d'études expérimentales considérées par l'Afsset comme incontestables ».*

- Les Académies rappellent que des mesures de précaution préconisées sans justification suffisante ne peuvent que renforcer artificiellement les préoccupations de la population. Elles sont de nature à créer un stress supplémentaire dont l'impact non négligeable en termes de santé publique doit être mis en balance avec le bénéfice sanitaire attendu.
- Il est techniquement possible de réduire l'exposition aux antennes-relais en les multipliant (et en réduisant leur zone de couverture). Mais, dans certains cas, le portable augmente sa puissance d'émission chaque fois que l'on passe d'une zone de couverture à une autre, et l'exposition au téléphone portable est 100 à 100 000 fois plus élevée que celle aux antennes. On risque donc d'augmenter, sans justification, l'exposition des quelque 85 % des français qui utilisent un portable. Le rapport Afsset précise page 406 : *« le groupe de travail recommande de peser avec soin les conséquences d'une telle réduction, notamment : — en termes de multiplication du nombre des antennes ; — et en termes d'augmentation possible de l'exposition de la tête aux radiofréquences émises par les téléphones mobiles »*.

Les Académies déplorent que ces études aient été présentées comme « *incontestables* » invitant à réduire l'exposition aux antennes-relais. Ceci ne ressort ni du rapport scientifique de l'Afsset, ni des conclusions des autres rapports récents, ni de l'analyse de ces études. Des mesures de réduction des expositions ne peuvent aujourd'hui relever que d'une décision de gestion politique.

Les Académies soutiennent la réflexion conduite actuellement sur une Charte de l'expertise qui éviterait la traduction inexacte des données de l'expertise scientifique en termes de mesures sanitaires.

Les Académies recommandent de poursuivre les recherches épidémiologiques et biologiques dans le domaine des radiofréquences, en veillant à une méthodologie rigoureuse.

Les Académies alertent sur une réduction irréfléchie de l'exposition aux antennes-relais qui pourrait aboutir à un effet inverse pour la grande majorité des français, sans bénéfice sanitaire pour les autres.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 1er décembre 2009, a adopté le texte de cette mise au point moins trois abstentions.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2131-2135, séance du 15 décembre 2009

CHRONIQUE HISTORIQUE

Quarante-quatre ans avant l'Académie Royale de Médecine, la Société Royale de Médecine

Mots-clés : Société royale de médecine, 1776-1793. Vicq d'Azyr Félix, 1748-1794. Médecine. Histoire de France xviii^e^. Santé publique, France xviii^e^.

Forty-four years before the Royal Academy of Medicine, the Royal Society of Medicine

Key-words (Index medicus) : Royal society of medicine, 1776-1793. Vicq d'Azyr Felix, 1748-1794. Medicine. History, France xviii^e^. Public health, France xviii^e^.

Laurence CAMOUS*, Jacques-Louis BINET**

La Société royale de médecine est née de la volonté conjuguée de trois hommes Turgot, Contrôleur général des Finances, ancien intendant du Limousin, Lassonne, Premier médecin du Roi et Félix Vicq d'Azyr, docteur régent et membre de l'Académie des Sciences.

Leur but était de créer une structure gouvernementale capable d'établir une politique de santé publique fondée sur une étude statistique et épidémiologique des maladies qui affectaient le pays.

La Société royale de Médecine est créée en 1776 par un arrêt du conseil du roi avec la mission « d'entretenir avec les médecins du royaume une correspondance pour les épidémies, les épizooties et la médecine pratique ». Dissoute, comme toutes les Académies en 1793, elle fait figure d'aïeule pour notre Compagnie et, image tutélaire, elle apparaît aujourd'hui comme une référence au passé mais aussi un modèle pour l'avenir.

Félix Vicq d'Azyr, médecin aujourd'hui méconnu, en conçoit l'organisation et l'anime comme secrétaire perpétuel pendant 17 ans.

Né à Valognes dans le Cotentin en 1748, il entreprend des études de philosophie à Caen puis reprend la tradition familiale en suivant des études de médecine. Déçu par la qualité de l'enseignement dispensé à la Faculté de Médecine de Paris, il se rapproche du Jardin du Roi et suit l'enseignement d'Antoine Petit et de Louis Marie

* Directrice de la Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine, e-mail : laurence.camous @academie-medecine.fr

** Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine.

Daubenton dont il épouse la nièce. Pressenti pour succéder à Antoine Petit à la chaire d'anatomie du Jardin du Roi, Buffon lui préfère Antoine Portal qui, en 1820, convaincra Louis XVIII de créer l'Académie royale de Médecine.

Il se fait connaître par ses publications d'anatomie comparée à la fois morphologique et fonctionnelle sur les oiseaux et les poissons, exposant une anatomie « sinon évolutive, du moins adaptative ». Son *Traité d'anatomie et de physiologie*, publié en 1786 reprendra ces travaux ainsi que ses *Mémoires sur l'anatomie du cerveau*. Vicq d'Azyr occupe entre 1780 et 1788 la chaire d'anatomie comparée à l'École vétérinaire de Maisons-Alfort.

Il apparaît comme un savant du siècle des Lumières et, reprochant aux Gautier d'Agoty leur emportement coloré presque romantique qui masque souvent « l'imprécision anatomique », il souligne dans ses lithographies de quelques fins traits rouges la circulation de la dure-mère.

Ses premiers travaux lui valent d'être élu à l'Académie des Sciences en 1774.

Dès cette date, Vicq d'Azyr se fait connaître comme épidémiologiste. En effet, Turgot demande à l'Académie des Sciences de nommer un médecin pour lutter contre une épizootie, « sorte de peste bovine » venue d'Espagne, qui décime les troupeaux. Vicq d'Azyr est désigné et mène une gestion remarquable de cette épizootie. Il fait abattre le bétail contaminé et réunit pendant deux années, les médecins de Gascogne, de Guyenne, de Picardie, puis de Normandie, de Flandre, d'Artois. Il leur apprend à inoculer le bétail, à isoler les paroisses contaminées, désinfecter les étables, les cuirs des animaux touchés et surtout à prendre des observations quotidiennes sur l'épizootie. C'est la création d'un réseau, l'origine de la commission permanente pour les épidémies qui deviendra ensuite la Société royale de médecine. Par lettres patentes de septembre 1778, cette commission fusionne avec deux commissions antérieures créées par Louis XV : la Commission chargée d'examiner les remèdes nouveaux et la Commission des Eaux minérales.

Fort de cette expérience, Vicq d'Azyr lance des études sur la qualité de l'air et de l'eau, souligne le danger des inhumations au centre des villes, et démontre qu'une connaissance très précise de l'état de santé des animaux et des êtres humains par région est un prérequis indispensable pour mener une action de santé publique. C'est donc très naturellement qu'il devient le Secrétaire perpétuel de la Société royale de Médecine.

Il atteint alors le sommet de son ascension sociale. Il est élu à l'Académie française au fauteuil de Buffon en juin 1788. Succédant à Lassone, il devient en 1789 médecin de la Reine.

Ces honneurs, sa proximité avec la famille royale, son rôle dans la SRM émanation du pouvoir royal l'inquièteront sur son sort à l'avènement de la Terreur, inquiétude accrue par le sort réservé à ses proches comme Lavoisier, Condorcet ou Bailly. Il se retire prudemment à Valognes mais finalement revient à Paris en pleine Terreur où Fourcroy, (l'élève devient le protecteur) lui confie pour le mettre à l'abri une mission

au sein de la Commission de collecte du salpêtre. Vicq d'Azyr survivra en donnant des gages à la République.

Il meurt le 8 juin 1794, de la tuberculose dans l'entresol du Vieux Louvre, que ses anciennes fonctions lui permettaient d'occuper puisque la Société y siégeait.

La grande affaire de sa vie aura été la Société royale de Médecine, dont, il rédige les statuts et fixe les missions. Il l'anime pendant dix-sept ans.

La composition de la Société trouve sa forme définitive en 1778. C'est une institution d'Ancien Régime, très hiérarchisée, dominée par le Roi, dotée d'un Président et d'un Vice-Président, postes confiés à Lieutaud et Lassone Premiers médecins du Roi. Jussieu en est le Trésorier pendant toute la durée de vie de la SRM et Vicq d'Azyr l'unique secrétaire perpétuel.

La classe la plus nombreuse est celle des *correspondants français et étrangers*. Leur nombre n'était pas fixé, mais y étaient nommés tous ceux qui par la qualité de leurs travaux s'étaient rendus utiles, en premier lieu ceux qui avaient constitué le réseau des observateurs de l'épizootie. Il y en aura 469 pendant la durée de la Société : 394 médecins, 46 chirurgiens, 5 apothicaires, 3 vétérinaires, 7 physiciens, et 14 de provenance diverse.

Vicq d'Azyr n'a cessé de recruter des correspondants afin de donner une assise nationale à son entreprise — ce qui devrait être l'ambition de notre Compagnie actuelle. S'appuyant sur l'organisation administrative du Royaume, il utilise le réseau des Intendants comme courroie de transmission.

Les *associés régnicoles*, dont le nombre est fixé à 60 doivent être domiciliés dans les provinces. Ils sont presque tous médecins, à l'exception notable du Père Cotte, oratorien, en charge des questions météorologiques (il est souvent nommé père de la météorologie moderne), et de Guyton de Morveau ancien avocat devenu chimiste.

Les *associés libres*, au nombre de 12, sont des savants de l'Académie des Sciences mais aussi souvent membres du gouvernement (Vergennes, Necker, le duc de La Rochefoucauld, Lavoisier, Daubenton). Ils servent en réalité de lien entre la Société et le Roi.

Les *associés étrangers* (60) regroupent les plus grands savants de l'époque (Franklin et Haller, par exemple).

Les *associés ordinaires*, au nombre de 30, doivent être médecins et domiciliés à Paris parmi lesquels on doit compter 20 docteurs-régents de la Faculté de Paris, le doyen d'âge de la faculté et le doyen en fonction.

La mission première de la Société est d'établir un bilan mensuel de l'état de santé des provinces françaises.

Ce bilan résulte du dépouillement des observations adressées à Paris avant le 4 de chaque mois par les correspondants : les informations sont consignées sur un double tableau que doivent remplir plusieurs fois par jour, les médecins correspondants et

associés-régnicoles : y sont notés, au recto, précipitations, température, vents, pressions, hydrométrie, indications sur l'agriculture et, au verso, les maladies dominantes humaines et animales. Ce bilan mensuel est adressé au Roi par l'intermédiaire de Turgot.

La Société distribue des prix qui récompensent les meilleurs mémoires sur des thèmes proposés, ou la qualité de la correspondance quotidienne. Cela permet éventuellement aux auteurs d'obtenir un titre d'associé ou de correspondant.

Elle publie aussi ses travaux, dans *Histoire et Mémoires de la Société royale médecine.* Y sont publiés également les éloges et les notices nécrologiques des membres : plus de cinquante sont écrites et prononcées par Vicq d'Azyr. (« Un homme est mort... deux mondes ont pris le deuil » écrit-il à propos de Benjamin Franklin). Sainte-Beuve ne manquera pas de souligner dans ses *Causeries du Lundi* les qualités d'orateur et l'éloquence de Vicq d'Azyr. Les dix tomes de cette *Histoire de la SRM* parus de 1776 à 1789 sont bien évidemment conservés à la bibliothèque de notre Compagnie ainsi que l'ensemble des archives, c'est-à-dire toutes les correspondances reçues, les tableaux nosologiques, les topographies médicales. Cela représente un ensemble de 200 cartons d'archives.

La Société royale de Médecine se réunit les mardis et vendredis après-midi en des séances réservées à ses associés et correspondants.

La Société n'a pas seulement créé un véritable réseau national de « veille sanitaire » et « un annuaire météorologique ». Elle a conduit de nombreuses missions dans de nombreux domaines :

— L'hygiène : mesures de protection des fossoyeurs des caveaux, lutte contre la fièvre puerpérale dans les hôpitaux, recherches sur la rage.

— La pharmacopée : la commission des remèdes secrets analyse plus de huit cent remèdes, et n'en retient que deux.

— La lutte contre le charlatanisme : condamnation du magnétisme.

— L'alimentation : maladies des grains, ergot de seigle.

— L'aide aux enfants et aux femmes enceintes.

— Les maladies professionnelles.

En 1790, Vicq d'Azyr propose à l'Assemblée Constituante une réforme des études médicales regroupant médecine, chirurgie, art vétérinaire et pharmacie en une seule entité, avec double formation, l'une s'appuyant sur un enseignement pratique pour répondre aux besoins des campagnes, et l'autre à la fois théorique et pratique au lit du malade dans les hôpitaux. Ces études, d'une durée de six ans, seraient sanctionnées par trois séries d'examens : sciences fondamentales, pathologie, médecine pratique. Le recrutement des médecins se ferait par concours. Ce projet, que l'Assemblée n'eut jamais le temps d'étudier, avait cependant immédiatement provoqué l'opposition de la Faculté de Médecine.

Balayée par la Révolution, la Société royale laissera une empreinte profonde dans l'organisation de la médecine au XIXe siècle. Sa composition, son fonctionnement, ses activités seront reprises presque intégralement en 1820 lors de la création de l'Académie royale de Médecine.

Aujourd'hui encore deux de ses qualités méritent de nous guider : son esprit d'ouverture et la qualité des relations qu'elle a su établir avec l'ensemble des correspondants, c'est-à-dire de très nombreux médecins du royaume, couvrant l'ensemble du territoire.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Alain Caubet, *La Société royale de médecine étudiée dans ses Mémoires 1776-1789*, mémoire de DEA, Université de Rennes II, novembre 1990.

[2] André Parent, " Félix Vicq d'Azyr : Anatomy, Medicine and Revolution ", in *The Canadian Journal of Neurological Sciences,* 2007, 34 ; 30-37.

[3] Yves Pouliquen, *Félix Vicq d'Azyr*, *les lumières et la Révolution*, Odile Jacob, 2009.

[4] Marie-Laure Simonetta-Barrault, *La Société royale de médecine, 1776-1793,* mémoire de maitrise en Histoire, Université de Paris I, juin 1992.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, n° 9, 2137-2144, séance du 31 mars 2009

CHRONIQUE HISTORIQUE

L'oxygénothérapie, jouvence du vieillissement

Émile ARON*

« Quand il s'agit des maladies les plus cachées et les plus difficiles, le jugement est dicté moins par l'auteur que par l'imagination », *Hippocrate.*

Une pensée de Claude Levy Strauss doit nous inspirer : « On juge une civilisation au sort qu'elle réserve à ses anciens ». Mon souhait est de proposer de combattre systématiquement les méfaits du vieillissement par l'oxygénothérapie. J'ai le devoir de rappeler que ce traitement a été préconisé par le Doyen Léon Binet, pionner de la gériatrie clinique.

Émile Littré, médecin et éminent lexicographe (1801-1881) fixait à soixante ans le commencement du dernier âge de la vie. La France compte actuellement plus de vingt mille centenaires et les spécialistes précisent qu'ils seront plus de soixante mille en 2050 car l'espérance de vie progresse de trois mois par an. En France, l'espérance de vie était de quarante-cinq ans en 1900 et de soixante dix-huit ans et demi en l'an 2000. L'étude des ossements fossiles du paléolithique nous a révélé que la longévité était jadis de trente à quarante ans. Ainsi, à la même époque, 16 % de notre population aura plus de soixante-quinze ans. De tout temps, la longévité féminine a dépassé la masculine. Cet avantage féminin se retrouve dans toute la chaîne animale. La conséquence de cette disparité mérite d'être soulignée. Le nombre de femelles dans le monde animal et chez les êtres humains continuera à augmenter. En 1900, la France comptait cent centenaires. En 2050, des études démographiques nous précisent que l'on constatera la domination du sexe féminin, trente femmes pour cinq hommes. La France a célébré Jeanne Calment qui a eu cent-seize ans le 21 février 1991, alors détentrice de la palme de la longévité, qui a depuis atteint cent vingt-six ans avec le doyen du Chili.

Dans l'Ancien Testament, première source de notre culture, la durée de vie des personnages est mythique. Mathusalem a battu tous les records car il aurait vécu neuf cent soixante-neuf ans ! D'après Tristan Bernard, à neuf cent-trente ans il n'en paraissait que troix cent soixante-quinze.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Dante ne nous a pas précisé l'âge où il se situe dans le premier vers de la Divine Comédie « *Au milieu du chemin de la vie* » ? À la trentaine, Ronsard se plaint de sénilité : « *Ma douce jouvence est passée, Ma première force est cassée, J'ai la dent noire et le chef blanc* »

Georges Sand, à soixante-quatre ans, n'avait pas renoncé à ses passions. Dans son journal intime, elle note « *On a tort de croire que la vieillesse est une perte de décroissement ; c'est le contraire. On monte, et avec des enjambées surprenantes. On ne s'en rapproche pas moins du terme de la vie, mais comme d'un but et non comme d'un écueil* ».

Frantz Hellens, écrivain belge, octogénaire, publie, en 1970, un livre intitulé « Cet âge qu'on dit grand ». Voici son opinion « *Pour le premier venu qui croit penser, philosopher, l'âge de la vieillesse ne représente qu'une diminution fatale, un état de décomposition ; pour dire mieux, selon l'angle de sa vision un rétrécissement, une grandeur négative, tout juste le contraire de ce que le mot signifie. Or cet âge est vraiment grand. Le seul grand. La plus belle saison, c'est l'hiver. Le grand âge n'est pas ce que l'on croit* ».

C'est au niveau cellulaire qu'évolue au premier chef le processus de la sénescence. Chez les êtres sans appareil circulatoire, comme les planaires, l'intensité des processus d'oxydation diminue avec l'âge. C'est surtout dans le tissu nerveux que cette réduction métabolique progressive s'observe.

L'usure du patrimoine enzymatique cellulaire apparaît être à la base du phénomène de la sénescence. Mais puisque la division cellulaire, perpétuel rajeunissement, continue jusqu'à la mort, on est amené à soupçonner que cet inéluctable déchéance est conditionnée par une perturbation du matériel de la multiplication cellulaire dont on connaît la parenté avec l'acide désoxy-ribonucléique contenu dans la chromatine des noyaux et dont le taux est remarquablement fixe pour chaque espèce. L'expérience du cancer nous prouve que ce dispositif chromosomial peut être perturbé. Ne pourrait-il pas subir des modifications vitales au cours des ans ? Seules les cellules nerveuses n'ont pas la possibilité de reproduction et la sénilité du système nerveux, symétrique à la vie, est un des éléments importants de l'énigme de la sénescence. D'autant plus que la longévité a un caractère indéniablement héréditaire constituant, dès la naissance, un *capital de famille* selon Jean Rostand.

La déchéance sénile sera d'autant plus rapide et accusée que pourront se greffer sur le sénescent des désordres pathologiques de l'âge adulte. Une bonne vieillesse doit donc se préparer à l'avance en respectant les règles physiques et alimentaires recommandées pour conserver une bonne santé. Alexis Carrel, Prix Nobel, pionnier de la culture des cellules, a démontré que des fibroblastes en culture provenant d'un cœur de poulet dans un milieu approprié pouvaient proliférer indéfiniment. C'était la preuve enthousiasmante de l'immortalité expérimentale. La culture des cellules est un phénomène fondamental pour la compréhension de la biologie du développement. Les différences de longévité, entre espèces, sont bien plus appréciables que les différences individuelles au sein d'une même espèce. Une drosophile est vieille à

quarante jours, une souris à trois ans ; un cheval est vieux à trente ans, un homme à cent ans et certaines variétés de tortues ne sont vieilles qu'à l'âge de cent cinquante ans environ. Ces différences se reflètent-elles dans le potentiel de doublement de cellules en culture provenant d'animaux ayant une longévité très inégale ? Il semble qu'il en soit ainsi, du moins en ce qui concerne les études qui en ont été faites.

Les êtres unicellulaires, comme les infusoires, les amibes, l'hématozoaire du paludisme, etc. sont immortels à condition qu'ils puissent se multiplier. Les êtres pluricellulaires ont la faculté de régénération. La matière vivante est donc apte à perpétuer la vie, mais nul individu ne peut être immortel.

Sur le plan fonctionnel, on constate surtout un « *vieillissement des aptitudes* » qui se traduit par une baisse de la valeur de toutes les fonctions vitales. La vieillesse se traduit donc par une involution où les phénomènes régressifs vont l'emporter sur les processus constructifs. Mais aucune transformation structurale particulière ne peut mettre en lumière histologiquement la cause de la sénescence. Si le tissu élastique disparaît au niveau de la peau, il augmente dans le myocarde et si la vitalité cellulaire témoigne de modération, la différenciation cellulaire persiste. L'importance du tissu interstitiel augmente avec l'âge, mais ses constituants apparaissent peu altérés.

Les mitochondries, nos centrales énergétiques cellulaires, utilisent les aliments pour produire 90 % de l'énergie corporelle. Mais ce processus n'est pas *propre.* Un petit nombre d'électrons se colle à l'oxygène pour donner une particule extrêmement agressive, le radical libre appelé superoxyde. Au fil des années, nos cellules fournissent de moins en moins d'énergie et de plus en plus de radicaux libres qui s'attaquent aux constituants de la cellule. Ils sont à l'origine du vieillissement.

Les recherches ont parfaitement démontré qu'une consommation régulière de fruits et de légumes (riches en antioxydants tels que polyphénols et flavonoïdes) ralentit le vieillissement cellulaire.

Je ne peux conter toutes les pratiques recommandées hier et aujourd'hui pour rester en pleine forme et ne pas vieillir. La Bible, noblesse oblige, me porte secours pour vous inviter à nous abreuver à d'utiles fontaines de jouvence. Ainsi, nous apprenons que le Roi David, étant fort vieux, quoi qu'on le couvrit beaucoup, ne pouvait se réchauffer. « *Ses serviteurs lui dirent donc nous chercherons une jeune fille vierge pour le Roi Notre Seigneur, afin qu'elle se tienne devant le Roi, qu'elle l'échauffe, et que, dormant près de lui, elle remédie à ce grand froid du Roi Notre Seigneur. Ils cherchèrent donc, dans toutes les terres d'Israël une fille qui fut jeune et belle, et ayant trouvé Abisag de Sunam, ils l'amenèrent au Roi. C'était une fille d'une grande beauté. Elle dormait auprès du Roi et elle le servait ; le Roi la laissa toujours vierge* ».

Cette « parabole » du Roi David est riche d'enseignement. La fréquentation de la jeunesse est recommandable contre le vieillissement.

Que d'élixirs de longue vie ont été proposés au cours des siècles. Ils n'ont pu retarder la sénescence, ni aider à vieillir sans être vieux ni révéler les recettes pour rester jeune Le Docteur Rabelais, dont nous admirons le bon sens, avait déclaré dans sa

Pantagruélique Prognosication « *Vieillesse est incurable cette année à cause des années précédentes* » ! Les recherches de la science médicale contemporaine ne contredisent pas l'opinion de Rabelais à la Renaissance ! Si les tentatives du XX^e^ siècle n'ont pas résolu ces problèmes, elles enrichissent leurs protagonistes.

Certes, l'effet placebo peut jouer son rôle dans l'appréciation des résultats signalés. Saint Martin leur doit sa gloire.

La croyance s'était établie, chez les Grecs et les Romains, de la haute efficacité de l'aspiration d'une haleine fraîche et saine, et le docteur Cohausen, qui vivait en 1700, prétendait qu'il fallait, tous les matins et tous les soirs, se soumettre au souffle de vierges jeunes et innocentes, car dans le souffle de l'innocence réside la matière première à l'état de sa plus grande pureté. Il appelait l'haleine des jeunes filles, le cordial des vieux ans.

Les effets thérapeutiques des expirations nous conduisent à l'oxygénothérapie. La respiration de la vache était jadis salutaire ainsi que l'émanation des plantes, comme le pavot qui provoque le sommeil ou le noyer qui causait des céphalées. Louis XI faisait chercher des roses à Provins pour purifier l'atmosphère. Montaigne, aux réflexions toujours aussi pertinentes, clôt ainsi ce chapitre « *C'est une sotte présomption de condamner pour faux ce qui nous semble pas vraisemblable* ».

Au XVIII^e^ siècle, la chimie se développa et on isola des gaz qu'on fit respirer aux malades pour découvrir leurs propriétés. Il a été découvert, en 1772, par un pharmacien Carl Scheele.

L'oxygène est le gaz de la vie, élément fondamental de la chimie et de la biochimie, qui joue un rôle capital dans la respiration et dans la nutrition du règne animal. Il a été découvert, en 1772, par un pharmacien suédois, Carl Scheele et, en 1774, par l'anglais Joseph Priestley. Mais c'est à Lavoisier (1743-1794), savant précoce, qui reçut à vingt-cinq ans une médaille d'or de l'Académie des Sciences dont il fit partie, que l'on doit les connaissances sur les propriétés de l'oxygène. Député suppléant à l'Assemblée Constituante en 1789, il fut nommé, en 1790, membre de la Commission pour l'établissement du nouveau système de poids et mesures. Il prit une large part aux travaux de cette commission. En 1791, il fut nommé Secrétaire de trésorerie et proposa, pour la perception des impôts, un plan qu'il développa dans un traité « *De la richesse territoriale du royaume de France* ». L'Assemblée vota l'impression de ce mémoire dont le *Moniteur*, en fit un pompeux éloge, vantant surtout l'exactitude des chiffres — très patriotiques — cités par l'auteur.

Mais, le 8 mai 1794, il fut cependant guillotiné avec vingt-huit de ses collègues, anciens *fermiers-généraux*. Ce crime n'est pas un tître de gloire pour la Révolution !

Lavoisier étudia le premier le rôle de l'oxygène dans la combustion qu'il détailla dans un livre publié, en 1777, « *Sur la combustion en général* ». Il distinguera l'oxygène, *air vital*, essentiel à la respiration et à la combustion, et l'azote, du grec *azaton* sans vie. La respiration, écrit Lavoisier, n'est qu'une combustion lente, semblable à celle d'une lampe. Un petit oiseau, placé sous une cloche, respire vite

l'air de la cloche. Il meurt rapidement, empoisonné par l'air expiré qui contient de l'oxyde de carbone (CO 2) dont la toxicité est redoutable. L'oxyde de carbone forme, avec l'hémoglobine, une carboxyhémoglobine qui diminue la saturation du sang en oxygène. L'affinité de l'oxyde de carbone pour l'hémoglobine est deux cent-dix fois plus grande que celle de l'oxygène. Il faudra une massive oxygénothérapie pour sauver le sujet intoxiqué. Un déficit en oxygène, consécutif à un trouble respiratoire, ne s'opposera pas suffisamment à la saturation du sang en toxiques. Grosso modo, l'air inspiré contient 20 % d'oxygène et des traces d'oxyde de carbone ; l'air expiré 16 % d'oxygène et 4 % de CO 2.

Les travaux du génial Lavoisier ont contribué à la découverte de l'anesthésie pneumatique, un mélange d'oxygène et d'éther. D'autre part, les griseries à l'éther « ether frolics » furent appréciées en Angleterre et aux États-Unis. Le Docteur Crawford-Long céda à ce vice et découvrit sur lui-même, au cours de ces soirées joyeuses, l'abolition des sensations douloureuses. Le 30 mars 1842, il eut l'audace de pratiquer, sans douleur, l'extirpation d'un kyste dans la nuque, chez un patient ayant inhalé de l'éther.

Le 12 janvier 1847, Malgagne présenta à l'Académie de Médecine un mémoire sur l'anesthésie à l'éther : « *Hâtez-vous de vous servir de l'éther pendant qu'il insensibilise encore* » lui rétorqua un contradicteur !

La chimie fit, dès 1799, de rapides et grands progrès. On isola des gaz simples que les médecins songèrent aussitôt à utiliser en thérapeutique. C'est ainsi que le médecin anglais Beddoes créa un *Institut pneumatique* pour traiter les maladies au moyen d'inhalations d'un mélange d'air et d'oxygène. Beddoes remarqua la valeur exceptionnelle des mémoires que lui adressait, de Londres, un jeune apprenti pharmacien, Humphrey Davy. Il l'engagea comme préparateur et favorisa de la sorte les débuts de la brillante carrière scientifique de Sir Davy. C'est à Clifton, près de Bristol, que Davy exécuta ses premières recherches sur le protoxyde d'azote (gaz hilarant), très discrédité en France. Mais la méthode fut reconnue.

On doit à Léon Binet, l'oxygénothérapie pour lutter contre les maux du vieillissement. Certes, l'idée était *dans l'air*. Ainsi, dans son ouvrage « *Gérontologie et Gériatrie* », publié par les Presses universitaires de France, en 1961, il cite notre ancien Président A. Guéniot qui écrivit, au cours de sa 99e année, un ouvrage : « *Pour vivre cent ans, ou l'art de prolonger ses jours* », dont nous retiendrons ici les pages consacrées à l'oxygène, *air vital*, agent de la lutte contre l'insuffisance pulmonaire. Au point de vue de la longévité, ajoute Guéniot, la question est de première importance, car l'usure et le vieillissement de l'organisme sont gravement accélérés du fait d'une oxygénation déficiente.

Léon Binet a constaté que chez les sujets âgés, le métabolisme de base était abaissé. Cette chute correspond à une diminution de la vitalité cellulaire et de toutes les fonctions organiques, y compris des cellules cérébrales, avides d'oxygène. Il a obtenu un rapide rétablissement du métabolisme de base. Je le cite « *l'oxygénothérapie est-elle utile ? Nous avons cru devoir exposer tout récemment, devant l'Académie des*

sciences, les résultats de nos mesures chez des sujets âgés dont le métabolisme énergétique est abaissé ; ces sujets accusent une élévation presque constante et appréciable de la consommation d'oxygène à la suite d'une inhalation d'oxygène de trente minutes dans la proportion de 60 à 80 % et ce fait nous paraît confirmé par l'absence de variation de la consommation après une inhalation d'air normal de même durée effectuée dans des conditions identiques. De telles observations plaident en faveur de l'oxygénothérapie ainsi que d'une rééducation respiratoire chez des sujets sénescents dont la production énergétique de base est précocement ou anormalement abaissée. On pratique une inhalation d'oxygène (30 minutes d'oxygène à 60 %). On pratique ensuite de nouveau une détermination du métabolisme basal. Les résultats sont très satisfaisants ».

Pendant la seconde guerre mondiale, médecin-chef de l'ambulance de la 9e Armée en Alsace, j'ai installé, dans l'éventualité d'une attaque nazie par les gaz, une salle d'oxygénothérapie. Il n'y a pas eu de gaz, maïs j'ai pu observer les bons effets de la cure d'oxygène sur les convalescents. La sous-oxygénation entraîne dans un premier temps une baisse rapide de l'oxygène disponible au niveau tissulaire Dans un deuxième temps, un métabolisme anaérobie se met en place, entraînant l'apparition de métabolites incomplètement oxydés, et de catabolites acides. L'accumulation de ces derniers engendre une véritable intoxication, locale (crampes musculaires et courbatures) et générale (asthénie neuropsychique et épuisement physique pouvant entraîner des lésions tissulaires et des troubles nerveux). D'une façon générale, le manque d'oxygène est le point de départ d'un cercle vicieux. Le ralentissement général du métabolisme entraîne à son tour une perte d'énergie qui diminue la capacité de l'organisme tout entier à utiliser correctement un oxygène pourtant disponible au niveau pulmonaire ou sanguin. Il est donc primordial de faire en sorte que l'organisme n'entre pas en déficit d'oxygène. Si tel est le cas, il est nécessaire de favoriser la relance du métabolisme oxygénant... sans provoquer la création de radicaux libres.

Les radicaux libres sont des molécules ou des atomes très réactifs, qui réagissent avec les premières molécules qu'ils rencontrent (lipides, acides nucléiques, acides aminés...). Ce sont des armes à double tranchant ils peuvent protéger l'organisme contre les microbes pathogènes et les cellules tumorales, mais ils sont aussi à l'origine de l'altération des membranes. Les cellules créent les radicaux libres dans des conditions biologiques normales. Elles en évitent les méfaits grâce à un système anti-radicalaire généralement performant et par des substances anti-oxydantes apportées par l'alimentation (vitamines E, C, ...).

Pour favoriser un métabolisme oxygénant, on peut chez soi installer un bar à oxygène et inhaler de l'oxygène aromatisé pendant dix à vingt minutes (deux appareils sont disponibles : Oxybar ou Narguilax.

Air Liquide, pour établir une oxygénation à domicile, présente, dans ses succursales Arairair, *fontaine d'oxygène* (Fontanox), mais les consignes à respecter et l'obligation d'assurance sont un peu rébarbatives. Les principaux avantages du bol d'air

Jacquier sont la qualité biocatalytique de cette oxygénation constitue l'avantage principal de cette méthode et permet d'obtenir de nombreux résultats que l'oxygénation classique ne permet pas. Les produits inhalés sont à l'état naissant et génèrent, au sein de l'organisme, un oxygène lui aussi naissant. Ces produits naissants possèdent des actions et des propriétés qui n'ont pas, ou à un degré moindre, les mêmes produits préparés à l'avance. Par exemple, le peroxyde de benzoyle, au moment de sa décomposition, engendre un oxyde naissant qui est capable de provoquer des phénomènes catalytiques de polymérisation. Or, le même oxyde, dérivé de ce même peroxyde, mais préparé avant son emploi, n'a aucune action catalytique. Le peroxyde d'alpha-pinène est inhalé par l'organisme juste au moment de sa fabrication par le Bol d'Air. Il produit, en se décomposant, des oxydes naissants dont les propriétés additives sont supérieurs à celles des oxydes « simples ». Les propriétés, déjà très intéressantes de ces oxydes, sont bien connues et décrites dans de nombreux travaux français, anglais et allemands. Il est démontré que les produits d'inhalation augmentent la capacité anti-radicalaire de la cellule. Une seule séance de quelques minutes permet d'initier un processus qui va durer plusieurs heures.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES AUTOUR DU BOL D'AIR JACQUIER

Un grand nombre de travaux scientifiques concernant les oxydes terpéniques ont été publiés, en France et surtout en Allemagne, au cours des cinquante dernières années. Ils relèvent particulièrement l'action positive de ces composés sur la sphère respiratoire et le métabolisme basal. Les travaux scientifiques les plus anciens portant sur l'action du Bol d'Air Jacquier concernent essentiellement les pathologies de la sphère respiratoire et cardio-vasculaire. De plus, ils mettent tous l'accent sur l'amélioration globale de l'état général. En 1973, le Cardiologue indien Pran Ranjan Prasad a testé la méthode Jacquier sur des personnes souffrant d'angine de poitrine ou *angor*. Ces malades étaient soignés pour ces pathologies depuis un à sept ans [2]. Chez les utilisateurs du Bol d'Air, il a été constaté une amélioration des symptômes cliniques et électro-cardiographiques dans plus de 70 % des cas. Aucune amélioration, de quelque sorte que ce soit, n'a été décelée pour des malades servant de témoins — qui respiraient un air enrichi en vapeur d'eau.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Binet L., Bochet M. — Influence de l'inhalation d'oxygène sur les échanges respiratoires chez les sujets âgés dont le métabolisme énergétique est abaissé, C.R. *Acad. des sciences*, 248 p., *3660*, 1959.

[2] Binet L. — L'oxygène, aliment des vieillards, Revue fr de Gérontologie, t. IV, juin 1958, p. 203-204, numéro spécial, Marseille.

[3] Binet L., Boehet M. — Oxygénothérapie, Masson édit., 1955.

[4] Binet L., Bochet M., Vallery-Masson J. — Influence de l'inhalation d'oxygène sur les échanges respïratoires chez les sujets âgés dont le métabolisme énergétique est abaissé, Gazette des Hôpitaux, nº 29, 20 octobre, 1959, p. 941.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2145-2146, séance du 8 décembre 2009

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

Séance du 8 décembre 2009

Berche P. — L'histoire secrète des guerres biologiques. Mensonges et crimes d'État. Collection Robert Laffont, 2009, 389 p.

Notre confrère, Patrick Berche, doyen de la faculté de médecine de Paris-V et membre du conseil scientifique de défense pour le risque biologique a publié récemment chez Robert Laffont un remarquable ouvrage sur « *l'histoire secrète des guerres biologiques* ». À partir d'une riche base documentaire, l'auteur nous dresse un tableau aussi effrayant qu'instructif des programmes biologiques conduits par les Etats au cours de l'histoire. Du génocide des indiens lors de la guerre franco-britannique des grands lacs au dernier conflit Irakien, le lecteur découvre les intentions machiavéliques conduites par la plupart des grands pays dans la conception et l'utilisation d'armes au potentiel dévastateur. La réalité dépasse la fiction avec les expérimentations humaines du docteur Ishii lors du conflit sino-japonais ou celle de Wouter Basson surnommé « *docteur la mort* » responsable du programme militaire de l'Afrique du sud pour briser la résistance des paysans noirs pendant la guerre du Bush. Mais aux côtés de ces scientifiques aussi compétents que redoutables se trouvent des États et des hommes politiques convaincus de la justesse de leur combat qui ont développé des programmes biologiques colossaux. Pour parvenir à leur fin, au nom de la raison d'État, les responsables politiques de grands pays se sont affranchi de l'éthique et n'ont pas hésité à recourir au mensonge et à la désinformation. Les programmes américains et soviétiques de l'après deuxième guerre mondiale et ceux de l'Irak dans la décennie 80 en sont les meilleurs exemples. Patrick Berche avec son expertise en microbiologie prend du recul sur tout ce qui a été fait dans le passé et pourrait peut être survenir dans le futur. Il nous apprend qu'au cours de l'histoire, seuls la variole et le charbon ont eu des succès retentissants. Les autres agents ont eu des impacts limités ou n'ont pu être utilisés faute de savoir faire et d'infrastructures sophistiquées. C'est le cas de nombreux agents viraux ou bactériens dont la militarisation ou l'usage terroriste ne peut aboutir sans un fort soutien étatique ou financier et l'accès à des laboratoires hautement équipés. Mais avec les progrès de la génomique, l'accès plus facile aux hautes technologies et la puissance financière de nombreuses structures non étatiques, tout est possible comme la fabrication de nouveaux pathogènes génétiquement modifiés et hautement infectants. Dans sa conclusion, Patrick Berche insiste sur la dangerosité de ces nouveaux acteurs, la nécessité d'établir une éthique de la diffusion des connaissances

et l'importance d'une veille sanitaire performante capable de détecter très précocement tout événement insolite susceptible d'impacter la collectivité.

L'ouvrage qu'il nous présente mérite d'être largement diffusé. Il est écrit dans un style sobre, facile à lire, remarquablement documenté et agrémenté d'anecdotes et de détails historiques. À sa lecture, on est dès les premières pages, maintenu en haleine, comme dans un thriller dans l'attente de l'épilogue.

Jean-Étienne Touze

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2147-2154, séance du 15 décembre 2009

VIE DE L'ACADÉMIE

Proclamation des résultats du concours 2009

Raymond ARDAILLOU*

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire Perpétuel,
Mes chères consœurs, mes chers confrères,
Mesdames, Mesdemoiselles, Messieurs les lauréats,

L'Académie nationale de médecine décerne cette année trente et un prix séparés en trois groupes, les prix généraux, les prix de médecine, et les prix de cancérologie. Aucun prix de chirurgie n'a été attribué. Chaque groupe de dossiers de candidature à un prix a été examiné par un jury d'académiciens après avis d'un ou deux rapporteurs. Les candidats ont présenté l'ensemble de leurs travaux ou bien un seul d'entre eux sous la forme d'un livre ou d'une thèse. La somme totale distribuée est de 290 760 euros. Les prix les plus prestigieux ont récompensé des travaux de génétique avec Jean Louis Mandel, Marc Delpech et Jean Marc Egly, de bactériologie et de virologie ave Didier Raoult et Nicolas Berthet, de cancérologie avec Jean Charles Soria et de néphrologie avec Fabiola Terzi. Cette année est un anniversaire pour celui qui vous parle parce qu'en 1959 lui fut décerné le prix du baron Léon Barbier pour un livre cosigné avec son patron de l'époque le Pr. Maurice Deparis intitulé « la fièvre typhoïde ; étude critique d'épidémiologie appliquée ». Le montant du prix s'élevait à 4 000 Frs, soit 60 euros d'aujourd'hui. Nous avions rassemblé et analysé les documents disponibles sur les 90 046 cas de fièvre typhoïde déclarés en France entre 1946 et 1956, et examiné les modes de contamination, les enquêtes épidémiologiques et les mesures prophylactiques. Deux autres académiciens actuellement en fonction furent également récompensés, Georges David pour un travail sur les anasarques fœto-placentaires par incompatibilité sanguine, récompensé par le prix Jacquemier et Alain Larcan pour une étude sur le cœur des hémopathies, récompensé par le prix Mathieu Bourceret. Le travail de Georges David reposait sur un article publié par le lauréat dans la revue « Gynécologie et obstétrique ». Il décrivait dix-neuf observations dont huit aboutirent à la guérison. Georges David préconisait comme traitement l'exsanguino transfusion associée à la déplétion hydrique. Il

* Secrétaire adjoint de l'Académie nationale de médecine.

Les membres du Bureau et les lauréats 2009

réfutait l'hypothèse d'un rôle de l'hypoprotéinémie dans la genèse de l'anasarque et proposait celle d'une hypertension portale d'origine hépatique. Alain Larcan décrivait les cardiopathies compliquant les hémopathies comme l'insuffisance coronarienne des anémies, les péricardites hémorragiques à la phase terminale des leucoses et les thromboses de la maladie de Vaquez. Les montants de ces deux prix était également très faible, 3 600 et 1 800 Frs, soit 28 et 55 euros. Comme vous le voyez, les candidats de l'époque recherchaient plutôt le titre de lauréat de l'Académie qu'un soutien financier pour leurs recherches. Le Président de l'Académie pour l'année 1959, le Professeur Léon Binet, déplorait dans son allocution la pauvreté de l'Académie qui ne lui permettait pas de soutenir la recherche médicale autant qu'elle l'aurait souhaité. La lecture des modalités d'attribution des prix montre quelques différences avec le processus actuel. Des dossiers anonymes pouvaient être soumis. Les textes pouvaient être écrits en français ou en latin ; mais cette dernière possibilité ne fut utilisée par aucun candidat. Les travaux manuscrits étaient acceptés ; mais tous les textes envoyés en 1959 étaient dactylographiés. Enfin, les commissions évaluant les dossiers étaient au nombre de dix-sept, donc plus spécialisées qu'aujourd'hui et comportaient, chacune, de trois à quinze membres. Du chemin avait été parcouru depuis 1820 où les prix portaient uniquement sur des sujets prédéfinis par l'Académie, étaient seulement au nombre de quatre, médecine, chirurgie, pharmacie et sujet d'intérêt commun et devaient obligatoirement être précédés par une épigraphe, habituellement en latin. En 2009 et déjà depuis de nombreuses années les conditions d'attribution des prix ont été modernisées et les

montants attribués grâce aux généreux donateurs qui les financent, sont beaucoup plus élevés qu'il y a 50 ans. L'Académie a à cœur de poursuivre cette tradition. Elle souhaite augmenter le nombre et le montant des prix, ce qu'elle a pu faire depuis un an avec le prix Raymonde Destreicher de 13 500 euros destiné à des travaux en ophtalmologie, non attribué cette année, et depuis cette année avec le prix Référence Santé de 5 000 euros qui récompense des travaux de santé publique et a été attribué à Bénédicte Clarisse-Lecorbeiller, le prix Édouard Bonnefous relatif à des travaux sur santé et environnement, de 7 500 euros, qu'a reçu Martine Applanat pour l'étude des relations entre environnement et hormones sexuelles et, enfin, le prix IDS Santé de 2 000 euros accordé au Professeur Corinne Isnard-Bagnis pour ses travaux sur l'éducation thérapeutique des patients.

L'aide de l'Académie à la recherche ne se borne pas aux prix puisqu'elle a attribué cette année vingt-six bourses de deuxième année de master pour une somme totale de 455 000 euros et une bourse de fin de thèse de 29 000 euros.

Ainsi, au fil des ans, les académiciens essaient-ils de rester fidèles à leurs obligations statutaires en subventionnant la recherche à la fois pour les étudiants et pour les chercheurs confirmés.

PRIX GÉNÉRAUX

SUBVENTION DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE — *22 500* €
Attribuée au docteur **Fabiola TERZI et à son équipe**, de Paris, pour leur travail sur *Les bases génétiques, moléculaires et cellulaires de la progression des lésions rénales.*

PRIX DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE — *30 400* €
Accordé au docteur **Jean-Louis MANDEL et à son équipe**, de Strasbourg, pour leurs travaux intitulés *Maladies monogéniques neurologiques : de l'identification des gènes aux applications diagnostiques et à l'analyse des mécanismes physiopathologiques.*

PRIX JANSEN — 10 670 €
Décerné au docteur **Harry SOKOL et à son équipe**, de Paris, pour leurs travaux sur *L'impact du Microbiote dans les maladies inflammatoires de l'intestin.*

PRIX DU MINISTÈRE DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS — 1 525 € Non décerné.

PRIX DE LA SOCIÉTÉ DES EAUX MINÉRALES D'ÉVIAN-LES-BAINS — 2 500 €
Attribué au docteur **Brice ROTUREAU,** Le Mans, pour ses travaux intitulés *Éco-épidémiologie des leishmanioses en Guyane française.*

PRIX ALBERT SÉZARY — Deux prix annuels de 7 600 €
— L'un décerné au docteur **Gaël CRISTOFARI**, de Lyon, pour ses travaux intitulés *Télomérase et homéostasie de télomères humains.*
— *L'autre accordé au docteur* **Patricia BONNAVION**, de Paris, pour ses travaux sur *Les circuits neuronaux du tronc cérébral dans la régulation des états de vigilance : distribution et rôle des récepteurs 5-HT1A.*

PRIX MICHEL NOURY — 15 245 € Non décerné.

PRIX PIERRE ET CÉLINE LHERMITE — 610 € Non décerné.

PRIX ÉLOI COLLERY — 45 000 €
Attribué en deux parts égales :
Au docteur **Marc DELPECH et à son équipe**, de Paris, pour leurs travaux *Sur les gènes impliqués dans les maladies héréditaires, de la recherche à la physiopathologie, au diagnostic moléculaire et à la thérapeutique.*
Au docteur **Didier RAOULT et à son équipe**, de Marseille, pour leurs travaux sur la *Découverte des pathogènes émergents.*

PRIX MAURICE-LOUIS GIRARD — 600 €
Accordé au docteur **Véronique MARGUERITE-HEISSAT**, de Paris, pour ses travaux sur *Les mécanismes physiologiques de régulation du gène mdr-1, impliqués dans la chimiorésistance des cancers.*

PRIX ÉLISABETH TAUB — 30 400 €
Donné au docteur **Nicolas BERTHET et à son équipe**, de l'Institut Pasteur de Paris, pour leur *Projet concernant la détection par puces ADN de reséquençage d'agents microbiologiques et de leurs toxines associées.*

PRIX ALBERT CREFF — 1 820 € Non décerné.

PRIX ÉDOUARD BONNEFOUS — 7 500 €
Accordé au docteur **Martine APPLANAT et à son équipe**, de Paris, pour ses travaux sur *Les hormones sexuelles, physiopathologie et environnement.*

PRIX RÉFÉRENCE SANTÉ — 5 000 €
Décerné au docteur **Bénédicte CLARISSE-LECORBEILLER**, de Blois, pour ses travaux sur *Les relations entre cadre et mode de vie, santé respiratoire et symptômes allergiques : mise en place d'une cohorte de nouveau-nés franciliens et bilan au terme d'un an de suivi.*

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2147-2154, séance du 15 décembre 2009

PRIX DE MÉDECINE

PRIX ACHARD-MÉDECINE — 430 €
Décerné à Madame **Emilie NARNI-MANCINELLI**, de Nice, pour ses travaux sur *Les cellules CD8+T mémoires spécifiques de l'antigène et leur rôle dans l'élimination des agents infectieux par protection de voisinage.*

PRIX LÉON BARATZ — 250 € Non décerné.

PRIX DOCTEUR DAROLLES — 280 €
Attribué au docteur **Pierre MORNAND**, de Paris, pour sa thèse sur *Le paludisme grave d'importation chez l'enfant en France. Etude nationale rétrospective de 1996 à 2005.*

PRIX ÉTIENNE CHABROL — 762,25 €
Attribué au docteur **Julien BARUTEAU**, de Paris, pour sa thèse sur *Le traitement anténatal de l'hémochromatose périnatale par perfusions maternelles d'immunoglobulines polyvalentes : l'expérience française en 2008.*

PRIX AUGUSTE SECRÉTAN — 4 950 €
Donné au docteur **Garance DISPERSYN**, de Paris, pour sa thèse sur *L'anesthésie générale au propofol et structure circadienne : Approches expérimentales chez le rat et clinique chez l'homme.*

PRIX LÉON LAUNOY — 580 €
Accordé au docteur **Céline BARNADAS**, de Saint-Victor Sur Rhins, pour sa thèse intitulée *Épidémiologie moléculaire et résistance de Plasmodium vivax aux antipaludiques à Madagascar.*

PRIX DESCHIENS — 640 €
Attribué au docteur **Sylvain BRISSE**, de Paris, pour ses travaux intitulés *Micro évolution des agents infectieux.*

PRIX JEAN-FRANCOIS COSTE — 460 €
Décerné à Madame **Christelle RABIER**, de Montreuil, pour sa thèse intitulée *Les chirurgiens de Paris et de Londres, 1740-1815. Économie, identités, savoirs.*

PRIX JEAN-FRANCOIS GINESTIÉ — 325 € Non décerné.

PRIX AIMÉE ET RAYMOND MANDE — 22 500 €
Donné au docteur **Léon TREMBLAY et à son équipe**, de Lyon, pour leurs travaux sur la *Maladie de Parkinson : après 20 ans de recherche ou en sommes-nous sur la physiopathologie ?*

PRIX VICTOR ET CLARA SORIANO — 190 € Non décerné.

PRIX PROSPER VEIL — 7 600 €
Décerné au docteur **Nicolas DANZIGER**, de Paris, pour ses travaux intitulés *Vivre sans douleur. Aspects cliniques, neurophysiologiques et neuropsychologiques de l'insensibilité congénitale à la douleur et de l'indifférence à la douleur.*

PRIX LUTTE CONTRE L'ALCOOLISME — 7 600 €.
Accordé au docteur **Vincent SAPIN**, de Clermont-Ferrand, pour ses travaux intitulés *Alcool et grossesse : aspects diagnostiques et perturbations du signal placentaire de la vitamine A.*

PRIX LUTTE CONTRE LE TABAGISME — 7 600 € Non décerné.

PRIX JACQUES MIROUZE — SERVIER — 4 575 € Non décerné.

PRIX JEAN DI MATTEO — 620 €
Attribué au docteur **Maxime MAIGNAN,** d'Annecy, pour son mémoire sur *l'Acétazolamide, mal chronique des montagnes et hypertension artérielle pulmonaire.*

PRIX SERGE GAS — 620 €
Décerné au docteur **Sophie VAN PRADELLES DE PALMAERT**, de Paris, pour sa thèse sur la *Mission d'évaluation de la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie à l'assemblée nationale : présentation, rédaction et analyse du contenu des auditions.*

PRIX JEAN-CHARLES SOURNIA — 1 600 €
Accordé au docteur **Philippe CHARLIER**, de Paris, pour son ouvrage intitulé : *Les monstres humains dans l'Antiquité — Analyse paléopathologique.*

PRIX RAYMONDE DESTREICHER — 13 500 € Non décerné.

PRIX IDS FRANCE — 2 000 €
Accordé au docteur **Corinne ISNARD BAGNIS**, de Paris, pour ses travaux sur un *Projet pilote multidisciplinaire d'éducation thérapeutique.*

PRIX DE CHIRURGIE ET SPÉCIALITES CHIRURGICALES

PRIX ÉMILE DELANNOY-ROBBE — 38 000 € Non décerné.

PRIX D'UROLOGIE — 1 100 € Non décerné.

PRIX DE CANCER

PRIX PRINCE ALBERT 1er DE MONACO — 5 000 €
Attribué au docteur **Jean-Michel BIDART**, de Sceaux, pour ses travaux intitulés *L'évolution de la notion de bio marqueurs en cancérologie.*

PRIX PAUL MATHIEU — 3 850 €
Décerné au docteur **Éric DEUTSCH**, de Villejuif, pour ses travaux sur la *Modulation de la réponse tumorale aux radiations ionisantes.*

PRIX AMÉLIE MARCEL — 330 € Non décerné.

PRIX ANTOINE ET CLAUDE BÉCLÈRE — 260 €
Accordé au docteur **Michel Théodore TAUTU**, de Bordeaux, pour sa thèse sur *L'Étude de nouveaux rôles de la DNA-PKcs, indépendants de NHEJ, dans la sensibilité aux inhibiteurs de Topoisomérase I de la famille des camptothécines.*

PRIX HENRY ET MARY-JANE MITJAVILE — 38 000 €
Attribué au docteur **Jean-Marc EGLY et à son équipe**, de Strasbourg, pour leurs travaux sur le *Maintien de la stabilité du génome : de la réparation de l'ADN à la clinique.*

PRIX GALLET ET BRETON — 30 400 €
Décerné au professeur **Jean-Charles SORIA et à son équipe**, de Villejuif, pour leurs *travaux dans le domaine du cancer du poumon.*

PRIX CANCER — 1 050 €
Accordé au docteur **Éric BAUDIN**, d'Antony, pour son *Étude sur les tumeurs neuro-endocrines (TNE).*

ATTRIBUTION DE MÉDAILLES

Trois médailles d'or :

— à l'**Association Française des diabétiques (AFD)**, pour l'accompagnement des patients et l'amélioration de leur qualité de vie, et pour le financement de la recherche en diabétologie.

— à l'**Association pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP)**, pour l'information du public, la collecte de fonds pour la recherche et le développement d'une banque nationale de tissus provenant de patients atteints de la maladie.

— à l'**Association Maladie de Rendu-Osler (AMRO),** membre de l'Alliance Maladies Rares, pour l'aide à la création de Centres de compétence destinés à recevoir et soigner les patients, la formation des personnels et l'aide à la recherche.

VII^e^ Journée du livre

Le **Prix Jean Bernard** a été attribué à Monsieur Emmanuel CARRÈRE pour son roman *D'autres vies que la mienne* (P.O.L.).

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, n° 9, 2155-2167, séance du 15 décembre 2009

Valeur artistique des œuvres picturales des enfants. Peintures et dessins d'enfants

Géraud LASFARGUES *

Le travail que j'ai le plaisir de vous exposer a été réalisé à partir des dizaines de dessins et peintures que j'ai recueillis au cours de mes visites à l'hôpital Armand Trousseau entre 1960 et 2000. Ces œuvres ont été réalisées spontanément sans aucune incitation à l'enfant, sans demande du type « fais-moi un dessin » « dessine moi un mouton », elles n'ont pas été sélectionnées mais prises au hasard. Gardées dans un classeur elles ont fait l'objet d'une étude tardive et personnelle.

Les dessins et les peintures d'enfants n'ont suscité pendant longtemps aucun intérêt, ce n'étaient que des gribouillages. Il aurait été considéré comme absurde qu'ils puissent aider à connaître le développement de l'enfant, son affectivité, ou que l'on puisse les considérer comme des œuvres d'art. La société du XIX^e^ siècle admirative d'Ingres, Millet, Puvis de Chavannes ou des peintres pompiers ne pouvait apprécier les œuvres désordonnées de l'enfant.

Depuis cinquante ans peintures et dessins d'enfants suscitent un grand engouement. Elles apparaissent comme un marqueur de leur développement intellectuel, un moyen d'expression de leur état psychologique mais aussi pour certaines comme de véritables œuvres d'art étudiées, voire copiées par les grands artistes du XX^e^ siècle comme Picasso ou Dubuffet.

* Président de l'Académie nationale de médecine, gelasfargues@aol.com

Alors l'enfant est-il un artiste ?

Mon exposé ne comportera pas l'étude des formes qui permet de suivre l'évolution du développement de l'enfant ni les rapports entre peinture et état affectif même s'il est évident que l'enfant hospitalisé exprime souvent dans ses dessins et peintures ce qu'il ne sait pas dire ou ne veut pas dire.

Nous nous intéresserons seulement à la valeur artistique des œuvres créées par les enfants. En effet ceux-ci réalisent des œuvres remarquablement expressives. Elles se distinguent par leurs couleurs, leurs inventions : peintures abstraites, figures et auto-portraits, paysages.

LA VALEUR ESTHÉTIQUE DES ŒUVRES DES ENFANTS A DONNÉ LIEU À DE NOMBREUX DÉBATS

Nous citerons quelques appréciations flatteuses

— Rodolphe Toepffer avançait dès 1848 l'idée « qu'il y a moins de différence entre le jeune Michel Ange gribouillant et Michel Ange artiste immortel, qu'entre Michel Ange immortel et Michel Ange apprenti.. » ;

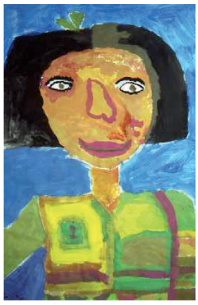
— Charles Baudelaire voyait l'enfant dans l'archétype accompli du « peintre de la vie moderne » ;

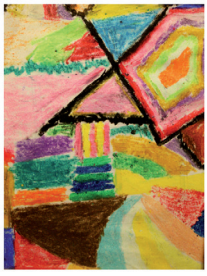
— Dubuffet collectionnait l'art enfantin et ne cachait pas son admiration pour les dessins d'enfants ;

— Picasso fit cette curieuse remarque « Autrefois, je dessinais comme Raphaël, mais cela m'a pris toute ma vie pour apprendre à dessiner comme les enfants » ;

— Céline reprochait aux maîtres « de tuer l'artiste chez l'enfant » ;

— Quant à Pierre Alechinsky, il a su tirer des gribouillages des enfants un véritable effet de style que l'on peut voir dans les salons du Ministère de la Culture.





Mais bien d'autres sont beaucoup moins admiratifs de la peinture du jeune enfant

— André Malraux écrivit que : « Si l'enfant est souvent artiste, il n'est pas un artiste, car son talent le possède, mais lui ne le possède pas. Son activité est distincte de celle de l'artiste, en ce que l'artiste n'entend rien perdre, ce que l'enfant ne cherche jamais... La séduction des œuvres des enfants est vive, parce que dans les meilleures d'entre elles, comme dans l'art, le monde perd son poids... La séduction des images enfantines vient de ce qu'elles sont étrangères à la volonté ; l'intrusion de celle-ci les détruit. On peut tout attendre de l'art des enfants sauf conscience et maîtrise : on passe de leurs images à la peinture, comme de leurs métaphores à Baudelaire. Leur art meurt avec l'enfance ».

— Matisse déclara : « je ne crois pas qu'il faut faire grand cas des dessins d'enfants parce qu'ils ne savent pas ce qu'ils font ».

— Paul Klee étudia les dessins de ses propres enfants, observa son fils Félix quand il dessinait et faisait finalement cette mise en garde : « Ne comparez pas mes travaux à ceux des enfants. Ce sont des mondes à part. N'oubliez pas que l'enfant ne connaît rien à l'art. L'artiste, au contraire, est soucieux de la composition formelle de ses toiles ; leur signification est voulue et se réalise grâce aux associations de l'inconscient ».

— Quant à Alfred Jarry il n'hésita pas, avec de mauvais gribouillages à détruire l'image de l'enfant modèle de la peinture.

PEUT-ON RÉPONDRE DE FACON PLUS OBJECTIVE À CES DÉCLARATIONS ?

Dans un premier temps, il est tentant d'essayer de définir l'œuvre d'art et d'appliquer les critères définis aux œuvres des enfants.

Certains s'y sont essayés en définissant des critères de l'œuvre d'art et en les appliquant aux peintures créées par les enfants

— Howard Gardner propose des critères esthétiques qui permettraient de juger de façon objective une œuvre et d'établir s'il s'agit d'une œuvre d'art. Il a utilisé des propositions du philosophe Godman pour définir l'esthétique. Deux critères semblent avoir pour lui de l'importance : tout d'abord l'expressivité dans les symboles artistiques. Si l'enfant emploie des éléments de manière à réaliser un dessin « vivant », « triste », « en colère », il donne une preuve de son aptitude à façonner une œuvre d'art. Deuxième critère, la plénitude qui est l'aptitude à bien utiliser l'épaisseur du trait, la forme.... On peut concevoir l'utilité de ces définitions mais on peut noter aussi leur caractère peu convaincant.

— Carothers qui travailla avec Gardner utilisa des tests qui obligent l'enfant à terminer des dessins commencés par un artiste de la même manière dont l'aurait fait l'artiste lui-même. Ceux-ci aboutirent à la conclusion que les enfants de 6-7 ans, contrairement à l'impression habituelle, ne manifestent que peu de sensibilité artistique.

— Gardner en concluait que les œuvres des enfants n'ont donc pas de valeur artistique, tout en écrivant qu'il est possible « qu'il ait été injuste avec les enfants ».

Tous ces essais sont intéressants mais ne permettent pas de répondre de façon objective à notre question.

Notre propre analyse

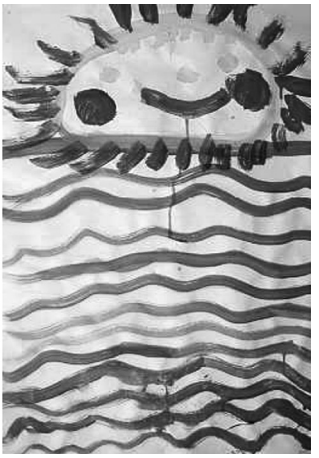
Nous vous proposons de comparer certaines peintures des enfants avec les œuvres de certains artistes modernes.

Diapositives de dessins d'enfants et d'artistes contemporains :

Enfants :

— abstractions

— Portraits



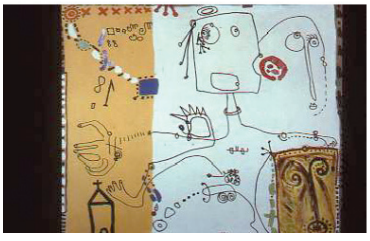
— Paysages

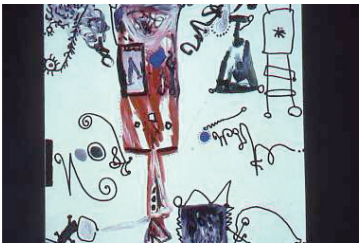
Artistes :

Chaissac

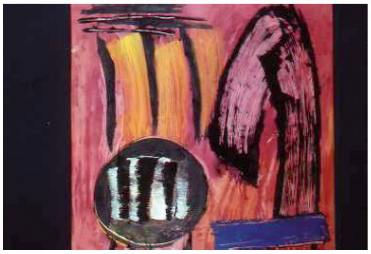
Gasiarowski

Dubuffet





Macréau



Schneider

Boltanski

Première constatation

La projection d'œuvres de certains artistes modernes, en alternance avec des travaux réalisés par des enfants, conduit parfois à bien des surprises. Il peut apparaître difficile d'identifier les unes et les autres.

Les œuvres des enfants supportent parfaitement la comparaison : Chaissac, Gasiarowski, Dubuffet, Macreau, Schneider, Boltanski.

Deuxième constatation

La qualité de l'œuvre plastique réalisée par les enfants peut atteindre les plus hauts sommets, elle mérite parfois d'être dénommée œuvre d'art.

Troisième constatation

Cependant le contenu des peintures d'enfants n'est pas le même que celui des œuvres des artistes contemporains car la démarche des uns et des autres est fondamentalement différente. C'est là un point essentiel. L'enfant peint par plaisir ou pour communiquer, mais n'a pas de message mais un état d'âme.

Quatrième constatation

La relation entre les peintures d'enfants et les œuvres des artistes n'est pas de la même essence. Beaucoup d'éléments les séparent : la capacité de concevoir un projet puis de le réaliser ; la connaissance de l'histoire de la peinture et de l'histoire de l'art en général ; la virtuosité technique ; l'étude du rapport des couleurs ; le besoin du jugement des autres.

Les œuvres de Picasso, Chaissac, Dubuffet, Gasiarowski, Macreau... et bien d'autres, pères des courants dits de l'art brut ou de la figuration narrative comme Combas, ont une complexité, une élaboration, un symbolisme qui les distinguent de celles des enfants, même si au premier coup d'œil on peut avoir du mal à les identifier.

Pour Soulages, « La réalité d'une œuvre c'est le triple rapport qui s'établit entre la chose qu'elle est, le peintre qui l'a produite et celui qui la regarde ».

Toujours pour Soulages, « ce qui importe c'est la réalité de la toile peinte, la couleur, la forme, la matière d'où naissent la lumière de l'espèce et le rêve qu'elle porte ».

Nous sommes très loin de la peinture des enfants.

MAIS ALORS QUE NOUS APPORTENT LES ŒUVRES DES ENFANTS ?

Beaucoup d'enfants entre quatre et sept ans réalisent des œuvres étonnantes. Explosion de la dynamique profonde de l'enfant, cri intérieur grâce à une liberté totale d'expression. Ces œuvres ont pu être très longtemps négligées car l'œuvre d'art en peinture devait avoir un tout autre aspect. Paradoxalement, c'est l'art contemporain qui a donné aux œuvres des enfants les lettres de noblesse.

Parce que les plus grands artistes comme Picasso, Miro, Klee, Chaissac et Dubuffet n'ont pas hésité à les regarder avec attention.

Les œuvres de ces artistes ont fait évoluer les sensibilités et la notion même d'œuvre d'art ou tout au moins les qualités qu'on y rattache. Les œuvres des enfants ont été vues différemment et leurs qualités reconnues. On s'est aperçu que l'enfant dit bien le plaisir, la satisfaction interne qu'il éprouve à dessiner ou à peindre comme l'artiste, sans tenir compte des conventions en dehors de toute notion culturelle. Il nous touche sans vouloir le faire et c'est sans doute parce que nous retrouvons des sensations cachées, des émotions, des perceptions, des crises ensevelies. Qu'il ne le fasse pas, contrairement à l'artiste, pour cela et qu'il n'est pas besoin de creuser en lui pour retrouver la matrice affective qui sous-tend l'art nous importe peu. Qu'il utilise spontanément des formes simples qui sont le meilleur de son acquis du moment, tandis que l'artiste dispose de formes bien plus élaborées qu'il doit oublier pour retrouver ces formes élémentaires, peu importe ; certes les démarches sont différentes mais seules comptent la réalisation et la beauté de la plastique.

Ce que fait l'enfant nous émeut, nous change, nous fait oublier l'instant et le quotidien. Dans cette attitude l'enfant, par sa volonté d'exprimer, d'explorer, par son aptitude à prendre des risques, par l'extériorisation de ses besoins affectifs, résume ce qui sera l'effort de l'artiste et rassemble les germes des plus grandes créations artistiques. Tout cela peut être merveilleux mais l'artiste, redisons-le, a une démarche différente. Il doit notamment continuer sans cesse à développer des visions jusque la fin de sa vie, se soumettre au jugement des spectateurs, faire passer un message, bref faire une œuvre. L'enfant passera vite à autre chose, un temps il nous aura émerveillés, mais son destin, son œuvre seront ailleurs.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2155-2167, séance du 15 décembre 2009

DERNIÈRES PREUVES QUE L'ENFANT N'EST PAS UN ARTISTE : LES ÉVOLUTIONS DES QUALITÉS ESTHÉTIQUES DES TRAVAUX DES ENFANTS EN FONCTION DE L'ÂGE

Un concours d'œuvres d'enfant

Ce concours a été réalisé il y a quelque vingt ans, sanctionné par un jury composé d'artistes, de médecins et d'enseignants. Ces diapos montrent les premiers prix décernés en fonction de l'âge des enfants.

L'évolution de la qualité picturale des œuvres de l'enfant est flagrante

La qualité de l'art chez l'enfant est saisonnière : deux, trois, quatre ans. Entre quatre et huit ans, les années magiques ne durent pas ; elles commencent à se dissiper dès que commence l'école. Les travaux des enfants plus âgés ont certes plus de précisions, un souci plus grand du détail, mais ont une moindre valeur esthétique. Quelque chose d'essentiel présent à six ou sept ans a disparu. Une certaine spontanéité, une certaine souplesse, une certaine joie de vivre fait défaut. Au lieu d'être remplacée par une maîtrise comme chez l'adulte, l'œuvre apparaît moins expressive et moins vivante, avec un grand désir d'être fidèle à la réalité.

Les raisons en sont sans doute multiples

— L'enfant en grandissant copie de façon délibérée davantage ce qu'il voit, s'efforce à la représentation exacte.

— Les apports de l'éducation, de la morale apportent des freins conscients ou inconscients.

— Le plaisir des couleurs, des formes pour elles-mêmes, l'exubérance diminue, la valeur accordée à rendre ces choses exactes augmente.

— Le langage enfin se développe et les mots deviennent un moyen plus sûr d'exprimer ses sentiments que les dessins.

— Les influences de la culture apparaissent partout.

Tout cela ne peut être nié, même s'il reste toujours à l'enfant le plaisir de dessiner en dehors de toute convention et permet de mieux comprendre pourquoi les artistes contemporains ont eu une telle admiration pour les œuvres des petits enfants. Comme eux ils ont le plaisir et la satisfaction intense qu'on éprouve à dessiner. Il y a aussi la possibilité de ne pas tenir compte de ce que font les autres, l'absence de toute contrainte, de toute convention ; enfin sans doute chez les uns et les autres la possibilité d'exprimer dans les dessins et la peinture, souhaits, appréhension, anxiété, désirs... Mais cet apport des enfants aux artistes n'en fait pas pour autant un artiste.

Le mécanisme de la création artistique aide aussi à comprendre ce qui différencie l'enfant de l'artiste.

Certes, la création est d'origine affective. Le vouloir, l'élan, l'engagement créateur est avant tout un cuisant désir. Mais d'essence affective, la création inévitablement fait appel à la réflexion et à l'intelligence en particulier pour tout ce qui est technique dans la création d'une peinture, ce que ne sait pas faire l'enfant. Affectivité, intelligence sont donc indispensables à l'artiste. Laquelle des deux est la plus importante ? On peut en discuter. Mais si le peintre mobilise son intelligence concrète pour le jeu de couleurs ou la rigueur de la perspective, c'est l'envoûtement de la lumière qui le meut pour peindre son tableau, ce qui est bien d'origine émotionnelle et affective. C'est là un point essentiel.

En outre, l'artiste ne crée pas seulement pour lui mais pour témoigner. Il y a les autres indispensables à parachever l'existence d'une œuvre, à la rendre vivante et offerte au jugement d'alentour. L'artiste se doit de se soumettre à cet affrontement.

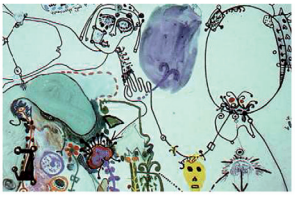
On est loin de ce que fait l'enfant qui ne veut pas être jugé mais seulement compris. On rappellera que la création artistique se fait dans le cerveau. L'art est sans doute la seule entreprise humaine qui réussisse la synthèse des raisonnements du cerveau nouveau et des pulsions émotives du cerveau ancien avec l'amour humain.

Nous voudrions résumer notre pensée

Les œuvres des enfants sont, en particulier entre quatre et sept ans, d'une très grande qualité. Elles ont parfois les qualités de l'œuvre d'art, en particulier l'universalité. L'enfant exprime une spontanéité profonde en utilisant des formes simples et en mariant de façon étonnante les coloris.

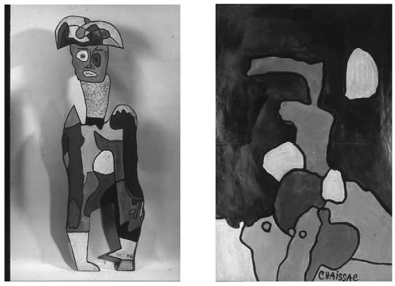
Mais la relation entre l'art de l'enfant et les grandes œuvres artistiques dues à des adultes n'est pas de la même essence.

Les œuvres de Picasso, Chaissac, Dubuffet, Gasiarowski, Macreau, Alchinski et Combas en témoignent et les tableaux projetés ne laissent aucun doute. Un simple coup d'œil permet de les identifier et de les différencier des peintures des enfants pour un critique ou un amateur averti.


Macréau

Dubuffet

Gasiarowski



Chaissac

Les peintures d'enfants ont beaucoup apporté aux artistes modernes : le plaisir et la satisfaction interne de « faire ce qui vous passe par la tête », la tendance à ne pas tenir compte de ce qui a été fait, de passer outre aux conventions ; de faire ce que bon vous semble ; peut être et surtout cette dimension affective qui a pu s'exprimer et se révéler dans la peinture pour exalter ses émotions, ses sentiments, son anxiété et sa force vitale.

Les plus grands artistes du xx^{e} siècle ont regardé, admiré, copié les œuvres des enfants.

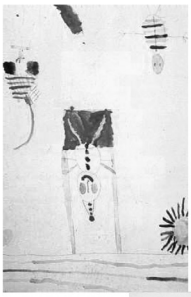
Même protégé, éduqué en dessin et peinture, encouragé, l'enfant doué qui fait de belles peintures ne devient pas un artiste. La qualité de ses travaux s'estompe. Il lui manque aussi la persistance de l'originalité qui ne se nourrit que de soi-même, de quelque chose qu'il est difficile d'exprimer, d'une personnalité inventive capable de sortir du plus profond de soi-même, un quelque chose dans lequel chacun va se reconnaître. L'invention est une qualité plus importante que la beauté ou que la perfection technique, c'est un don rare que l'on ne trouve que chez les grands artistes. L'enfant a sans doute en lui de façon momentanée les germes de grandes réalisations artistiques, ils s'estompent avec l'âge. Voilà une des raisons importantes pour qu'on ne puisse pas dire qu'il est un artiste.

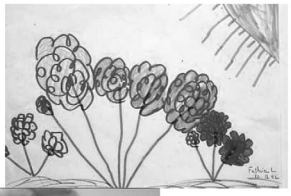
Les peintures des enfants nous ont permis de rappeler que l'art n'est pas le beau, le vrai, le bien, qu'il n'est pas définissable en lui-même, seulement définissable par l'émotion, l'ivresse qu'il lève en nous. Comme disait Cézanne « l'art s'enchevêtre aux racines de l'être, à la source impalpable du sentiment ». Dans le soir où dessine encore Rembrandt écrit Malraux toutes les ombres illustres et celles des dessinateurs des cavernes suivent du regard la main hésitante qui prépare leur nouvelle survie ou leur nouveau sommeil.

C'est peut-être aussi le message des dessins et peintures d'enfants.

Les enfants ne sont pas des artistes. Tant pis ou tant mieux. Ils ont autre chose à nous dire.

Leurs dessins, comme le suggère André Malraux, proclament la poursuite de la formidable histoire de l'homme.





Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2169-2180, séance du 15 décembre 2009

Molière et les médecins, ou comment exorciser la maladie par le rire

Patrick DANDREY*

Molière n'a jamais été tendre avec la médecine et les médecins. Il a plusieurs fois repris le thème, toujours plus sévèrement. Son premier biographe, Grimarest, écrivait trente ans à peine après la mort du poète :

> ...Molière n'a pas épargné les médecins dans toutes les occasions qu'il en a pu amener, bonnes ou mauvaises. Il est vrai qu'il avait peu de confiance en leur savoir ; et il ne se servait d'eux que fort rarement, n'ayant, à ce que l'on dit, jamais été saigné. Et l'on rapporte dans deux livres de remarques que Mr de Mauvillain et lui, étant à Versailles au dîner du roi, Sa Majesté dit à Molière : « Voilà donc votre médecin ? Que vous fait-il ? — Sire », répondit Molière, « nous raisonnons ensemble ; il m'ordonne des remèdes ; je ne les fais point, et je guéris ». (*La Vie de M. de Molière*, 1705).

Grimarest attribue pour origine à cette vindicte une querelle sordide entre la femme du médecin Daquin, propriétaire du logement où habitait Molière, la femme de Molière et une autre comédienne de la troupe, la Du Parc, à propos d'une augmentation de loyer ! L'anecdote est peut-être vraie. Elle ne suffit pas à expliquer que, du début de sa carrière à son terme, Molière ait remis si régulièrement et fermement sur le métier le thème de l'imposture médicale et de la feinte maladie : cela commence dès les tournées de province (entre 1647 et 1658) avec la farce du *Médecin volant*, remaniée pour la scène parisienne en *Amour médecin* (1665) puis en *Médecin malgré lui* (1666) ; et cela va jusqu'à la toute dernière création du poète, *Le Malade imaginaire* (1673), rôle dans lequel il meurt au sortir de la scène. Et puis la satire contre les médecins se retrouve dans un long passage de *Dom Juan* (1665) et dans une suite de scènes de mystification médicale incluses au cœur de l'intrigue de *Monsieur de Pourceaugnac* (1670). Bref, la carrière de Molière apparaît jalonnée de petites comédies qui déclinaient dans des registres voisins les plaisantes relations entre des malades par feinte, par force ou par erreur et leurs médecins pour rire, imposteurs par hasard ou par profession.

À cette constance, on peut attribuer trois motifs, d'intérêt croissant. *Biographique* d'abord, car Molière était malade, ou plutôt le devint au cours de sa carrière, toujours davantage et sans recevoir apparemment de soulagement d'une médecine qui constituait en son temps une science imaginaire et vaine. *Esthétique* ensuite, car la médecine constitue bien avant lui et constituera longtemps encore après lui la cible

* Professeur (c.e.) à l'Université Paris-Sorbonne, e-mail : Patrick.Dandrey@paris-sorbonne.fr

Tirés-à-part : Professeur Patrick DANDREY (MSRC), même adresse.

des satiriques, des comiques et des sceptiques, au nombre desquels il se range. *Anthropologique* enfin (et c'est peut-être l'essentiel), car la peinture de la maladie imaginaire, qui associe satire de la médecine et mystification de la feinte maladie déjà dans diverses pièces de Molière mais surtout dans la dernière, offre un exemple privilégié, un support fondamental et un laboratoire d'analyse pour l'évocation de tous ces égarés, de tous ces fous épris d'illusions, de toutes ces dupes à idée fixe qui forment le personnel comique du théâtre moliéresque : Argan, le « malade imaginaire », n'est pas seulement la dernière et l'une des plus stupéfiantes incarnations des fous du théâtre de Molière ; Argan est aussi une sorte de résumé de tous les personnages ridicules, entêtés, obsessionnels dont le poète traque les comportements bouffons et les imaginations délirantes. Il constitue leur miroir à tous et, paradoxe d'un usage véridique et profond d'une science fausse et trompeuse, son entêtement de médecine et le diagnostic porté sur son cas par des médecins aussi fous que lui n'en éclaire pas moins d'un jour troublant les soubassements et les rouages de la folie humaine tout entière.

Une réalité biographique : la vie maladive de Molière

Molière vint tard à l'écriture. Lorsqu'il part à la conquête de Paris, lors de son retour de province en 1658 et surtout avec *Les Précieuses ridicules* en 1659, il a vécu la rude expérience des tournées et des résidences provinciales pendant une décennie. Il a près de quarante ans : ce n'est pas, à son époque, la prime jeunesse. Il mourra, de maladie et d'épuisement, quinze ans plus tard, après avoir écrit, représenté et dirigé sur un rythme haletant près d'une trentaine de pièces : vie de galérien de la scène, vie de responsable d'entreprise, d'amuseur royal et de vedette sans cesse au centre de l'actualité, harcelé par des adversaires envieux ou des ennemis venimeux, accablé de commandes et de projets.

Or, depuis 1665 au moins, et dès avant peut-être, sa santé semble s'être dégradée : une première altération de son état est assez sérieuse cette année-là pour obliger le poète à interrompre les représentations de *L'Amour médecin* entre la fin décembre et le 21 février 1666, en pleine période des querelles de *La Mère coquette* et d'*Alexandre*, pièces que représentait sa troupe et qui se trouvaient au cœur de conflits d'intérêt et de notoriété, au centre de polémiques qu'il lui fallait affronter et soutenir. Élie Richard, un contemporain du poète, note le 28 décembre 1665 que « Molière qu'on a cru mort se porte bien ». Le poète garde pourtant de cette attaque une toux spasmodique, cette fameuse « fluxion » dont le texte de ses comédies nous a transmis l'écho ; et une fragilité attestée par des rechutes que confirment le registre de la troupe, tenu par son compagnon La Grange, la *Lettre en vers* du journaliste Robinet, et la comédie *Élomire hypocondre*, pamphlet bien informé que compose quelques années plus tard un de ses ennemis les plus malveillants, Le Boulanger de Chalussay. Une plus grave alerte serait survenue en avril 1667, qui a fait croire le poète « proche d'entrer dans la bière ». Il loue alors une maison à Auteuil, y réside durant l'été et s'y soigne avec succès, dit-on, par un régime lacté.

Mais la toux d'Harpagon, personnage principal de *L'Avare* incarné par lui, signale en septembre 1668 la précarité de cette rémission. On sait aussi la maigreur décharnée du comédien, qu'évoquent à propos de leur patient, joué par lui, les médecins de *Monsieur de Pourceaugnac* en 1669 : ils en tirent confirmation de leur diagnostic de « mélancolie hypocondriaque ». Ce diagnostic semble avoir si bien convenu à la physionomie du comédien qu'on a soupçonné Molière de l'avoir entendu de ses propres médecins, comme le prétend Le Boulanger de Chalussay. Mais à dire vrai on ne possède aucune information sûre à ce propos : Chalussay est l'un des pires détracteurs de Molière — et l'on sait ce que vaut la parole d'un détracteur ! Il est trop facile et toujours tentant d'appliquer à un interprète les tares et les déficiences du personnage qu'il incarne. Tout cela n'est donc peut-être que littérature — médicale et polémique.

Ce que l'on sait de manière certaine, en revanche, c'est que l'amitié qui unissait Molière à Mauvillain, son médecin, a atteint un tel degré d'intimité en 1669 qu'un placet demandant pour le fils de celui-ci un canonicat à Vincennes figure plaisamment en première page de *Tartuffe*. On sait encore, sur la foi de Grimarest son biographe, que durant la même année 1669 Molière se serait plaint au médecin Bernier, qui rentrait d'Orient, du « mauvais état » de sa santé, tout en refusant les soins de ce praticien voyageur. Or Grimarest semble avoir été assez bien informé — notamment par un comédien qui avait débuté sous la direction de Molière et se nommait Baron. Le biographe ajoute que Molière aurait abandonné le régime lacté en 1672, pour complaire à sa femme avec qui on venait de le réconcilier après une brouille due à la jalousie ; et que, remis à la « viande » — entendons la nourriture solide —, il en avait souffert un redoublement de « sa toux et sa fluxion sur la poitrine ». Le biographe explique par cette rechute que Molière ait dû demander au célèbre poète tragique Pierre Corneille de versifier à sa place *Psyché*, grand spectacle composé pour le roi. Il explique également l'absence de Molière dans la distribution de *La Comtesse d'Escarbagnas*, son avant-dernière pièce, par le fait que « sa santé était très faible » et qu'« il était obligé de se ménager ».

Si l'on continue la quête des indices, on relève qu'un relâche exceptionnel a lieu le 12 août 1672, « M. de Molière étant indisposé » (registre de La Grange). Relâche exceptionnel, car Molière mettait un point d'honneur à jouer même quand il ne se sentait pas bien : cela laisse supposer qu'en l'occurrence il était fort mal. On raconte même qu'il s'acharna à donner en dépit de ses malaises la représentation du 17 février 1673, qui devait lui être fatale. Faut-il croire qu'il ait réellement dit alors : « Je sais bien que je finis » et voulu tout de même donner la représentation pour ne pas priver de leur salaire ses machinistes ? Le mot et l'anecdote sont trop beaux sinon pour être vrais, du moins pour n'être pas suspects. Mais il est incontestable, du moins, que l'acte III du *Malade imaginaire* évoque la personne privée de l'interprète, sa santé et ses relations avec les médecins en des termes peu équivoques. Béralde, beau-frère du protagoniste interprété par le poète, promet en effet que Molière, lorsqu'il sera malade, « ne leur demandera point de secours », et ajoute :

> Il a ses raisons pour n'en point vouloir, et il soutient que cela n'est permis qu'aux gens vigoureux et robustes, et qui ont des forces de reste pour porter les remèdes avec la maladie ; mais que, pour lui, il n'a justement de la force que pour porter son mal. (III, 3).

Le paradoxe est plaisant. Il est courageux et désespéré, en même temps. Écrit de la main de Molière, il témoigne sans contestation possible du souci que causent alors au poète son mauvais état de santé et la notoriété de sa maladie. Aussi croira-t-on sans peine La Grange, préfacier des œuvres complètes et posthumes de Molière en 1682, lorsqu'il écrit à propos du *Malade imaginaire* :

> Lorsqu'il commença les représentations de cette agréable comédie, il était malade en effet, d'une fluxion sur la poitrine qui l'incommodait beaucoup, et à laquelle il était sujet depuis quelques années.

Et l'on connaît la suite, rapportée en termes émouvants par le même La Grange :

> Le 17e février, jour de la quatrième représentation du *Malade imaginaire*, il fut si fort travaillé de sa fluxion, qu'il eut de la peine à jouer son rôle : il ne l'acheva qu'en souffrant beaucoup, et le public connut aisément qu'il n'était rien moins que ce qu'il avait voulu jouer : en effet, la comédie étant faite, il se retira promptement chez lui ; et à peine eut-il le temps de se mettre au lit, que la toux continuelle dont il était tourmenté redoubla sa violence. Les efforts qu'il fit furent si grands, qu'une veine se rompit dans ses poumons. Aussitôt qu'il se sentit en cet état, il tourna toutes ses pensées du côté du Ciel ; un moment après, il perdit la parole et fut suffoqué en demie heure par l'abondance du sang qu'il perdit par la bouche.

Au total, les témoignages recensés sur la maladie de Molière ne sont pas tous aussi sûrs que celui-ci, certes. Mais ils concordent entre eux et avec ceux qui s'imposent comme véritables de telle manière que la conclusion n'est pas niable : Molière compose et joue le rôle du patient dans la relation entre médecin et malade à partir d'une expérience non seulement héritée ou observée, mais aussi vécue par lui. Cela a eu l'heur de fasciner la critique moliériste : la nature de la maladie dont est mort Molière et l'évolution de celle-ci ont constitué un terrain d'élection pour l'art, plus scientiste que scientifique, du diagnostic rétrospectif. Sans entrer dans ces divagations, on signalera pour la plus plausible l'hypothèse que Molière succomba à une rupture d'anévrisme, conséquence d'une expectoration violente provoquée par une maladie pulmonaire. En dire davantage serait hasardeux. Mais on retiendra surtout de tout ceci que la rencontre avec les médecins et la médecine, qui n'était encore qu'une occasion de moquerie et de bouffonnerie dans les pièces de la première moitié de la carrière du poète, a dû prendre au contact et par l'effet d'une réalité vécue ces couleurs sombres et acerbes qui caractérisent ses comédies tardives.

On retiendra aussi l'étrange fonction assignée par son auteur et son interprète au personnage d'Argan : celui-ci lui aura permis, en somme, d'exorciser son mal, puisqu'il devait, pour figurer un malade imaginaire, ruser avec sa maladie, la nier et par-là la surmonter : entrent là-dedans quelque chose comme l'héroïsme d'un professionnel (jusqu'à la mort) et la ruse pathétique d'un malade qui sait d'intuition

que feindre la santé est le meilleur remède contre la mort. Argan, aura été pour Molière à la fois un bouc émissaire et une assurance-vie. À l'issue de la quatrième représentation, pourtant, la mort trouva le défaut de la cuirasse...

Une visée satirique : traditions et renouveau de la raillerie envers les médecins

Dès avant que d'être malade, il faut bien reconnaître que Molière faisait rire des médecins sous le masque de la farce : ce rire prend pour objet privilégié le thème de l'imposture, héritage d'une double tradition de mystification et de satire. Et le sujet fournit à tous les degrés du comique : facéties gratuites du farceur, railleries du satirique envers un savoir trompeur, sarcasmes du sceptique, « impie en médecine ». L'acuité du comique progresse d'ailleurs selon que l'on passe de simples valets ou blondins déguisés en médecins à de vrais praticiens mis en scène et caricaturés dans leur personnage social. Avant Knock, Molière aura ainsi offert à la médecine deux personnages devenus types : M. Purgon et M. Diafoirus.

Passons au détail de ces degrés de comique. L'intrigue farcesque du faux médecin appelé à traiter une feinte malade suscite des effets simplement facétieux, de tradition plus ancienne que Molière. Sganarelle affublé en médecin appelle un comique de déformation caricaturale qui égratigne sans conséquence l'art médical ainsi travesti. Ce sont :

— des jeux verbaux d'approximation et de déformation du vocabulaire savant et du latin scientifique, une caricature de la gestuelle, de la défroque, du verbiage, des tics de la profession :

> J'ai des talents particuliers, j'ai des secrets. Salamalec, salamalec. Rodrigue, as-tu du cœur ? Signor, si ; segnor, non. Per omnia saecula saeculorum. (*Le médecin volant*)

— de plaisantes incongruités :

> SGANARELLE : — Hippocrate dit... que nous nous couvrions tous deux.
> GÉRONTE : — Hippocrate dit cela ?
> SGANARELLE — Oui.
> GÉRONTE — Dans quel chapitre, s'il vous plaît ?
> SGANARELLE — Dans son chapitre des chapeaux. (*Le Médecin malgré lui*)

— des traits d'ironie envers lui-même du valet qui se moque de sa promotion incongrue : Sganarelle devenu médecin malgré lui, (s'adressant à sa femme) :

> [...] prépare-toi désormais à vivre dans un grand respect avec un homme de ma conséquence, et songe que la colère d'un médecin est plus à craindre qu'on ne peut croire. (*Le Médecin malgré lui*)

— des équivoques grivoises et des allusions gauloises à des choses honteuses, inconvenantes ou grotesques :

> SGANARELLE (après avoir bu l'urine de Lucile) : — Quoi? Monsieur Gorgibus, votre fille ne pisse que des gouttes? voilà une pauvre pisseuse que votre

> fille ; je vois bien qu'il faudra que je lui ordonne une potion pissative.. (*Le médecin volant*)

— des dérapages du raisonnement singeant le savoir et chutant dans l'absurdité : après la « guérison » de Lucinde fausse muette qui accable son père de protestations :

> GÉRONTE : — Ah ! quelle impétuosité de paroles ! Il n'y a pas moyen d'y résister. Monsieur, je vous prie de la faire redevenir muette.
> SGANARELLE : — C'est une chose qui m'est impossible. Tout ce que je puis faire pour votre service est de vous rendre sourd, si vous voulez .. (*Le Médecin malgré lui*)

Tout cela donne à rire sans prêter à grandes conséquences. De même les allusions codées à la mystification du faux médecin aidant les amoureux dans leur projet :

> Pour moi, je n'y vois qu'un seul [remède], qui est un prise de fuite purgative, que vous mêlerez comme il faut avec deux drachmes de matrimonium en pilules. (*Le Médecin malgré lui*)

Certes, quelques traits de plus vive raillerie se glissent parmi ces pointes peu aiguisées. Mais eux-mêmes sont comme émoussés par la convention et la bouffonnerie : ainsi

— des moqueries topiques sur les échecs des médecins :

> Que voulez-vous donc faire, Monsieur, de quatre médecins ? n'est-ce pas assez d'un pour tuer une personne ? (*L'Amour médecin*)

— sur leur âpreté au gain et leur impunité en cas de décès des patients :

> Je trouve que c'est le métier le meilleur de tous ; car, soit qu'on fasse bien ou soit qu'on fasse mal, on est toujours payé de même sorte. (*Le Médecin malgré lui*)

Le caractère plaisant de la mystification et la bonhomie du mystificateur décalent en bouffonnerie l'intention satirique émoussée.

Les choses changent lorsque les médecins sont présentés comme des professionnels véritables : la satire déborde alors de la facétie. Comme le dit Béralde en une formule rapide, il n'est que deux sortes de médecins : les uns « qui sont eux-mêmes dans l'erreur populaire [*i e générale*] dont ils profitent, et d'autres qui en profitent sans y être. » Bref, imbéciles ou cyniques, tous profiteurs.

Le tournant entre ces deux formes de comédie, farcesque ou satirique, se situe dans *L'Amour médecin* qui associe les deux. On y rencontre une consultation à huis clos où quatre médecins parlent de tout, sauf de la malade à traiter

— de leurs confrères :

> Mais à propos, quel parti prenez-vous dans la querelle des deux médecins Théophraste et Artémius ? (*L'Amour médecin*)

— et de leurs moyens de transport :

> J'ai un cheval merveilleux, et c'est un animal infatigable — Savez-vous le chemin que ma mule a fait aujourd'hui ? J'ai été premièrement tout contre l'Arsenal, de l'Arsenal au bout du faubourg Saint-Germain... (*L'Amour médecin*)

À ce reproche de cynisme et de mépris pour le mal des patients, s'ajoutent des traits de satire plus profonds :

— inefficace, la médecine déçoit tous les espoirs et menace en vain. Superstition contagieuse, elle n'est qu'une illusion réduite à des apparences sociales, un fantasme de malades apeurés. M.Purgon, furieux qu'Argan, le maladie imaginaire, ait négligé un lavement prescrit par lui :

> MONSIEUR PURGON. — J'ai à vous dire que je vous abandonne à votre mauvaise constitution, à l'intempérie de vos entrailles, à la corruption de votre sang, à l'âcreté de votre bile, et à la féculence de vos humeurs.
>
> TOINETTE. — C'est fort bien fait.
>
> ARGAN. — Mon Dieu !
>
> MONSIEUR PURGON. — Et je veux qu'avant qu'il soit quatre jours, vous deveniez dans un état incurable.
>
> ARGAN. — Ah ! miséricorde.
>
> MONSIEUR PURGON. — Que vous tombiez dans la bradypepsie.
>
> ARGAN. — Monsieur Purgon.
>
> MONSIEUR PURGON. — De la bradypepsie, dans la dyspepsie.
>
> ARGAN. — Monsieur Purgon.
>
> MONSIEUR PURGON. — De la dyspepsie, dans l'apepsie.
>
> ARGAN. — Monsieur Purgon.
>
> MONSIEUR PURGON. — De l'apepsie, dans la lienterie.
>
> ARGAN. — Monsieur Purgon.
>
> MONSIEUR PURGON. — De la lienterie, dans la dyssenterie.
>
> ARGAN. — Monsieur Purgon.
>
> MONSIEUR PURGON. — De la dyssenterie, dans l'hydropisie.
>
> ARGAN. — Monsieur Purgon.
>
> MONSIEUR PURGON. — Et de l'hydropisie dans la privation de la vie, où vous aura conduit votre folie.
>
> ARGAN. — Ah ! mon Dieu ! je suis mort. (*Le Malade imaginaire*)

C'est par là que d'inefficace, le médecine se rend aussi nuisible : par ses médications vaines ou nocives qui affaiblissent le corps malade et rendent malade le corps sain ; ou simplement par ses discours et son appareil funèbre, par sa rhétorique tyrannique et mystérieuse, ses pronostics menaçants ou ses promesses décevantes, elle introduit dans l'esprit et l'imagination du patient l'obsession de la mort.

D'où ce paradoxe soutenu par Béralde, frère d'Argan : c'est que « presque tous les hommes meurent de leurs remèdes et non pas de leurs maladies ». C'est le monde à l'envers — le comique du monde à l'envers. Il s'exprime sous diverses formes :

— éloge paradoxal du médecin qui vous tue en bonne et due forme,
— inversions de raisonnement et de conduite,
— interversion du dérisoire et de l'essentiel,

suscitant à la fois l'hilarité et l'indignation devant l'insulte à la logique et à l'évidence :

> M. TOMÈS. — Il ne peut pas être mort, vous dis-je.
>
> LISETTE. — Et moi je vous dis qu'il est mort, et enterré.
>
> M. TOMÈS. — Vous vous trompez.
>
> LISETTE. — Je l'ai vu.
>
> M. TOMÈS. — Cela est impossible. Hippocrate dit, que ces sortes de maladies ne se terminent qu'au quatorze, ou au vingt-un, et il n'y a que six jours qu'il est tombé malade.
>
> LISETTE. — Hippocrate dira ce qu'il lui plaira: mais le cocher est mort. (*L'Amour médecin*)

La scéne I de l'acte III de *Dom Juan* concentre admirablement tous ces effets. Sganarelle, pour convertir son maître « impie en médecine », y loue l'émétique, un vomitoire chimique qui avait alors son heure de gloire. Et d'évoquer le cas d'un homme qui agonisait depuis six jours et prit enfin de l'émétique :

> DOM JUAN: — Il réchappa, n'est-ce pas ?
>
> SGANARELLE: — Non, il mourut.
>
> DOM JUAN : — L'effet est admirable.
>
> SGANARELLE : — Comment ? il y avait plus de six jours entiers qu'il ne pouvait mourir, et cela le fit mourir tout d'un coup. Voulez-vous rien de plus efficace ? (*Dom Juan*)

Profondeur sous le trait : se faufile ici le débat entre pratique et théorie, science qui (se) cherche et pratique qui sauve, science fondamentale et appliquée, dont les intérêts sont parfois divergents. Molière, lui prend le parti immédiat du patient.

Cette profondeur atteint son acmé avec la maladie imaginaire d'Argan : radiographie des formes et des pouvoirs de l'erreur, de sa gestation et de son éclosion dans l'esprit humain, où elle se trouve relayée par le jeu impérieux des passions :la peur (de mourir), le désir (de vivre), la colère (contre une vie qui se résout par la mort) ferments d'une impatience qui fait oublier à l'homme que la Nature retrouve d'elle-même ses équilibres quand on sait se mettre à son écoute :

> ARGAN : — Que faire donc, quand on est malade?
>
> BÉRALDE. — Rien, mon frère.
>
> ARGAN. — Rien?

> BÉRALDE. — Rien. Il ne faut que demeurer en repos. La nature d'elle-même, quand nous la laissons faire, se tire doucement du désordre où elle est tombée. (*Le Malade imaginaire*)

Héritée de Montaigne, cette leçon de confiance dans la Nature et de résignation courageuse et lucide conduit à prôner la suppression du principe même de la médecine :

> BÉRALDE. — Bien loin de la tenir véritable, je la trouve entre nous, une des plus grandes folies qui soit parmi les hommes ; et à regarder les choses en philosophe, je ne vois point de plus plaisante momerie ; je ne vois rien de plus ridicule, qu'un homme qui se veut mêler d'en guérir un autre. (*Le Malade imaginaire*)

Le raisonnement s'appuie sur un constat d'échec :

> BÉRALDE. — ... les ressorts de notre machine sont des mystères jusques ici, où les hommes ne voient goutte ; et la nature nous a mis au-devant des yeux des voiles trop épais pour y connaître quelque chose. (*Le Malade imaginaire*)

Une lueur d'espoir s'est glissée dans ce propos désillusionné : un « jusques ici » qui autorise la possibilité d'un progrès. C'est cette lueur qui va maintenant me guider.

Une optique morale : l'anthropologie de l'imagination égarée

Car Molière a beau ne pas prendre au sérieux la médecine de son temps, il n'en décrit pas moins les feintes ou fausses maladies de ses patients avec une étonnante cohérence, qui interroge. Une surprise attend en effet celui qui prend au sérieux les symptômes feints et les diagnostics absurdes du théâtre de Molière : tous ses malades souffrent du même mal prétendu, leurs médecins diagnostiquent tous — à tort mais de façon convergente — la même maladie : peut-il y avoir là seulement un hasard ?

C'est dans *Monsieur de Pourceaugnac* que la maladie supposée du héros comique est le plus clairement identifiée : sec, dyspepsique, hagard et bientôt furieux, le patient malgré lui est réputé atteint de « cette sorte de folie que nous nommons fort bien mélancolie hypocondriaque ». Maladie localisée, son nom le dit, dans le ventre (c'est pourquoi elle intéresse la digestion), particulièrement dans la rate qu'elle enflamme — voilà pourquoi la sécheresse. Cette inflammation fait remonter au cerveau des vapeurs noires et fuligineuses provoquant la dépravation de la raison, d'où la folie... Par mélancolie on entend alors toutes les folies sans fièvres, toutes les affections délirantes non furieuses. Le même mal est décrit sous sa forme érotique (ou hystérique, ce qui se vaut alors) chez les trois jeunes filles du *Médecin volant,* de *L'Amour médecin* et du *Médecin malgré lui*, et sous sa forme hypocondriaque chez Argan.

Chez tous, il est vrai, ce mal est feint ou imaginaire. Il n'en conserve pas moins une valeur *indiciaire*, étrangement *:*

— pour introduire auprès d'elles leur jeune amoureux, les jeunes filles affectent en effet la maladie de frustration qui menace pour de bon leur santé physique et

mentale : privées de mari, l'hystérie les menacerait. Choix étrange que de prendre pour masque la réalité même que l'on veut dissimuler à un père soupçonneux.

— Pourceaugnac que l'on cherche à affoler pour qu'il quitte Paris et qu'il abandonne ses projets matrimoniaux est diagnostiqué, lui, hypocondriaque, autrement dit fou délirant, : l'aberration désigne ici la réalité à mots couverts et la vérité se fait jour là où on l'attendait le moins, au cœur de l'erreur.

— de même pour Argan : sa parfaite santé constitue une nécessité dramatique et comique tout à fait impérative. Or il est soigné par l'aveugle Purgon et le sot Diafoirus pour la seule maladie qui en son temps fondait sur un dérèglement pathologique réel, sur un désordre humoral effectif, la certitude délirante de se croire malade sans l'être. L'illusion du bonhomme n'est donc pas si illusoire qu'on le dit, puisque, selon l'ancienne médecine, une telle anxiété repose sur un désordre mélancolique : on voit les ambiguïtés de cette pathologie, le cercle vicieux qu'elle détermine. Argan est-il malade, ne l'est-il pas ? Cette aporie appelle une nouvelle conception de la maladie, du moins une maladie de conception nouvelle, entre erreur et vérité, entre corps et esprit, entre réalité et imagination.

Comme si Molière parvenait à l'intuition d'un concept pathologique étonnamment nouveau : celui d'une autosuggestion machinée par l'esprit à propos du corps qui le loge, qui le constitue et pourtant lui échappe et lui demeure méconnu. En somme, une forme d'égarement fantasmatique et d'affection mentale que nous analyserions aujourd'hui en termes de névrose obsessionnelle, proprement impensable dans les termes stricts de l'outillage mental ancien.

Or, il se trouve qu'à la même époque, bien d'autres que Molière ne manquaient pas de se poser avec beaucoup de sérieux cette même question que lui traite ici avec une jovialité sagace : à propos des hallucinations qui hantent sorciers et possédé(e)s ; à l'occasion des interrogations que formule la médecine légale alors naissante sur les simulations involontaires de maladies ; ou dans le cadre des analyses des moralistes consacrées à ces « pensées imperceptibles » qui gisent au fond du cerveau et leurrent le sujet sur ses propres intentions. Toutes butent sur la même alternative : origine physiologique du délire, « psychophysiologique » dirions-nous aujourd'hui : et c'est l'hypothèse mélancolique qui est remise en selle. Ou explication morale, éthique : et c'est alors la simulation volontaire, la mauvaise foi délibérée qui est retenue contre le patient, le calcul d'intérêt et l'intention retorse de nuire. La clarté classique répugne à concevoir l'abîme obscur de l'esprit se mystifiant lui-même et prenant son corps pour terrain de ses simulations inconscientes.

Et pourtant plus d'un analyste ressent alors le besoin d'une théorie capable d'interpréter une réalité intermédiaire. Il est à supposer que, pour élaborer ce montage alors improbable, Molière a sollicité la vieille rhétorique de la mélancolie ; mais il n'a professé cette doctrine ni en termes réalistes et concrets — car la maladie imaginaire d'Argan n'a rien à voir avec la physiologie de ses humeurs, très bien composée —, ni en termes seulement métaphoriques — car Argan n'est pas la proie

d'un simple mal-être existentiel, d'une prostration triste et craintive, il est franchement halluciné, vrai fou qui s'ignore, persuadé d'être malade et de souffrir en dépit des évidentes protestations de santé que lui oppose son corps rétif à sa lubie. Quel agent, puisqu'il en fallait un, est-il à même d'expliquer cette puissance d'hallucination dévolue à une erreur d'appréciation ? Quel agent qui ne soit ni le diable ni la bile noire ni l'imposture volontaire, mais qui joue exactement leur rôle ? La réponse va de soi : celui qui est à la fois le diable, le poison et l'imposteur attitré d'Argan — son médecin, la médecine. Argan est malade de la médecine, voilà le cercle harmonieusement (et vicieusement) bouclé.

L'hypothèse d'une telle intuition par Molière paraît confirmée par le contexte intellectuel dans lequel il compose sa dernière comédie : celui d'une redéfinition des pathologies hystérique et hypocondriaque entraînant la mélancolie sur de nouvelles voies, sans plus de bile noire. Dix ans à peine après la création du *Malade imaginaire*, un médecin anglais Thomas Sydenham proposera une réinterprétation conjointe des deux maux : il les décrit comme deux pathologies fourbes et fictives, maladies-Protée, pathologies-Caméléon, dit-il, qui font le patient mimer involontairement des souffrances organiques et des désordres physiologiques qu'il ressent mais qui n'existent pas, et qui se résorbent dès la crise passée (*Dissertatio epistolaris ad Guglielmum Cole*, Londres, W. Kettilby, 1682). La moitié des maladies observées par les médecins, selon lui, relèvent de ce théâtre d'ombres qui transforme le corps en scène comique et tragique pour les intrigues tramées par l'esprit, première victime de sa propre imposture.

Certes Molière ne va pas si loin. Mais le dénouement qui intègre le malade imaginaire au monde vénéré de la médecine, qui métamorphose son corps prétendument malade en corps de médecin, dessine bel et bien dans l'ordre dramatique l'équivalent du modèle pathologique décrit par la nouvelle mélancolie hystérico-hypocondriaque selon Sydenham.

Nous leurrons-nous en brossant ce portrait de Molière aliéniste avant l'heure ? À savoir... Cinquante ans plus tard, voici ce qu'on peut lire dans la célèbre *Nosologie* de Boissier de Sauvages, parmi les catégories de la mélancolie, dans la classe des Vésanies :

> 4. Melancholia argantis. Maladie imaginaire. Melancholia ægrorum imaginariorum François Chicoineau dans la Dissertation qui a pour titre : Si l'on peut guérir les malades imaginaires en diversifiant seulement leurs idées, imprimée en 1713.
>
> Les malades imaginaires, que Molière a si bien joués, sont ceux qui, se portant très bien, s'imaginent à tout moment être sur le point de mourir, à cause de quelques légères incommodités qu'ils ressentent, ce qui les rend tristes, mélancoliques, de mauvaise humeur envers leurs médecins, et les oblige à vivre dans la solitude, où ils ne font que gémir et déplorer leur malheur du matin au soir ; ou bien ils suivent un régime de vie extravagant qui altère leur santé, et les expose à une infinité de maladies plus dangereuses que celles dont ils cherchent à guérir.

On les guérira par la persuasion, la distraction, l'activité, le déplacement de leur obsession sur d'autres sujets. Preuve, inattendue, que Molière eut sa part dans l'évolution historique de la nosographie des vésanies : il aura, honneur suprême, baptisé une forme de pathologie identifiée par lui... Vos ancêtres, Messieurs, avaient autant d'esprit que de fair-play : bocardés par Molière, ils ont renoncé à l'affronter et ont préféré l'annexer. C'est en hommage à leur sens de l'humour que cette conférence a été prononcée.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2181-2188, séance du 15 décembre 2009

Enseignement et Recherche en CHU

Madame Valérie PÉCRESSE
Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Mesdames et Messieurs les Académiciens,

Avant toute chose, permettez-moi de vous remercier, au nom du Gouvernement, de la mobilisation qui est à la vôtre en ces temps de pandémie grippale. Il y a quelques semaines, alors que certains, ne la voyant pas venir, commençaient à douter de sa réalité, vous vous êtes penchés sur le sujet.

Le débat sur la grippe A, vous l'avez ouvert franchement et vous l'avez conduit de manière approfondie, en confrontant vos opinions, parfois divergentes, pour parvenir enfin à des conclusions médicalement étayées. Vous avez ainsi réaffirmé la nécessité et l'utilité de la vaccination, en insistant tout particulièrement sur la responsabilité qui pèse sur les personnels de santé : par nature, ils sont spécialement exposés au virus ; ils risquent donc de contaminer à leur tour les patients, alors même que ceux-ci sont plus fragiles. Et nul doute que cet appel a été largement entendu.

Entendu des pouvoirs publics, tout d'abord, qui se sont largement appuyés sur vos recommandations ; entendu des personnels de santé ensuite, car nombreux sont ceux qui s'interrogeaient sur la vaccination et que l'intervention de l'Académie a définitivement convaincu.

Une fois de plus, vous avez donné tout son sens à la mission de l'Académie : vous avez adressé au pouvoir politique les conseils et recommandations dont il a besoin pour prendre des décisions éclairées ; vous l'avez fait en toute liberté, en vous saisissant du sujet à votre propre initiative, car vous estimiez qu'il était de la responsabilité de l'Académie de se pencher sur la question ; et cette question ; et cette liberté, Mesdames et Messieurs, est ce qui, j'en suis sûre, a emporté la conviction d nombreux médecins.

Liberté

Il faut dire que cette liberté est inscrite dans les gènes de l'Académie, si je puis m'exprimer ainsi. Elle naît d'abord de la force des personnalités qui y siègent : à des médecins, des pharmaciens, des vétérinaires et des professeurs aussi talentueux et

aussi chevronnés que vous l'êtes, nul ne peut rien dicter. Vos convictions, vous vous les forgez comme vous l'avez toujours fait durant votre carrière : en vous appuyant sur votre expérience et en analysant la littérature existante, sans jamais cesser de porter sur elle le regard aigu qui est celui du praticien de toujours.

Cette liberté, elle est également inscrite dans les statuts de votre Compagnie. On pourrait la croire aristocratique par essence. Il n'en est rien ! car l'Académie est une petite démocratie, librement composée et librement administrée. Vous élisez en effet les membres que vous jugez dignes de vous rejoindre — autrement dit, vous avez le privilège exceptionnel de choisir, parmi les plus illustres personnalités médicales, les individus au côté desquels vous apprécierez de débattre.

Et les débats ne manquent pas, puisqu'il n'est pas une décision, pas un avis, pas une position que l'Académie ne puisse prendre sans qu'elle ait été formellement approuvée par ses membres. J'ai assez fréquenté les enceintes parlementaires pour savoir, Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, qu'il ne doit pas toujours être facile de présider aux destinées d'une assemblée d'égaux. Mais cette égalité est l'essence même de l'Académie : la seule loi qui y règne est celle du scrutin, préalablement éclairé par un débat rigoureux et raisonné.

Ouverture de responsabilité

Cette liberté qui est la vôtre, Mesdames et Messieurs les académiciens, vous confère évidemment des responsabilités. Depuis deux ans, j'ai certes développé une tendance quasi compulsive à associer ces deux termes. Mais ici aussi, le couple « liberté — responsabilité » prend tout son sens : car c'est l'autonomie de votre Compagnie qui donne à ses positions un poids particulier. Cette responsabilité morale, l'Académie s'en est toujours montré parfaitement digne, aussi bien comme corps que dans la personne de chacun de ses membres. Un seul exemple le démontre, lui aussi lié à la pandémie grippale : au moment même où, partout en France, les médecins hospitaliers et les étudiants en médecine se mobilisaient pour participer à la campagne de vaccination, vous êtes nombreux à avoir souhaité vous y impliquer à votre tour. D'ores et déjà, certains d'entres vous passe un après-midi par semaine dans des centres de vaccination. Permettez-moi, là encore, de vous en remercier très chaleureusement : cela démontre non seulement l'esprit de responsabilité qui règne parmi vous, mais j'y vois aussi un très beau symbole.

Le symbole, bien sûr, de l'engagement de l'ensemble du corps médical : rien ne le résume mieux que l'image d'un académicien et d'un jeune étudiant de médecine intervenant l'un au coté de l'autre dans un même centre de vaccination.

Mais le symbole, aussi, de l'ouverture de l'Académie. Vous le savez, notre pays aime les paradoxes : il a inventé les académies, mais il aime aussi à les critiquer, voire à les moquer. À tous ceux qui les décrivent parfois comme des cénacles fermés et repliés sur eux-mêmes, vous opposez ainsi le plus vigoureux des démentis.

Madame Valérie Pécresse, Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Car l'Académie est loin d'être enfermée entre les murs de sa salle des séances. Depuis toujours, elle est ouverte : ouverte sur le monde médical, ouverte sur le monde scientifique. Cela explique son rayonnement : grâce à ses membres correspondants, en France, mais aussi à l'étranger, l'Académie est le point de convergence d'un incomparable réseau.

Il vous permet de vivre au contact des avancées thérapeutiques et des nouveaux problèmes médicaux, vous offrant ainsi la liberté de vous en saisir très rapidement et, lorsque cela vous paraît nécessaire, de prendre position. Et ce réseau de correspondants permet aussi à vos travaux et à vos avis de résonner au-delà de ces murs et de se diffuser dans l'ensemble de la communauté médicale.

Questions éthiques

J'en veux pour preuve deux de vos rapports, pris parmi tant d'autres, mais qui témoignent à mes yeux de la célérité et de l'esprit de responsabilité qui caractérisent l'Académie. Je pense tout d'abord à la question de la gestation pour autrui. Il est peu de sujets aussi délicats, sur un plan médical, bien sûr, mais aussi sur un plan éthique.

Mais vous n'avez pas craint de vous en saisir et vos travaux nous permettent de disposer d'une synthèse unique au monde sur les complications médicales liées à la gestation pour autrui. Mais vous avez fait plus que cela : vous avez formulé la question dans toute sa clarté, en soulignant tout à la fois la souffrance d'un couple

confronté à l'infertilité, une souffrance que nous ne pouvons qu'entendre, mais en rappelant aussi qu'à cette souffrance, la gestation pour autrui risquait parfois de répondre par trois autres souffrances : celle de la femme qui porte un enfant qui n'est pas le sien ou qui n'est pas censé l'être ; celle du couple qui s'engage dans une telle démarche et voit, à la naissance ou quelques jours après, la femme qui a porté l'enfant choisir d'en être aussi la mère ; celle enfin de l'enfant lui-même, dont l'identité peut se trouver ainsi perturbée.

Vous placez le législateur face à la plénitude de ses responsabilités, en définissant l'espace du certain et de l'incertain sur le plan médical et, oserai-je dire, moral. Vous le savez, je partage à titre personnel votre sentiment : la gestation pour autrui vient brouiller la filiation maternelle, celle-là même qui, dans la construction sociale qu'est par nature la filiation, demeurait le seul point d'ancrage et d'évidence biologique. L'autoriser sans certitudes serait aller trop vite et trop loin.

Tout aussi délicate et difficile est la question de la diffusion et de la validation des tests génétiques, que vous venez de traiter, là aussi de manière particulièrement approfondie, lors de votre séance du 8 décembre. Vous y explorez les deux faces du sujet : l'usage que la société peut faire de tels tests pour des raisons qui tiennent, d'une manière ou d'une autre, à l'intérêt général ; mais aussi celui que l'individu peut être tenté d'en faire à des fins de convenance personnelle. Sur ce sujet aussi, vous adressez des recommandations précises au législateur. Lors de la révision des lois de bioéthique, je suis certaine qu'il aura à cœur de les entendre.

Près de 190 ans après sa création ou plutôt, devrais-je dire, sa récréation, puisque l'Académie de la Restauration ressemble furieusement à la Société royale de médecine, le Gouvernement et la société française ont donc encore beaucoup à apprendre de vous.

J'irais même plus loin : nous avons beaucoup à apprendre des académiciens, mais aussi de l'Académie. Après tout, en ouvrant aux professeurs de pharmacie le statut de professeur des universités — praticien hospitalier, nous nous sommes inspirés de l'Académie qui réunit médecins, chirurgiens biologistes et pharmaciens depuis longtemps déjà et pour une raison simple : « faire progresser l'art de guérir », tel est l'objectif qui fonde l'Académie.

C'est cet objectif que nous devons garder en tête : les divisions introduites par les spécialités, les différences qui caractérisent chaque profession médicale ont certes leur sens, mais elles ne doivent pas briser l'unité fondamentale de la médecine : au-delà de la maîtrise technique, l'objectif est de guérir et de guérir un malade dont la pathologie et la personne doivent être traitées dans leur globalité.

C'est la raison pour laquelle nous devons prendre garde de ne pas laisser la spécialisation ébranler l'unité foncière de la communauté médicale, qui doit toujours se rassembler autour du malade. Cela veut dire deux choses : d'une part, préserver la culture commune qui fait l'unité non seulement du corps médical, mais encore des professions de santé ; d'autre part, maintenir le lien fondamental qui unit recherche et clinique, pour le plus grand bien du patient.

L1 santé et études médicales

Ces deux objectifs ont été au cœur de mon action. Réaffirmer l'unité des professions de santé, c'est ainsi tout le sens de la réforme du L1 santé : elle permet non seulement d'offrir des perspectives nouvelles aux 80, voire aux 90 % d'étudiants qui échouent en première année ; mais en combattant la hiérarchisation des filières et en instituant un droit au remords, elle donne aussi tout son sens à l'idée d'une culture commune aux différentes professions de santé.

Chacun le sait, les études médicales sont extrêmement sélectives. Et c'est heureux, car après tout, il n'est pas de profession plus délicate que la vôtre. Mais cette culture de la sélection aboutissait parfois à des résultats paradoxaux : la médecine est une vocation et pourtant les choix des étudiants étaient guidés par des seules considérations de classement ; la médecine est aussi un art, et pourtant les étudiants y étaient évalués à l'aide de QCM, exercices qui, il faut bien le dire, évaluent beaucoup de choses, mais non la finesse du jugement.

C'est la raison pour laquelle j'ai aussi défendu la lecture critique d'article : car savoir extraire de littérature scientifique les éléments qui permettent d'en apprécier la pertinence, la portée et les limites, c'est aussi la marque du bon praticien. Sans comparer ce qui ne peut évidemment l'être, je souhaite développer chez les étudiants en médecine ce sens critique qui vous caractérise et qui transparaît dans vos avis et vos synthèses : la sagesse de l'Académie de médecine tient, entre autres choses, au fait que rien ne vous est plus étranger que le scientisme et l'objectivisme facile.

Pratiquer la médecine, c'est en effet se heurter régulièrement à des cas inédits. Bien entendu, l'essentiel de votre pratique, si l'on s'en tient au nombre, est marqué par des régularités quasi infaillibles, auxquelles répondent des diagnostics et des traitements eux-mêmes normés. Mais lorsqu'un cas singulier survient, il vous est impossible de le considérer comme une simple anomalie statistique : il vous faut le traiter, malgré tout. La médecine est sans doute une démarche expérimentale. Nul ne peut remettre en doute la parole de Claude Bernard. Et surtout pas moi !

CHU

Mais à la différence des autres sciences expérimentales, qui cherchent d'abord à généraliser et à abstraire, la médecine est condamnée à retourner à la singularité du malade. C'est pourquoi, entre la recherche et la pratique médicale, il doit y avoir des interactions continues. C'est le principe même qui inspira le professeur Robert Debré et qui donna naissance aux CHU, dont nous venons de fêter le jubilé.

À ces deux fonctions, recherche et clinique, le professeur Debré en joignit une troisième, la formation, qui découle des deux précédentes : si la médecine moderne avance là où la recherche et la clinique se rencontrent, alors c'est bien là qu'il faut former les futurs médecins.

Je veux dire très clairement : à mes yeux, le modèle du CHU n'a rien de dépassé. Et c'est bien la source de nos difficultés. Avec la spécialisation et la technisation croissante, l'idée d'un CHU-carrefoir des missions de la communauté médicale n'a fait que prendre plus de sens.

Mais, chacun le sait, cette spécialisation et cette technicisation rendent plus difficiles encore la conciliation au quotidien de ces trois missions également exigeantes : former, pratiquer et chercher, voilà trois activités à réunir alors qu'une vie ne suffirait pas à en épuiser une seule !

Il n'y aurait pourtant aucun sens à renoncer à les concilier, bien au contraire : notre objectif doit être d'équilibrer ces trois fonctions du CHU au quotidien. C'est toute la signification des modifications législatives récentes qui reconnaissent le rôle décisif du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche dans l'organisation et la gouvernance des CHU.

LRU

Et c'est pour cette même raison que la loi LRU a construit un véritable partenariat entre les présidents d'université et les doyens, un partenariat qui respecte la singularité des facultés de médecine tout en permettant aux universités de faire des recherches et des études médicales l'un des points forts de leur stratégie et de leur rayonnement.

Permettez-moi de m'y arrêter un instant, Mesdames et Messieurs les académiciens : à chacune des étapes des réformes que je conduis, j'ai pu compter sur vos avis, vos recommandations, mais aussi sur votre soutien.

Je voulais vous en remercier aujourd'hui : ce soutien était d'autant plus important à mes yeux que, pour une large part, mon action tendait à réaffirmer dans l'ensemble des universités le tryptique formation-recherche-insertion et pratique professionnelles qui caractérise depuis bien longtemps déjà les études médicales.

Rapport Marescaux, IHU et recherche

Mais il est vrai, Mesdames et messieurs les académiciens, qu'au sein de l'univers hospitalo-universitaire, c'est la recherche qui, parmi les trois piliers de ce tryptique, peine parfois à trouver sa place. Entendons nous bien : la recherche médicale se fait bien dans les CHU, 80 % des unités de l'INSERM étant ainsi accueillies par les universités. Mais dans un carrières hospitalière, il devient de plus en plus difficile de se consacrer également et en même temps à la recherche et à l'enseignement, la pratique médicale restant quant à elle incontournable.

Répondre à cette difficulté constituait l'un des enjeux essentiels de la mission confiée au professeur Marescaux par le président de la république. Celui-ci a fait des propositions pragmatiques et réfléchies qui ont été mises en œuvre ou le seront bientôt.

Je pense ne pas trahir l'esprit de ce rapport en le résumant ainsi : offrir une nouvelle jeunesse au modèle CHU, c'est aujourd'hui reconnaître que la conciliation de ces trois missions passe par des équilibres variables dans le temps et dans l'espace : dans le temps, parce qu'un enseignant-praticien ne peut pas, à toutes les étapes de sa carrière, se consacrer également à ces trois missions ; dans l'espace, car si aucun CHU ne peut pas définition s'éloigner de la recherche, tous ne peuvent pas également accueillir des équipes de recherche dans tous les domaines.

C'est la raison pour laquelle le professeur Marescaux nous proposait à la fois de confirmer la mission de recherche de chaque CHU et de créer des Instituts hospitalo-universitaires, qui joueraient le rôle de « tête de pont » de la recherche médicale dans des domaines particuliers ou ils excellent singulièrement. Dans ces IHU, le front commun qui est au cœur de la réforme Debré se trouverait ainsi reconstitué autour du patient, qui bénéficierait directement des dernières avancées de la recherche.

Cette idée me paraît d'autant plus séduisante qu'elle rejoint l'esprit des alliances qui se constituent désormais entre les organismes et les universités. Ainsi l'alliance pour les sciences de la vie, créée en avril dernier : en coordonnant notre effort de recherche, elle doit nous permettre non seulement d'affirmer notre excellence scientifique, mais aussi d'accélérer les transferts technologiques et techniques, en ralliant parfaitement recherche et clinique.

Coordonner nos efforts de recherche nous permet ainsi de lutter contre les cloisonnements et de créer des réseaux scientifiques, où les avancées de chaque équipe bénéficient aux autres. C'est également tout le sens des projets d'IHU : miser sur l'excellence, ce n'est pas seulement donner les moyens à notre recherche de rayonner plus encore dans le monde, mais c'est aussi permettre à cette excellence et aux progrès qui en découlent d'irriguer l'ensemble de notre système hospitalo-universitaire.

Et cette démarche, Mesdames et Messieurs les académiciens, ne vous est pas étrangère : c'est elle que je décrivais il y a quelques instants, lorsque j'insistais sur le double rôle de votre Compagnie, qui est tout à la fois le point où convergent tous les savoirs et toutes les expériences dans le domaine médical et la tête d'un réseau dont les conclusions de l'univers du soin.

Etonnante modernité, donc, que celle de l'Académie. Mais au fond, est-elle réellement si étonnante ? Des institutions comme la vôtre ne se maintiennent pas par la seule grâce de la longévité. La révolution avait eu raison de la Société royale de médecine ; d'autres révolutions auraient pu signer la fin de l'Académie de médecine. Il n'en a rien été et pour une raison simple : c'est que nul n'a jamais douté de son utilité.

Une institution, l'Académie l'est donc bien, mais au sens le plus noble du terme : la stabilité et la liberté que lui confèrent son statut singulier font précisément toute sa valeur. Je n'ai donc aucun doute : votre Compagnie continuera à nous éclairer de ses avis aussi longtemps que l'art de guérir demeurera perfectible. Celui-ci l'étant par essence, l'Académie a encore de beaux jours devant elle.

Je ne peux donc vous souhaiter qu'une seule chose : de poursuivre vos travaux avec la même rigueur, la même liberté et le même enthousiasme, qui font l'honneur de cette communauté médicale dont vous êtes, en quelque sorte, les représentants.

Je vous remercie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, n° 9, 2189-2190, séance du 15 décembre 2009

Réception des nouveaux membres

par Géraud LASFARGUES, président

Membres titulaires

Pierre Corvol (Paris), dans la 1ère division.
Jacques Barbier (Poitiers), dans la 2ème division.
Michel Malafosse (Paris), dans la 2ème division.
Pierre Jouannet (Paris), dans la 3ème division, section des sciences biologiques.
Francis Galibert (Rennes), dans la 3ème division, section des sciences pharmaceutiques.
Claude-Pierre Giudicelli (Armées), dans la 4ème division, section médecine sociale et membres libres.
Renaud Denoix de Saint Marc (Paris), dans la 4ème division, section médecine sociale et membres libres.

Membres correspondants

Régis Gonthier (St-Étienne) dans la 1ère division.
Marie-Christine Mouren (Paris), dans la 1ère division.
Nadir Saoudi (Monaco), dans la 1ère division.
Jean-Marc Leger (Paris) dans la 1ère division.
Pascal Demoly (Montpellier) dans la 1ère division.
Francis Brunelle (Paris) dans la 1ère division.
Bernard Grosbois (Rennes) dans la 1ère division.
Jean-Louis Arne (Toulouse), dans la 2ème division.
Jean-Claude Dussaule (Paris), dans la 3ème division, section des sciences biologiques.
Marc Delpech (Paris), dans la 3ème division, section des sciences biologiques.
Jean-Louis Mandel (Strasbourg), dans la 3ème division, section des sciences biologiques.
Yves Juillet (Paris), dans la 4ème division, section hygiène et épidémiologie.
Antoine Gessain (Paris), dans la 4ème division, section hygiène et épidémiologie.
Denis Charpin (Marseille), dans la 4ème division, section hygiène et épidémiologie.

Les membres du Bureau

Membres associés étrangers

Shengshou Hu (Pékin), dans la 2ème division.
Cavit Acvi (Istanbul), dans la 2ème division.

Membres correspondants étrangers

Antonio Poiares Basptista (Coimbra), dans la 1ère division.
Emile Levy (Québec), dans la 1ère division.
Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro (Rio de Janeiro), dans la 3ème division, section des sciences biologiques.
Jean Tamraz (Beyrouth), dans la 3ème division, section des sciences biologiques.
Changgeng Ruan (Jiangsu), dans la 3ème division, section des sciences biologiques.
Stephen C. Cunnane (Sherbrooke — Québec), dans la 3ème division, section des sciences biologiques.
Dapa Aly Diallo (Bamako), dans la 4ème division, section hygiène et épidémiologie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2191-2199, séance du 1er décembre 2009

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance commune Académie des sciences Académie nationale de médecine

À l'Académie nationale de médecine mardi 1er décembre 2009

La plasticité cellulaire : de l'embryon à la fibrose et au cancer

Présidée par le Professeur Jean DERCOURT, *Président de l'Académie des sciences*
Modérateurs : Professeur Raymond ARDAILLOU *(Académie nationale de médecine)*
Professeur Gérard ORTH *(Académie des sciences)*
Présidence de M. Géraud LASFARGUES, *président*

ORDRE DU JOUR

Communiqué : Mise au point

Réduire l'exposition aux ondes des antennes-relais n'est pas justifié scientifiquement
André AURENGO, *au nom d'un groupe de travail (Académie nationale de médecine, Académie des sciences, Académie des technologies)*.

Introduction
Gérard ORTH.

Transitions « épithélium-mésenchyme » dans le développement et la progression des carcinomes
Jean-Paul THIERY (Académie des sciences, Institute of Molecular and Cell Biology — Singapour).

Transition épithélio-mésenchymateuse et réparation des blessures cutanées
Pierre Savagner et Valérie Arnoux (IRCM, INSERM U 896, Centre Régional de Lutte contre le Cancer Val d'Aurelle Paul Lamarque — Montpellier).

Rôle de la plasticité cellulaire dans la régression de la fibrose rénale
Jean-Claude Dussaule (INSERM U 702, Hôpital Tenon — Paris), Dominique Guerrot, Anne-Cécile Huby, Jean-Jacques Boffa, Christos Chatziantoniou.

La transition épithélio-mésenchymateuse dans le greffon rénal
Éric Rondeau, Alexandre Hertig, Cédric Rafat, Yi-chun Xu-Dubois (Urgences néphrologiques et transplantation rénale, INSERM UMRS 702 Hôpital Tenon — Paris).

Rôle de la transition épithélio-mésenchymateuse au cours de la progression tumorale
Alain Puisieux (Centre Léon Bérard — INSERM U 590, Université Lyon 1, ISPB — Lyon).

Conclusion
Raymond Ardaillou.

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Esternay (Marne) le 24 novembre 2009 du Professeur Claude KENESI, membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

J'ai le regret de vous annoncer le décès accidentel le 24 novembre 2009 du Professeur Claude Kenesi, ancien chef de service de Chirurgie orthopédique à l'hôpital Henri Mondor.

Claude Kenesi était un anatomiste passionné qui continuait, chaque jour, à faire des dessins d'anatomie.

En tant qu'orthopédiste, il a apporté une contribution significative à cette spécialité par les travaux sur les biomatériaux, la biomécanique, s'intéressant au genou, à la main mais surtout à l'épaule. Ses travaux comportaient plus de 400 publications.

Il avait été membre correspondant de la 2e division de l'Académie nationale de médecine en 2002. Il était membre de l'Académie nationale de chirurgie depuis 1981 et membre de la société des anatomistes de langue française et de la société française de chirurgie de la main.

Expert près de la Cour d'Appel de Paris, il était chevalier de la Légion d'honneur et de l'Ordre national du Mérite.

Nous adressons à tous les siens, en particulier à ses trois enfants frappés par ce décès brutal, nos condoléances très attristées et notre sympathie.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2191-2199, séance du 2 décembre 2009

FORUM

Séance du mercredi 2 décembre 2009
Prédire la vie : le diagnostic prénatal

Modérateur : Michel SERRES *(Membre de l'Académie française)*
Co-modérateurs : André CHANCHOLLE et Claude SUREAU

ORDRE DU JOUR

Introduction par Michel SERRES

Gynécologue obstétricien en 2009 : du « tri sélectif » à l'accompagnement éthique par Jean THEVENOR (Toulouse).

Handicapé, vous avez dit : handicapé ? Par André CHANCHOLLE (Chirurgien — Toulouse).

Apport du diagnostic prénatal pour l'étude et le traitement des agénésies de la main et des fentes labio palatines par Jacques SABOYE (Chirurgie — Toulouse).

Problèmes posés par le diagnostic prénatal d'une malformation cardiaque congénitale par Jérôme LE BIDOIS (Cardiologie pédiatrique — Hôpital Necker-Enfants malades — Paris).

Le diagnostic péimplantatoire (DPI) : outil idéal pour un nouvel eugénisme par Jacques TESTART (Directeur de recherches honoraire de l'Inserm).

Savoir : utilité ou vérité ? Par Sarah CARVALLO (École entrale de Lyon).

Naître homme : quel programme ! Par Michel NODE-LANGLOIS (Professeur de Philosophie — Toulouse).

La vie et rien d'autre par Claude SUREAU (Membre de l'Académie nationale de médecine).

Imiter ou contrarier la nature ? Au nom de quoi ? Par le Père Jean-Michel MALDAME OP 5 Théologie — Toulouse).

Réflexion politique par Marie-Thérèse HERMANGE (Sénateur de Paris, Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine).

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2191-2199, séance du 8 décembre 2009

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 8 décembre 2009

Présidence de M. Géraud Lasfargues, *président*

ORDRE DU JOUR

Conférence

Les pôles de compétitivité biomédicaux français : une opportunité pour la recherche partenariale public-privé en santé par Daniel Vasmant (Chef du bureau des industries de santé, de biotechnologies et de l'agroalimentaire — Ministère de l'Économie, de l'Industrie et de l'Emploi).

Conférence invitée

Actualités en chirurgie de la moelle épinière par Fabrice Parker (CHU de Bicêtre).

Élections

Du vice-président : art. 9 du Règlement :

Sont candidats par ordre alphabétique :
M. Raymond Ardaillou
M. Pierre Joly
M. Jean-Daniel Picard

Dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales :

— **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Jean Miné, nommé membre correspondant honoraire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :
MM. Jacques Belguiti
Yves Ville

— **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. François Legent, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :
MM. Georges Mantion (Besançon)
Karim Boudjema (Rennes)

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Albert De Conninck, décédé.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :
MM. Domenico Palombo (Gênes)
Grégoire D. Skalkeas (Athènes)

Dans la 4e division, section hygiène, médecine préventive et épidémiologique :

— **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Jean Sénécal, nommé membre correspondant honoraire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :
MM. Antoine Flahault
Alfred Spira

Communications

Évaluation immunohistochimique du risque métastasique dans les cancers du sein débutants sur microbiopsies par Colette Taranger-Charpin, (Hôpital Nord — Aix-Marseille II), Sophie Giusiano, Véronique Secq, Amine Djemli, Lucile Andrac, Marie-Noëlle Lavaut, Claude Allasia, Stéphane Garcia.

Comment prendre en compte le risque génétique de cancer du sein ? Gènes impliqués et risques tumoraux associés par Dominique Stoppa-Lyonnet (Institut Curie — Paris), Bruno Buecher, Marion Gauthier-Villars, Claude Houdayer, Antoine de Pauw, Anne de la Rochefordière, Pascale This, Bernard Asselain, Nicole Andrieu.

Rapports

Prise en charge des urgences allergiques sévères par Alain Larcan et Anne Moneret-Vautrin, au nom de la commission IX.

Diffusion et validation des tests génétiques en France par Jean Yves Le Gall et Raymond Ardaillou, au nom d'un groupe de travail.

Les bonnes pratiques de désinfection des sondes d'échographie endo-vaginales et endo-rectales par Emmanuel Alain Cabanis et Claude-Henri Chouard, au nom d'un groupe de travail, et de la Commission XX.

Présentation d'ouvrage

L'histoire secrète des guerres biologiques. Mensonges et crimes d'État par Patrick BERCHE. Collection Robert Laffont, *Présentation faite par Jean-Étienne TOUZE.*

ACTES

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes deux places de membres correspondants étrangers dans la 3e division, section des sciences biologiques, à la suite du décès de M. Virgilio FOGLIA et de M. Georges MARINESCO.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— l'élection du vice-président pour l'année 2010.

Sont candidats, par ordre alphabétique :

M. Raymond ARDAILLOU
M. Pierre JOLY
M. Jean-Daniel PICARD.

Il est procédé à un *tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :		111
suffrages exprimés :		108
majorité absolue :		55
ont obtenu :	M. ARDAILLOU	50
	M. JOLY	55
	M. PICARD	3
	Bulletins nuls	3
		111

M. Pierre JOLY, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu vice-président pour l'année 2010.

Son élection sera soumise à l'approbation de Madame la Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche.

— **l'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Jean Miné, nommé membre correspondant honoraire.

M. Yves Ville est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. François Legent, élu membre titulaire.

M. Georges Mantion (Besançon) est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Albert De Conninck, décédé.

M. Domenico Palombo (Gênes) est élu.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, n° 9, 2191-2199, séance du 15 décembre 2009

Séance solennelle du mardi 15 décembre 2009

Présidence, Géraud LASFARGUES, *président*

ORDRE DU JOUR

Matinée

Proclamation des Lauréats 2009 et remise des prix par Raymond ARDAILLOU.

Quarante-quatre ans avant l'Académie Royale de Médecine, la Société Royale de Médecine par Laurence CAMOUS et Jacques-Louis BINET.

Après-midi

Valeur artistique des œuvres picturales des enfants. Peintures et dessins d'enfants. L'enfant est-il un artiste ? Par Géraud LASFARGUES.

Molière et les médecins, ou comment exorciser la maladie par le rire par Patrick DANDREY, Professeur de Littérature du XVII^e^ à Paris IV Sorbonne.

Enseignement et Recherche en CHU par Madame Valérie PECRESSE, Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

Réception des nouveaux membres par Géraud LASFARGUES.

Cocktail

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2201-2234

Langue française et médecine

(Travaux de la Commission XIX en 2009)*

Notre cher et regretté confrère, Maurice CARA soulignait que si le français utilise en général des mots rigoureusement précis, en anglais on dispose plutôt d'expressions dont le sens varie selon le contexte, selon le cas et le type de discours. Cette divergence est à l'origine de confusions parfois graves, surtout lorsqu'il en dérive des commentaires juridiques ou politiques. En médecine, on constate ainsi fréquemment de fâcheuses divergences qui prennent de l'importance lorsque le traducteur, ignorant l'existence fréquente des faux amis, transpose sans rétablir la stricte signification. Quelques exemples actuellement vécus illustrent cette remarque : les mots drogue, contrôle, peste, dosage, déterminer, finaliser, expertise... des mots français clairement signifiants voisins de mots anglais en apparence fort ressemblants.

C'était faire écho à une savoureuse remarque d'Harold Nicholson, grand connaisseur des civilisations britannique et française : *" The French word is sharp contoured like a minted coin. The English word is like a jellyfish swimming in an ocean of associations. "*

MALADIES RARES, VIRUS ORPHELINS ET MÉDICAMENTS DEMANDÉS

Si le terme de " maladie orpheline " est à la mode, son concept était apparu en réalité dès les années 1960. L'acronyme réovirus (*respiratory enteric orphan virus*) a été proposé, par Sabin en 1959, pour désigner un groupe de virus largement répandus mais ne pouvant être clairement responsables d'une affection définie. L'un de nous (P. Godeau), interne du professeur Fred Siguier, parlait de " Virus en quête de maladies ", un titre peut-être inspiré de la célèbre pièce de Pirandello. Parmi ces agents infectieux, figurait le virus ECHO, acronyme d'*Enteric Cytopathogen Human Orphan*. De ce virus dit orphelin, c'est-à-dire sans rattachement établi à une maladie précise, furent ensuite isolés successivement trente-deux types différents, rendus

* **Membres de l'Académie nationale de médecine** : Pierre Delaveau (Président), e-mail : pg.delaveau@orange.fr, Maurice Cara †, Jean Civatte, Claude Pierre Giudicelli, Pierre Godeau, Jacques Hureau. **Membres correspondants de l'Académie nationale de médecine** : Jean-Roger Le Gall, François Rodhain, Denise-Anne Moneret-Vautrin. **Invitée** : M^{me} Ségolène Aymé.

responsables d'affections peu fréquentes telles que la maladie de Crowford pour le type 9, l'exanthème de Boston pour le type 16 et des syndromes rubéoliformes.

L'emploi du mot orphelin convenait parfaitement ici, se référant non pas au sens principal d'enfant qui a perdu ses parents, ou l'un des deux, mais de « privé de ». L'étymologie est instructive. La racine indo-européenne est *orbho-*. En grec classique, on a *orphanos* (Odyssée) : « sans père » et, de façon métaphorique, « privé de » ; *orphanios* : abandonné, dans le langage poétique et employé au figuré. Il existe en grec divers mots dérivés donnant l'idée de « privation », d'où le latin *orbus* : privé de (sans filiation). Il n'existe aucune relation avec *orphnê* : obscurité, ni avec Orphée, d'origine inconnue.

Or dès ces mêmes années 1960, s'introduisit, dans le langage américain, une confusion par la qualification d'orphelines à des maladies considérées comme rares, puis même à des médicaments. On imita évidemment en France, sans se préoccuper de définir auparavant les termes. Dans les deux cas, l'adjectif orphelin est-il synonyme de rare ? Ces emplois perdirent peu à peu leur succès, mais ils réapparurent sous l'influence d'associations de malades atteints de maladies rares, particulièrement d'origine génétique, patients qui se sentaient oubliés et comme orphelins, à l'instar des maladies dont ils étaient atteints. Plusieurs insuffisances dans les soins médicaux pouvaient être incriminées : un retard dans le diagnostic établi seulement après plusieurs années d'hésitation, une méconnaissance de la maladie chez la plupart des médecins, l'absence de traitements efficaces, le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour un investissement approfondi dans la recherche en raison de l'étroitesse du marché, l'indifférence ou du moins la réserve des pouvoirs publics avec la perspective d'une progression colossale des dépenses de santé qu'il paraissait préférable de diriger vers des objectifs de santé publique plus étendus et pressants.

En réalité une confusion s'est installée entre deux notions : celle de maladie orpheline et celle de maladie rare. Or la rareté n'est pas une condition suffisante pour une qualification de maladie orpheline. L'évolution du génie épidémique et des traitements clairement étiologiques, tels que les vaccinations, ont abouti à la raréfaction de maladies jadis fréquentes. La variole a disparu, la poliomyélite et la diphtérie qui constituaient des questions majeures pour la formation professionnelle des médecins sont devenues des plus rares en Europe occidentale, tout en se maintenant ailleurs. Si on peut les taxer de rares en Europe, il n'est pas question de les ranger parmi les maladies orphelines. En revanche et de façon opposée, des maladies émergentes encore exceptionnelles il y a quelques années peuvent flamber et passer du stade de virus orphelin à des manifestations cliniques fréquentes à allure de pandémies. C'est en particulier le cas du SRAS, de la peste aviaire, du chikungunya... Les maladies rares sont par définition celles qui touchent un nombre restreint de personnes en regard de la population générale. Le seuil admis dans la Communauté européenne serait de un pour 230 000. Aux États-Unis, vers les années 1980, on avait admis une prévalence limite de moins d'un cas pour 200 000 personnes dans une population. En outre on estime aujourd'hui qu'il existe dans la Communauté européenne de 5 000 à 8 000 maladies rares affectant au total 6 à 8 % de la

population soit 24 à 36 millions de personnes (l'équivalent de la population cumulée des Pays-Bas, de la Belgique et du Luxembourg).

En fait deux variables de première importance sont à considérer : l'espace et le temps. Il est évident que certaines maladies sont relativement fréquentes dans telles régions et inconnues ailleurs. Il en est ainsi des fièvres hémorragiques africaines (maladie à virus Ebola et à virus Marburg, fièvre de Lassa...) et que la découverte d'un seul cas, loin du foyer traditionnel, met aussitôt en émoi les autorités de santé locales, d'où l'intérêt majeur des systèmes d'alerte et de coordination des informations.

Après « maladie orpheline » était apparue, comme une réplique, l'expression « médicament orphelin ». Historiquement, aux États-Unis, le terme d' " *orphan drug* " semblait en effet convenir à un médicament servant à traiter une affection rare. C'était une conséquence perverse de la manière dont sont maintenant conduites les opérations de mise sur le marché de nouveaux médicaments : le budget nécessaire à la recherche et au développement est tel qu'une entreprise privée ne peut consentir une dépense sans l'attente d'un retour sur investissement. Une faible demande ne justifie donc pas d'un seul point de vue économique l'effort financier nécessaire pour satisfaire aux diverses exigences administratives habituelles. L'*Orphan Drug Act* fut introduit dans une loi fédérale du 4 janvier 1983. Pour aider les entreprises, plusieurs mécanismes administratifs et financiers entraient en jeu tels qu'une garantie aux promoteurs de l'exclusivité d'exploitation pendant sept années après acceptation du nouveau produit et de mesures de détaxation pour les recherches cliniques spécialement adaptées. Au début n'étaient envisagées que des applications au marché intérieur des États-Unis, mais les besoins des pays émergents ne tardèrent pas à réclamer l'application et plus encore une adaptation de ces règles au traitement de maladies propres à leurs territoires, le plus souvent en climat tropical. Depuis cette date, plus de cent médicaments dits « orphelins » et de produits biologiques apparentés ont été mis sur le marché. Le but de cette loi avait été de stimuler la recherche et le développement de médicaments dont on devait prouver en même temps l'intérêt.

Au Dictionnaire de l'Académie française : Orphelin, — ine n. et adj. XII^e^ siècle, orfenin. Emprunté, par l'intermédiaire du latin tardif orphanus, du grec orphanos, « privé de ».

N. Un orphelin de père. Des orphelins de guerre. Expr. fig. Défendre la veuve et l'orphelin, protéger, secourir les malheureux, les opprimés. En apposition. Un enfant orphelin. Titre célèbre : Les Deux Orphelines, mélodrame d'Adolphe d'Ennery et d'Eugène Cormon (1874).

Adj. Fig. Qui est affecté par la perte d'un être cher, qui se sent privé de protection ou d'affection. Sa mort laisse ses disciples orphelins. APIC. Une ruche orpheline, dont on a ôté la reine.

Il semble imprudent d'utiliser trop largement ce vocable « orphelin » et bien que la dénomination d'une importante direction de l'INSERM soit Orphanet, dans ses

déclarations officielles, on se réfère aux « maladies rares » et la définition devient claire. En France, une maladie est dite rare si moins de trente mille personnes en sont atteintes. On dénombre près de mille maladies rares identifiées, plus ou moins invalidantes (Orphanet 2007). Leur nombre semble s'accroître d'année en année surtout du fait de l'exploration de l'équipement génétique des individus. De la sorte « une cinquantaine de maladies rares touchent chacune quelques milliers de personnes en France, alors que cinq cents autres n'en atteignent que quelques centaines et des milliers d'autres ne touchent que quelques dizaines de personnes ». En France, plusieurs initiatives ont été prises en faveur des personnes atteintes de maladies rares. Tout d'abord on assura le financement d'une ligne d'assistance téléphonique pour les malades (1995) et de la recherche clinique sur les maladies rares dans le programme hospitalier de recherche (depuis 2001), enfin la mise à disposition de la liste des essais cliniques par l'AFSSaPS (2002). En outre ce furent la création d'un serveur d'information « Orphanet » (1997), puis la création d'un groupement d'intérêt scientifique intitulé « Institut des maladies rares » (2002). Ce sont des médecins experts et des services médicaux de référence qui sont invités à désigner les maladies rares. Inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, le Plan national maladies rares 2004-2008 vient développer, renforcer et donner une cohérence à ces différentes initiatives. L'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMEA pour *European Medicinal for Evaluation Agency*) est évidemment concernée par les médicaments orphelins comme par tous les autres médicaments à large diffusion. Finalement dans un esprit lexicographique, on pourrait retenir les définitions qui suivent.

orphelin adj.
orphan

Qualifie une entité paraissant dépourvue de liens évidents avec un ensemble et comme en désuétude ou sans application évidente.
On qualifie en particulier de virus orphelins ceux qui sont parfaitement identifiés mais dont on ignore un éventuel rôle quant à la survenue d'une maladie. On les appelle aussi des virus en quête de maladie. L'expression maladie orpheline est à éviter et à remplacer par celle de maladie rare. En revanche il semble possible de parler de médicaments orphelins pour ceux qui ne sont utiles qu'en cas de maladies peu répandues ne possédant que des ressources thérapeutiques limitées et qui sont de production restreinte.

maladie rare l. f.
rare disease

Maladie dont la prévalence est faible, de l'ordre de 1 cas pour 230 000 personnes.
Toutefois cette prévalence qui est inégale selon les régions où sont observées des altérations de la santé peut évoluer au cours du temps et ces deux variables de répartition géographique et de temps conduisent à une surveillance par des observa-

tions épidémiologiques suivies. L'étude étiologique met le plus souvent en cause des facteurs génétiques (dans quelque 80 % des cas), mais il peut s'agir aussi de maladies acquises, infectieuses, tumorales et de maladies auto-immunes. Ces dernières manquent souvent de médicaments adaptés en raison en particulier des difficultés de financement de recherches lourdes. C'est une préoccupation particulière pour les autorités de santé de se pencher sur cette question qui touche plusieurs catégories de patients, dans les pays en émergence comme dans ceux considérés comme développés.

L'ÉVOLUTION DU CONCEPT DE MALADIE À LA LUMIÈRE DES DÉVELOPPEMENTS SCIENTIFIQUES

La révision de la classification internationale des maladies (CIM) intéresse toutes les disciplines de la médecine. Les maladies rares ne sont que des cas particuliers de maladies communes. En cela ce sont des maladies modèles.

Objets et caractères d'une classification

Une classification doit nécessairement représenter la réalité en choisissant l'usage d'un mot représentant un ensemble complexe auquel on attache un code particulier, dans le système d'information retenu. Les classifications permettent aux chercheurs de définir l'objet de leur travail et à la société d'organiser la santé publique. Avec un langage adapté, une classification se doit aussi de servir à l'information des malades et de leur entourage en n'oubliant pas qu'ils sont à la recherche d'un nom pour désigner leur tourment et la souffrance endurée. C'est une des tâches de l'OMS d'établir un codage universel pour évaluer la mortalité et la morbidité. En outre la classification internationale est utile aux systèmes d'assurance de santé.

Les révisions successives de la CIM révèlent la constante augmentation du nombre des maladies reconnues comme des entités distinctes : de 139 en 1853, il est passé à 14 473 en 1993, ce qui prouve l'évolution de plus en plus détaillée de nos connaissances.

La CIM doit devenir cohérente pour répondre à tous les usages et permettre une interopérabilité entre les systèmes. Elle doit servir de standard international propice à une communication et à un usage scientifiques. Par sa disponibilité informatique, elle doit faciliter les liens avec les autres classifications et répondre aux besoins de codage de la santé publique. Intervient en plus le problème du multilinguisme dont est bien consciente l'OMS : il faut disposer d'une classification cohérente à tous les niveaux des usages et dans les diverses situations du monde.

Il existe effectivement un standard international multilingue électroniquement disponible : la CIMIO. Sa révision actuelle est effectuée par un comité international qui réunit des groupes d'experts de chaque discipline (actuellement dix) s'intéressant en particulier aux maladies mentales, aux causes externes des maladies, à l'oncologie, à la médecine interne et aux maladies rares (domaine dans lequel M^{me} Aymé est une spécialiste mondialement reconnue).

Définition d'une maladie et systèmes de classification

Au cours du temps l'abord de la conception de la maladie a beaucoup évolué. Initialement on ne pouvait s'intéresser qu'aux manifestations directement perceptibles chez un malade déterminé et c'est progressivement qu'ont pu être soupçonnées des causes profondes. La définition actuelle d'une maladie correspond à un concept complexe lié aux niveaux de connaissance, répondant à des ensembles de différentes natures.

Tout d'abord il s'agit de signes et de symptômes observés par le médecin voire par l'entourage du malade. Ces manifestations sont liées à une approche clinique du malade considéré sous forme d'un cas unique, isolé. Ensuite est progresssivement entré en jeu un abord conceptuel physiopathologique par l'observation de manifestations rencontrées chez plusieurs malades et invitant à une généralisation. Puis se sont distinguées des manifestations à mécanisme unique conduisant à une réflexion plus profonde. Il s'est agi ensuite d'évolutions et de pronostics similaires qui répondent à une approche par l'évolution clinique, mais aussi de réponses similaires ou non à un traitement qui caractérisent l'approche pharmaco-génétique. Cette mise en jeu des gènes devient évidente lorsque des différences notoires apparaissent dans la chaîne cause-effets.

La définition d'une maladie, qui s'est opérée historiquement de façon très progressive, a pris de nos jours une allure d'autant plus complexe et diversifiée que dominent clairement plusieurs pôles d'intérêt : les cliniciens se trouvent en quelque sorte concurrencés dans leur construction intellectuelle par les spécialistes d'autres disciplines médicales, en particulier les biologistes qui d'emblée perçoivent la maladie sous l'angle d'une déviation du métabolisme normal. Ces subdivisions en fonction des pôles d'intérêt peuvent être source de difficultés comme l'illustre le démembrement des maladies métaboliques telles que la maladie de Wilson : un bon exemple car elle est à la fois hépatologique et métabolique. Cette difficulté a d'ailleurs conduit à l'existence de deux types de définitions dans les dictionnaires usuels de médecine.

Les dimensions d'une classification sont déterminées par différents paramètres :

— les groupes de maladies (ex. myopathies),
— les syndromes dont on ne connaît pas la cause,
— les associations,
— les signes et les symptômes,
— l'expression cellulaire ou moléculaire, y compris les valeurs numériques concernant les éléments figurés et les constituants chimiques,
— l'imagerie.

L'objectif du travail et son utilité clinique doivent être clairs : en priorité il s'agit de soins primaires et de santé publique.

Maladies et phénomes

Sous un autre angle, les maladies peuvent être considérées comme correspondant à des phénotypes variants créés par l'expérimentation de la nature et « les mésaventures » de l'environnement. Les phénomes sont l'ensemble des phénotypes de tous niveaux créés par les systèmes biologiques interconnectés entre eux. Il existe une nature modulaire des maladies avec beaucoup de recouvrement entre les phénotypes.

La connaissance des mécanismes génétiques n'apporte qu'une aide partielle car les gènes exercent plusieurs fonctions et possèdent un effet épistatique. Ils travaillent en réseaux liés à des ensembles fonctionnels avec différents niveaux de complexes protéiniques et de voies métaboliques auxquels s'ajoutent les réponses aux conditions de l'environnement. C'est là une source d'ambiguïtés dans la classification.

Une vision plus rationnelle conduit à classer toutes les maladies en grandes familles de syndromes (dans l'attente d'une plus fine analyse de leurs causes permettant une insertion plus rationnelle dans un cadre plus précis) et de modifications physiopathologiques, comme aussi en réseaux de phénomes ainsi que le démontrent les exemples suivants.

Affections liées à un même défaut de processus embryonnaire :

— le développement anormal de la crête neurale se rencontre dans les maladies de Hischsprung, de Waardenburg, de Di George et dans le syndrome ondine ;
— la biogénèse anormale des cils cellulaires est présente dans les maladies de Bardt-Biedl, de Kartagener, de Meckel ainsi que dans la dyskinésie ciliaire primitive et dans la polykystose rénale.

Maladies ayant les mêmes voies physiologiques :

— voies métaboliques : les maladies lysosomales ;
— voies de transduction du signal : voie Hedgehog, correspondant aux maladies de Pallister-Hall et de Smith-Lemli-Opitz ;
— voies de modification des protéines : la glycosylation de l'α-dystroglycane existe dans la maladie de Walker-Warburg, les syndromes « *muscle-eye-brain* » et de Fukuyama.

L'évolution nosologique doit se faire vers une classification clinique en adoptant comme critères les entités prises en charge par le même groupe de professionnels de santé. Il convient de partir de la réalité du terrain et ensuite d'adopter des sous-divisions en fonction de l'évolution et de l'étiologie.

Objectifs d'Orphanet

Orphanet a pour objectifs d'établir, à l'échelle mondiale, une base de données de référence des maladies rares. Son but est d'améliorer la qualité des soins médicaux

accordés aux maladies rares et de fournir une aide particulièrement adaptée à la communauté médicale. Son portail électronique offre des accès adaptés aux professionnels, aux chercheurs, à l'industrie et aux patients selon différents modes de classement (alphabétique, par signe, par gène...). Il fournit aussi une entrée dans le domaine des médicaments orphelins ainsi qu'un annuaire des centres de référence, des consultations, des tests diagnostiques...

Méthode de travail

La méthode de classification repose sur :

— la surveillance systématique de la littérature médicale et scientifique,
— la création ou la suppression d'une entrée concernant une maladie,
— la mise en ligne de toutes les classifications déjà publiées,
— la création d'une classification clinique unique,
— la supervision du travail par tous les groupes experts identifiables.

Cette méthode conduit à une proposition de révision de la classification. Les classifications antérieures étaient monoaxiales, mais de nombreuses maladies intéressent plusieurs organes sans que domine de façon pertinente la prise en charge préférentielle de telle discipline. Une orientation plus rationnelle conduit à adopter une classification multiaxiale dans la version informatisée avec en outre une linéarisation dans le cas de la version papier.

Conclusion

Les données de la science font évoluer notre approche des maladies rares comme aussi d'ailleurs de toutes les maladies fréquentes. Aucun système n'est parfaitement adapté à l'ensemble des usages de sorte qu'il est nécessaire d'élaborer des systèmes modulaires multiaxiaux. Bien entendu l'informatique est d'un grand intérêt mais elle ne remplace pas l'intelligence humaine qui doit toujours être mise à profit. Il faut s'accorder sur les nomenclatures et ne pas oublier l'interopérabilité. C'est avec les mots qu'on se comprend, il faut donc veiller à un langage clair. Un nom difficile à prononcer est à l'origine de déboires et de travaux correctifs ultérieurs. Il convient dans tous les cas de se poser la question de l'usage qui sera fait de cette édification rationnelle.

De façon quelque peu annexe, il convient de souligner un risque possible qui consisterait à donner une existence excessive à des mutations en les extrayant de l'expression clinique de la maladie. Ces mutations sont d'ailleurs d'origine soit intrinsèque, soit extrinsèque et la pathologie du génome répond à une adaptation à l'environnement qui est à l'origine des mutations (c'est en particulier le cas de l'irradiation par des rayonnements ionisants qui cassent l'ADN).

La Commission XIX (Langage médical, Dictionnaire de l'A.N.M., Bibliothèque) a bénéficié de l'analyse lucide faite par Madame le Dr Ségolène Aymé, de ses conseils éclairés et de son expérience privilégiée dans ses relations avec l'OMS.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2201-2234

NOTES SUR LA TAXINOMIE, LA SYSTÉMATIQUE ET LA NOMENCLATURE DES ÊTRES VIVANTS

Le nombre d'espèces vivantes, animales, végétales, bactériennes, etc. connues est considérable et on sait que de très nombreuses espèces restent à décrire. Devant cette déconcertante diversité, les hommes ont toujours cherché à nommer et à classer. Peu à peu, l'approche instinctive, très subjective, du début a cédé la place à la rationalité scientifique. Sont ainsi apparues la nécessité :

— d'une nomenclature, avec des règles précises pour une désignation claire de ce dont on parle, acceptée par tous, de manière à bannir les noms vulgaires dans les différentes langues,
— d'une classification naturelle hiérarchisée des espèces décrites et nommées.

Il convient de distinguer la taxinomie, la systématique et la nomenclature.

— La taxinomie (ou taxonomie, seul terme utilisé dans le monde anglo-saxon, mais qui, pour certains, serait erroné) est l'ensemble des principes et des règles gouvernant la classification. Elle répartit les organismes en unités classificatoires, « les taxons » et elle établit les principes de la classification. C'est aujourd'hui une science très dynamique.
— La systématique est une discipline scientifique qui établit la classification. Elle explore la diversité des formes du monde vivant et établit leurs relations de parenté. Elle classe
— La nomenclature réunit l'ensemble des règles universelles d'attribution de noms aux différents taxons : espèces et catégories supra- et infra-spécifiques ; elle adopte une terminologie. Elle désigne.

Il s'agit-là de trois disciplines scientifiques, différentes mais étroitement interdépendantes. Leur objectif majeur réside dans la stabilité et l'universalité du système. Elles sont à la base de toute activité de recherche en biologie. Leur pratique donne lieu à des discussions parfois très vives entre théoriciens, entre spécialistes des différents groupes (avec souvent des conflits entre règle et usage) et provoque une très vaste littérature. La systématique (souvent considérée, sans doute à tort, comme regroupant la taxinomie et la nomenclature) est aujourd'hui une science indispensable, très vivante, en perpétuel renouvellement conceptuel.

Tout repose donc sur la notion d'espèce, unité de base de la taxinomie. Ce qui pose *ipso facto* un problème de définition : qu'est-ce qu'une espèce ? La question, qui ne peut être éludée, a toujours donné lieu à discussion et cette situation perdure ; de très nombreuses définitions ont été proposées, variables selon les domaines de la biologie et suivant la progression des connaissances. Au cours des temps, plusieurs concepts de l'espèce ont été élaborés, tant en zoologie qu'en botanique, reposant principalement sur des critères typologiques, morphologiques, biologiques et évolutifs.

Le concept typologique est fondé sur des caractères morphologiques communs appréciant ressemblances et différences. Il comporte une large part d'appréciation personnelle, d'arbitraire. C'est une systématique populaire, très subjective, raffinée pour espèces utiles ou nuisibles mais très peu élaborée pour les espèces jugées " sans intérêt ".

Le concept morphologique est typologique et perfectionné. Il repose sur des critères morphologiques précis, considérés comme " spécifiques ". Ici aussi, les appréciations sont encore assez subjectives, mais beaucoup moins que dans le cadre typologique. C'est le concept le plus utilisé, le seul valable en paléontologie. Il se heurte d'une part au problème de la variabilité intraspécifique (différences, au sein d'une même espèce, entre sexes, âges, castes, stades de développement, formes saisonnières, etc.), d'autre part aux fréquentes ressemblances morphologiques interspécifiques car la spéciation ne s'accompagne pas obligatoirement d'une différenciation morphologique (ex.: espèces jumelles, traduisant peut-être une spéciation récente). Ce concept a peu à peu été élargi pour s'appliquer à des critères biochimiques (ex.: isoenzymes), caryologiques (chromosomes et caryotypes), éthologiques (ex.: chant émis), moléculaires (ADN séquencé en totalité ou en partie, sondes d'ADN radiomarquées ou non, fragments d'ADN reconnus par PCR).

Le concept biologique (ou populationnel) est basé sur le critère d'interfécondité : l'espèce représente ici un groupe d'individus interféconds, un " groupe de populations naturelles au sein duquel les individus peuvent, réellement ou potentiellement, échanger du matériel génétique ; toute espèce est séparée des autres par des mécanismes d'isolement reproductif " (Mayr, 1942). Est introduite ici la notion de flux génique circulant entre les populations constituant l'espèce. L'absence d'intercroisement devient le caractère permettant de considérer des individus comme appartenant à des espèces différentes. L'espèce est alors un système génétiquement clos. Ce concept est intéressant mais rencontre en pratique de nombreuses difficultés d'application : hybrides existants mais non viables ou stériles dans la nature, nécessité de disposer d'individus des deux sexes de l'espèce et des espèces voisines, etc. De plus, limité aux organismes à reproduction sexuée il est inapplicable en paléontologie, en bactériologie (même si des échanges génétiques ont lieu, parfois même, par transfert horizontal, avec des " espèces " éloignées vivant dans le même environnement), en virologie ...

Le concept évolutif est issu de l'avènement du transformisme. On est conduit à l'abandon du caractère statique de l'espèce qui ne peut se définir qu'en termes d'évolution, de génétique, de relations entre populations, et non en termes de structures morphologiques fixes. Le concept est alors fondé sur les dimensions chronologique et phylogénétique : l'espèce est une " lignée qui évolue séparément des autres ", ce qui suppose, pour deux espèces proches, une ascendance commune et un isolement reproductif ; on rejoint ainsi le concept biologique. Bien entendu, il est impossible d'observer et, *a fortiori,* d'expérimenter ; on est toujours dans le conjectural, dans l'hypothétique.

En réalité, l'espèce n'existe pas : c'est une entité théorique, arbitraire, commode. Elle n'a pas de pérennité : elle est définie à un instant précis de l'histoire du monde vivant et ceci a conduit à beaucoup de discussions autour d'une vision fixiste de la nature que représente la notion d'espèce et la réalité de l'évolution biologique. Par ailleurs, il est clair que la notion d'espèce ne s'applique pas de la même manière pour les bactéries et pour les animaux et les végétaux. En pratique, on retiendra qu'une espèce est un groupe d'individus présentant entre eux une similitude (morphologique ou autre) telle que ces individus se ressemblent plus entre eux qu'à ceux d'autres espèces (critère de ressemblance). Quel que soit le critère retenu, entre deux espèces voisines, les caractères différentiels doivent être constants, d'une importance relativement peu marquée, mais constituant un hiatus appréciable, sans termes de transition. Il n'en demeure pas moins que l'espèce est toujours l'unité fondamentale de la systématique traditionnelle. Cela même si, en épidémiologie notamment, on est souvent amené à considérer la population comme unité fondamentale d'étude. D'ailleurs, depuis les années 1940, certains systématiciens (Huxley, Simpson, ...) ont considéré que la systématique a comme unité de base la population.

Mais revenons à la nomenclature et à la taxinomie. C'est à Linné, qui cherchait à ordonner la Nature, que l'on doit la nomenclature binominale, c'est-à-dire la désignation de l'espèce, taxon de base, par un ensemble de deux noms latins (ou latinisés) : nom de genre et épithète d'espèce. Linné a d'abord élaboré son système pour les végétaux, à partir de 1736 (dans ses *Fundamenta Botanica*), puis il l'a étendu à tous les organismes vivants et donc aux animaux. Plus tard, par convention, on s'est mis d'accord pour retenir la 10ème édition du *Systema naturae* de Linné, publiée en 1758, comme point de départ pour toute la nomenclature zoologique et la date de 1753 (publication de la 1ère édition du *Species Plantarum* de Linné) pour la nomenclature botanique**.** C'est aussi à Linné que l'on doit une classification hiérarchisée en espèces, genres, familles, ordres, classes, etc. (censée, pour Linné, " retrouver le plan de Dieu dans les merveilles de Sa création "), c'est-à-dire en différents taxons. Ces derniers, définis par un ensemble unique de caractères observables, correspondent aux diverses unités de la classification, quel que soit leur niveau hiérarchique. Les espèces sont alors considérées comme fixes et les catégories de la classification reflètent l' " ordre naturel ".

Un siècle plus tard, en 1859, survient la théorie de l'évolution, notamment avec Darwin. L'ordre naturel n'est plus l'ordre divin. De façon surprenante, cela n'a pas eu beaucoup d'effets immédiats sur la taxinomie.

Aujourd'hui, les taxinomistes dressent des arbres phylogénétiques censés représenter les relations entre les organismes et leur évolution. Dans les années 1970, la phylogénétique est à nouveau fondée sur la recherche, les organismes proches avec des similarités partagées par tous les descendants et seulement par eux: c'est le développement de la cladistique, à la suite des travaux de Willi Hennig. Les seuls taxons reconnus sont monophylétiques (à filiation unique): les " clades ".

Codes de nomenclature

L'attribution de noms aux différents taxons est régie par tout un ensemble de règles, rassemblées dans des " Codes de nomenclature ": le *Code International de Nomenclature Zoologique, le Code International de Nomenclature Botanique*, etc.

Il s'agit de règles complexes, constamment remaniées, d'application souvent difficile, donnant lieu à des discussions passionnées et sur lesquelles les spécialistes, souvent des théoriciens, ne sont pas près de s'entendre (avec l'incidence de concepts religieux que l'on croyait éteints jusqu'à ces dernières années mais qui reviennent en force avec les créationnistes).

En 1930, il est décidé d'appliquer, pour la bactériologie, le Code de nomenclature botanique avec quelques aménagements. De nombreuses discussions dans les Comités internationaux amènent des remaniements plus ou moins importants et aboutissent au Code de 1975 puis à celui de 1990.

Pour la virologie, qui pose des problèmes particuliers (les virus sont-ils des êtres vivants ? qu'est-ce qu'une " espèce virale " ? les virus ne sont pas des micro-organismes ...), un comité *ad hoc* a été constitué dès 1930 pour les virus de végétaux. Puis, là aussi, de nombreux congrès et conférences internationaux conduisent à un " *International committee on nomenclature of viruses* " (Moscou 1966), puis aux " Règles de 1980 ".

Actuellement, le code en cours est une version de 2002. En fait, une forte opposition se manifeste, de la part de beaucoup de virologistes, à l'adoption d'une nomenclature latine (des essais anciens sont restés sans lendemain). La faveur irait plutôt à une nomenclature anglaise avec un nom de genre placé après celui de l'espèce, sans majuscule, l'usage de l'italique étant discuté (ex.: *Measles morbillivirus, Blue-tongue orbivirus, Tobacco mosaic tobamovirus*) ; mais d'autres défendent la nécessité d'une nomenclature binominale latinisée, classique. Nous n'entrerons pas ici dans ce genre de querelle que Lwoff comparait à une guerre de religion. Une dernière difficulté demeure non résolue : quelle attitude adopter pour les viroïdes ?

Aujourd'hui, à défaut d'un code unique applicable à tous les organismes vivants, nous disposons de cinq codes (autrefois en français, anglais, allemand ; maintenant principalement rédigés en anglais), élaborés par autant de commissions de nomenclature spécialisées :

— le Code international de nomenclature zoologique (ICZN) : accepté depuis 1905. La 1ère édition fut publiée en 1961 à la suite du Congrès de Paris de 1958 ; actuellement, la 4ère édition de 1999 est en vigueur depuis le 1er janvier 2000 ;

— le Code international de nomenclature botanique (ICBN) : existant, lui aussi, depuis 1905. Il a, depuis lors, subi de nombreuses modifications (à chaque congrès international, c'est-à-dire tous les 5 ou 6 ans). Actuellement est utilisé le Code de Saint Louis de 2000 (adopté en 1999), modifié à Vienne en 2005 ;

— le Code international de nomenclature des plantes cultivées (ICNCP) : dérivé en 1917 du ICBN sur une initiative américaine ; il est censé prendre en compte les variétés et cultivars. On utilise actuellement la version de 2004 ;

— le Code international de nomenclature des bactéries (ICNB) : dérivé du ICBN. Le principe d'un code spécifique fut adopté au congrès de Londres de 1936 et publié en 1948 à la suite des congrès de New York de 1939 et de Copenhague de 1947 ; il y eut de nombreuses éditions ultérieures, notamment celle de 1990 ;

— le Code international de classification et nomenclature des virus (ICVCN) : dérivé du ICNB, à la suite de la mise en place, à Cambridge en 1930, du comité pour la classification et la nomenclature des virus végétaux. A Moscou, en 1966, ont été retenues des règles taxinomiques simples, avec genres et espèces (publiées en 1971). Le 3ème Congrès de Virologie (septembre 1975) a adopté une nomenclature binominale latinisée, avec possibilité d'utilisation de sigles (ex.: *Reovirus* : " *Respiratory Enteric Orphan Virus* "), publiée en 1980. Actuellement, une version de 2002 du code de 1998, est utilisée mais elle est encore très discutée (la nomenclature latine est notamment toujours remise en cause).

Dans un souci d'unification, on a cherché à coiffer ces cinq codes par un ensemble de conceptions communes tenant compte de l'évolution des disciplines concernées : tentative plus ou moins avortée du " Biocode " (1997), association avec la notion d'évolution cladistique dans le " Phylocode " (2000).

Néanmoins, de nombreuses difficultés demeurent. Ainsi :

— quel code utiliser pour des organismes comme certaines algues, les Protistes ou les champignons ?

— ou encore les difficultés rencontrées lors des changements de place dans la classification (exemple des microsporidies ou de *Pneumocystis carinii*, autrefois classés parmi les Protozoaires et actuellement considérés comme des Champignons, ce qui suppose un changement de code, etc.) [1].

---

1. Le cas de *Pneumocystis carinii* illustre bien les difficultés liées aux changements de position taxinomique résultant du progrès de nos connaissances en biologie. La question peut se résumer de la manière suivante :

1. Le *Pneumocystis* fut au Brésil découvert il y a 100 ans par Carlos Chagas qui observa des kystes dans les poumons de cobayes utilisés dans la recherche sur la trypanosomose américaine, ainsi que dans les poumons du premier cas humain de la maladie ; fort logiquement, Chagas les a pris pour une forme évolutive de *Trypanosoma cruzi*.

2. Ce parasite fut ensuite retrouvé en 1910 par Carini (alors directeur de l'Institut Pasteur de Sao Paulo) dans les poumons de rats infectés par un autre trypanosome, *Trypanosoma lewisi*, puis par M. et Mme Delanoé chez des rats de Paris indemnes de *T. lewisi.* Ces derniers chercheurs en conclurent que ces kystes ne sont pas liés à des trypanosomes (ce que reconnaîtra d'ailleurs Chagas) et décrivirent le parasite sous le nom de *Pneumocystis carinii,* en 1912, en le classant parmi les Protozoaires.

3. Bien plus tard, en 1984, Matsumoto & Yoshida décrivirent chez ce micro-organisme un cycle sexué comportant une méïiose et proposèrent un cycle global hypothétique. Par ailleurs, ce parasite pris de l'importance en médecine en raison de l'émergence du sida.

Description d'une espèce nouvelle

La description d'une espèce nouvelle suppose : la description proprement dite, l'attribution d'un nom, la nécessité de définir un " type ", enfin la publication.

Description

Autrefois sommaire, aujourd'hui très complète et présentée selon des schémas précis différents selon les groupes, elle doit être écrite, éventuellement accompagnée de figures, photos, etc. En zoologie, aucune langue en particulier n'est préconisée (les propositions en faveur de l'alphabet latin ont été rejetées). En botanique et en bactériologie, en revanche, la description en latin est obligatoire (sauf pour les végétaux fossiles pour lesquels, depuis 1996, la description peut être en latin ou en anglais).

Dénomination

Le descripteur doit attribuer un nom binominal latin, suivi de " n. sp. " (ou " nov. sp. "). L'espèce est alors classée dans un genre déjà décrit ou dans un nouveau genre, créé à l'occasion (" n.g. " ou " nov. gen. "). Il est recommandé d'indiquer, dans la publication, la *Derivatio nominis* expliquant l'étymologie du nom choisi.

Parmi les très nombreuses règles de nomenclature, il en est une dont l'importance est essentielle : la loi de priorité (art. 23 du code de zoologie) : " le nom valide d'un taxon est le plus ancien nom disponible qui lui a été appliqué ". C'est indispensable pour assurer l'universalité et la stabilité de la nomenclature, ce que recherchent avant tout les taxinomistes. En principe, ce nom ne peut donc être modifié par la suite (sauf

---

4. Vavra & Kucera (1970) suggérèrent la nature fongique du parasite, ce qui fut prouvé par Edman *et al.* en 1988. Ceci conduisit à la création de la famille des *Pneumocystidaceae* (Eriksson, 1994) et entraîna *ipso facto* le passage du code de nomenclature zoologique au code de nomenclature botanique. Il en fut de même pour l'ensemble des Microsporidies (environ 150 genres et 1 000 espèces).

5. Les conséquences de tous ces changements sont les suivantes :

— Chagas avait inclus des formes de *Pneumocystis* dans sa description de *Trypanosoma cruzi*, espèce-type du sous-genre *Schizotrypanum* ; la désignation d'un néohapantotype était donc nécessaire.

— en l'absence de description en langue latine, l'espèce *Pneumocystis carinii* et le genre *Pneumocystis* (Delanoé & Delanoé 1912) furent invalidés.

— Lors du Congrès de Vienne de 2005, une réunion du " *Pneumocystis* working group " aboutit à une modification du code de botanique (art. 45.4) afin de protéger la validité des noms attribués aux Microspories et aux *Pneumocystis.*

— les *Pneumocystis* apparaissent aujourd'hui comme des parasites ayant des hôtes spécifiques : *P. carinii* décrit par Delanoe et Delanoe chez le Rat demeure la seule espèce du genre jusqu'à la description, par Frenkel (1976), de *P. jirovecii*, parasite de l'Homme ; puis Cushion *et al.* (2004) décrivent *P. wakefieldiae* du Cobaye, qui est en réalité le premier *Pneumocystis* observé par Chagas en 1909, d'où la nécessité de désignation de néotypes pour ces espèces.

exception en cas d'erreur manifeste : erreur d'épellation de la part de l'auteur, faute " de frappe ", parfois erreurs grammaticale, d'accord, d'orthographe, etc. ; ces modifications sont adoptées par un comité *ad hoc* appliquant des règles très complexes, et publiées). Ceci ne va pas sans quelques difficultés pratiques : un nom doit être formé en conformité avec les règles grammaticales latines, en respectant les accords avec le genre, le nombre, etc. Or le latin, à l'origine langage universel, est aujourd'hui ignoré par beaucoup, particulièrement dans les pays qui ne sont pas de culture latine, d'où de nombreuses erreurs dans la formation des noms, qui donnent lieu à discussion et parfois rectification par les comités de nomenclature. Il convient de consulter à ce sujet le code de Saint Louis en botanique, le Bergey's Manual en bactériologie, le code de 1999 en Zoologie. Nous reviendrons plus loin sur la formation des noms.

Si une espèce fait l'objet d'une seconde description, par ignorance des travaux antérieurs, il sera procédé à une " mise en synonymie ", qui devra être publiée (avec parfois exception en cas de second nom largement usité).

Désignation de types et lieu de dépôt

Le descripteur d'une espèce nouvelle doit procéder à la désignation de " types ".

Le type d'espèce (type porte-nom) est un étalon de référence auquel on se reportera en cas de doute ou de contestation (il existe, en principe, un type pour toutes les espèces décrites, sauf pour *Homo sapiens* !). C'est un spécimen immuable, en bon état, accessible à tous (conservé de préférence dans une collection de référence, le lieu de dépôt étant publié). Il peut s'agir d'un spécimen conservé en alcool, naturalisé ou en préparation microscopique, d'un échantillon d'herbier, d'un fragment de squelette (crâne), d'une coquille, etc. En bactériologie et en virologie, on est amené à désigner des types vivants (cultivés sur milieu inerte ou sur culture de cellules, souches-types congelées en azote liquide, entretenues sur un hôte... et déposées dans une collection accessible). En principe, on choisit un adulte (pour éviter les synonymies résultant de la description comme espèce de formes larvaires (ex. *Cysticercus cellulosae* qui n'est que la larve de *Taenia solium*, *Microfilaria sanguinis hominis*, embryon de la filaire *Wuchereria bancrofti*).

Là aussi, les difficultés pratiques sont fréquentes : quels spécimen désigner dans le cas d'espèces rares et protégées dont on ne veut pas sacrifier un individu pour constituer un type (or une photographie seule ne peut constituer un type. Dès lors, la description n'est pas valide, ce qui conduit à un *nomen nudum*), dans le cas d'animaux coloniaux, de parasites à plusieurs stades, des Protozoaires (pour lesquels certains ont proposé un " hapantotype " : une ou plusieurs préparations d'individus, directement liés entre eux, représentant des stades différents du cycle de développement [formes libres et parasites] et formant ensemble le type porte-nom de l'espèce ex.: coupes de tissus, frottis sanguins avec schizontes et gamétocytes, zygotes, oocystes, tissus-hôtes avec lésions spécifiques...). En outre, certaines techniques biochimiques ou moléculaires détruisent parfois le spécimen.

Publication

Le descripteur doit publier la description de l'espèce nouvelle.

En zoologie, cette description doit être publiée sur papier, de préférence dans un journal spécialisé. Les botanistes doivent également publier sur papier et diffuser la publication dans les bibliothèques de botanique

En bactériologie, l'espèce nouvelle doit être " annoncée " dans une liste publiée dans l'*International Journal of Systematic Bacteriology*, devenu *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* en 2000.

Dès lors, un rapport, une thèse, un CD, un article diffusé sur le web... constituent-ils une " publication " ? Les avis à ce sujet sont partagés.

Nomenclature binominale : quelques règles pratiques

Dans la grande majorité des cas, depuis Linné, on recourt donc à une dénomination binominale classique qui est considérée comme un nom propre (dans un texte, elle n'est donc pas précédée d'un article : on doit dire *Aedes aegypti* et non l'*Aedes aegypti*). Un nom d'espèce se présente comme suit : *Glossina fuscipes* Newstead, 1910.

Nom de genre (ici : *Glossina*) : en latin (écrit en italique ou en romain souligné), en un seul mot, avec initiale toujours majuscule (abréviation possible à partir de la deuxième citation dans un texte : *G. fuscipes* Newstead ou *G. fuscipes* ; dans certains groupes, on recourt volontiers à une abréviation à deux lettres : *Ae.* pour *Aedes*).

Épithète d'espèce (ici : *fuscipes*) : en latin (écrit en italique ou en romain souligné), en un seul mot, avec initiale toujours minuscule, jamais abrégé (sauf devant un nom de sous-espèce),

Nom d'auteur(s) (ici : Newstead) : en théorie obligatoire en zoologie (en pratique cité lors de la première apparition dans un texte) ; il est conseillé de ne pas associer plus de trois auteurs pour une description. Le nom d'auteur peut parfois être abrégé (ex.: L. pour Linné)

Date de publication : en théorie obligatoire en zoologie (en pratique cité lors de la première apparition dans un texte).

Pour indiquer **le sous-genre**, on utilise des parenthèses : *Glossina (Nemorhina) fuscipes* Newstead, 1910 (abréviation possible à partir de la deuxième citation dans un texte : *Glossina (N.) fuscipes* Newstead ; dans certains groupes, on recourt volontiers à une abréviation à trois lettres : *Oc. (Och.) caspius* pour désigner *Ochlerotatus (Ochlerotatus) caspius*). Parmi les sous-genres, il en est toujours un qui porte le nom du genre auquel il appartient (ex.: *Culex (Culex) pipiens* L., 1758).

En cas de changement de genre, l'auteur et l'année sont placés entre parenthèses : *Aedes (Stegomyia) aegypti (Linné, 1762)*. Linné avait en effet décrit cette espèce en la plaçant dans le genre *Culex* ; elle fut ensuite transférée dans le genre *Aedes*

[abréviation possible : *A. aegypti* (L.) ou *Ae. aegypti* (L.)]. Dans la mesure du possible, il convient d'indiquer l'auteur de la modification (obligatoire en botanique, conseillé en zoologie) : *Xenopsylla brasiliensis* (Baker, 1904), Rothschild, 1909. Baker avait décrit cette puce comme étant du genre *Pulex* et Rothschild l'a placée dans le genre *Xenopsylla*. Il ne faut donc pas s'étonner de voir, dans une liste d'espèces par exemple, certains noms entre parenthèses, d'autres non.

Les sous-espèces sont désignées à l'aide d'une nomenclature trinominale :

Glossina fuscipes fuscipes Newstead, 1910 ; *Glossina fuscipes quanzensis* Pires, 1948 ; *Glossina fuscipes martinii* Zumpt, 1935. Les noms des sous-espèces s'écrivent en un seul mot latin, toujours en italique, avec une initiale minuscule, et sont (ou devraient être) suivis du nom d'auteur et de la date de description (abréviation possible des noms de genre et d'espèce : *G. f. fuscipes, G. f. quanzensis, G. f. martinii*). D'autres abréviations sont souvent rencontrées : *Culex* sp. pour désigner une espèce non précisée du genre *Culex* ; *Culex* spp. pour désigner différentes espèces, ou toutes les espèces, du genre *Culex* ; alors que ssp. (ou subsp.) désigne les sous-espèces au sein d'une espèce.

Choix des noms de taxons

On estime généralement à 1,9 million le nombre des espèces végétales et animales connues (pour un nombre total qui pourrait être de l'ordre de 10 millions au moins, hors bactéries et virus). Pour les seuls animaux, 15 000 à 20 000 nouveaux noms sont créés chaque année. Compte tenu des synonymes, plusieurs millions de noms ont été attribués en deux siècles et demi de travail.

Les biologistes s'en donnent à cœur joie, parfois avec humour, en formant les noms des organismes qu'ils décrivent. Ce n'est pas le lieu ici de se pencher sur ce qui préside au choix de ces dénominations. Les différents codes de nomenclature comportent des règles assez complexes destinées à guider les auteurs dans cette opération, en particulier pour ce qui est du processus de latinisation des noms de personnes. Il est à noter qu'en zoologie, il est possible d'avoir des noms de genre et d'espèce identiques (ex.: *Loa loa*, *Rattus rattus*). Ceci n'est pas permis en botanique ni en bactériologie.

Taxinomie (classification) : quelques règles pratiques

Catégories infra-spécifiques

L'unité de base en systématique reste donc l'espèce. Mais chacun s'accorde à considérer que les espèces sont polytypiques, qu'elles sont constituées d'une série de populations avec échanges génétiques possibles, de sorte que de nombreuses subdivisions, plus ou moins justifiées, en tout cas de nature et de valeur très divers, sont proposées : formes ou races géographiques et écologiques, sous-espèces, variétés, variétés saisonnières, aberrations, populations, variants, souches, biotypes, génotypes et sérotypes, sérovars, cultivars ... De nombreuses difficultés demeurent,

par exemple à propos des clones stables en protozoologie ou en virologie et la question se pose de l'opportunité de la création de nouveaux niveaux taxinomiques.

Quoi qu'il en soit, une seule de ces catégories infra-spécifiques est officiellement reconnue par les taxinomistes : la sous-espèce. Elle est constituée par un ensemble d'individus qui présentent, avec ceux des autres sous-espèces, une différence morphologique peu marquée mais constante et les croisements entre sous-espèces d'une même espèce sont fertiles. On estime que, lorsque deux sous-espèces se trouvent séparées et que cessent les échanges génétiques entre elles, des divergences apparaissent, conduisant à un processus de spéciation.

Catégories supra-spécifiques

Elles sont nombreuses : genres et sous-genres, familles et sous-familles, ordres et sous-ordres, classes, etc. L'ensemble constitue une classification hiérarchisée, en principe phylogénétique, rendant compte de la généalogie et de l'évolution des différentes lignées. Chaque taxon est donc censé correspondre à une lignée évolutive.

Toutes les catégories supra-spécifiques sont désignées par des noms latins pluriels (dont il existe généralement une version francisée), avec une initiale majuscule, écrits en italique pour le sous-genre et le genre, en romain pour toutes les catégories de rang supérieur au genre. De plus, les noms de ces catégories comportent généralement une désinence particulière, caractéristique de leur niveau taxinomique, mais différente suivant le règne considéré, c'est-à-dire suivant que l'on se trouve en zoologie, en botanique, en bactériologie, en virologie. Ainsi, les désinences des noms de familles sont : *-idae* [2], pour les familles zoologiques, *-aceae* en botanique et en bactériologie, *-viridae* en Virologie (versions francisées : -idés, -acées, -viridés respectivement).

Les désinences les plus fréquemment rencontrées sont regroupées dans le tableau suivant :

	Animaux	Plantes supérieures et Bactéries	Algues	Champignons supérieurs
Phylum	-	-phyta	-phyta	-mycota
Subphylum	-	-phytina	-phytina	-mycotina
Classe	-	-opsida	-phyceae	-mycetes
Sous-classe	-	-idae	-phycidae	-mycetidae
Ordre	-	-ales	-ales	-ales
Sous-ordre	-	-ineae	-ineae	-ineae
Super-famille	-oidea	-	-	-
Famille	-idae	-aceae	-aceae	-aceae
Sous-famille	-inae	-oideae	-oideae	-oideae
Tribu	-ini	-eae	-eae	-eae
Sous-tribu	-ina	-inae	-inae	-inae

2. " -ide " (de ειδος : apparence, aspect) désigne la famille dans différents domaines ; ainsi : Perséides (météores semblant provenir de la constellation de Persée), Uranides (éléments voisins de l'uranium), Glucides (famille chimique des sucres), Almoravides, Mérinides, Achéménides (dynasties du Maroc, de Perse), Néréides (nymphes de la mer, filles de Nérée, dieu marin).

À titre d'exemple, la position de *Culex (Culex) pipiens pipiens* dans la classification se présente comme suit :

Super-ordre : *Mecopteroidea*
Ordre : *Diptera*
Sous-ordre : *Nematocera*
Infra-ordre : *Culicimorpha*
Super-famille : *Culicoidea*
Famille : *Culicidae*
Sous-famille : *Culicinae*
Tribu : *Culicini*
Genre : *Culex*
Sous-genre : *Culex*
Espèce : *pipiens*
Sous-espèce : *pipiens*

Conclusion

La systématique et la taxinomie sont des disciplines négligées, voire décriées. Cette attitude est non seulement injuste car ces sciences sont indispensables et accusent un fort dynamisme depuis quelques années, mais aussi très dommageable dans la mesure où nous avons grand besoin de systématiciens et de taxinomistes dans tous les domaines de la biologie. Elles sont à la base de notre compréhension du monde vivant. Il convient donc de les promouvoir, de les enseigner, de prendre soin à en appliquer correctement les règles.

À consulter :

— Zimmer C. (2009). Qu'est-ce qu'une espèce ? *Pour la Science*, dossier nº 63, avril-juin, L'évolution, rien ne l'arrête, 68-74.
— Malécot V. & Poncy O. (2005). D'un code à l'autre : quelques éléments de comparaison entre les nomenclatures botanique et zoologique. *Biosystema*, nº 23, 55-62.
— Poncy O., Malécot V., Tronchet F. & Pignal M. (2005). Les taxons de rang supérieur dans le Code International de Nomenclature Botanique. *Biosystema*, nº 23, 41-54.
— Van Regenmortel M.H.V. (2000). On the relative merits of italics, latin and binomial nomenclature in virus taxonomy. *Arch. Virol.*, 145, 433-441.
— Van Regenmortel M.H.V., & Fauquet C.M. (2000). Progrès en taxonomie virale. *Virologie*, 4, 29-37.
— Lecointre G., & Le Guyader H. (2001). *Classification phylogénétique du vivant.* Belin, Paris, 560 p.
— Malécot V. (2008). Les règles de Nomenclature. Histoire et fonctionnement. *Biosystema*, nº 25, 41-76.
— Le Guyader H. (2002). Doit-on abandonner le concept d'espèce ? *Courrier de l'environnement de l'INRA*, nº 46, 51-64.
— de Meeûs T., Durand P., & Renaud F. (2003). Species concepts : what for ? *Trends in Parasitology*, 19, 425-427.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2101-2234

TERMINOLOGIE ANATOMIQUE, *TERMINOLOGIA ANATOMICA*

Peu de terminologies ont été aussi confuses que celle de l'anatomie, sans doute en raison de sa longue et lente maturation au cours des millénaires car l'exploration morphologique du corps humain, parallèlement à celui des autres animaux, ressort des écrits de la plus haute antiquité.

L'anatomie humaine telle que nous l'avons tous apprise est née dans le creuset des connaissances égyptiennes et a pris son essor vers la Grèce et l'Empire romain à partir de l'École d'Alexandrie dont Hérophile (335-280 av. J.C.) en particulier fut l'un des fondateurs. Sans méconnaître l'influence probable de la médecine chinoise, c'est dans le bassin méditerranéen qu'ont été forgés la plupart des termes que nous connaissons, ce qui explique qu'ils relèvent tous d'une étymologie grecque, puis latine. La médecine ayant longtemps été enseignée en latin, l'anatomie a adopté cette langue scientifique restée vivante en biologie pour diffuser mondialement la somme considérable des connaissances progressivement accumulées en raison des besoins de la médecine concernant les structures macroscopiques de notre corps. Il fallait mettre de l'ordre.

Trois tentatives internationales d'harmonisation terminologique, à Bâle (1895), Birmingham (1933) et Iéna (1935), ont ouvert la voie. La deuxième guerre mondiale en 1939 a mis un coup d'arrêt à tous ces travaux qui ne reprendront qu'à partir de la réunion du Congrès international d'anatomie d'Oxford en 1950. Un Comité International de la Nomenclature Anatomique (IANC) a été créé sous la présidence du Prof. Le Gros Clark. Celui-ci a pu rendre compte de ses travaux lors du Congrès international des anatomistes tenu à Paris le 24 juillet 1955. Ainsi est née la *Parisiensis nomina anatomica* (PNA), première terminologie latine mondialement adoptée (5 640 termes)... sauf à Paris, en France et dans la plupart des pays de langue latine ! [pour cet historique voir JOHNSTON T.B., MITCHELL G.A.G., Introduction à la Nomina Anatomica, Spottiswoode, Ballantyne et Cie, Londres et Colchester, 1955].

La PNA, devenue *Nomina anatomica* (NA) a été révisée et complétée lors des congrès internationaux des anatomistes à New York en 1960 et à Wiesbaden en 1965 et publiée par *Experta Medica Foundation*, Amsterdam (3e édition en 1966). Parallèlement, dès 1956, à l'instigation de M.G. Candau, Directeur Général de l'OMS, A. Manuila, directeur de la division biomédicale et chef des publications de l'OMS, entreprend la publication par les Editions Masson du « Dictionnaire français de Médecine et de Biologie », aventure sans précédent au XXe siècle dans la littérature médicale. Plus de cent cinquante mille termes sont ainsi rassemblés dont vingt mille au moins concernant l'anatomie. Voici ce qu'en écrit A. Manuila [Introduction du dictionnaire français de Médecine et de Biologie, 1re édition 1970] : « Après consultation de tous les professeurs d'anatomie de France, de Belgique, du Canada et de Suisse romande, nous ralliant à la majorité des avis, nous avons adopté les noms français usuels comme terminologie de base, donnant à la suite de chaque terme

l'équivalent PNA lorsqu'il existe ». En 1962, grâce au concours de J.A. Baumann de Genève, de A. Delmas de Paris, de P. Meyer de Strasbourg, de J. Minne de Lille, de P. Rabischong de Montpellier et de nombre de leurs collaborateurs, une partie des travaux de rédaction était terminée. Mais, écrit toujours A. Manuila, « Nous n'arrivions à rien en multipliant les collaborations individuelles et fragmentaires. Pour nous tirer de l'impasse, J. Hureau a accepté de prendre en charge la totalité de l'anatomie et d'assurer une vue d'ensemble de la matière. Utilisant les textes déjà rédigés et définissant lui-même plus de quinze mille termes, débrouillant la synonymie, J. Hureau apporte, je pense, une contribution sans égal à la systématique anatomique ». Les synonymes (de trois à huit ou plus par concept) restaient en effet un gros obstacle à une saine harmonisation [Terminologie médicale. Table ronde du CILF — Président M. LAMY — Maison de l'UNESCO 15 décembre 1972 — Masson et Cie. Edit. Paris 1974]. Chaque pays, chaque langue, chaque école avait une bonne (ou mauvaise) raison de s'accrocher à ses habitudes terminologiques séculaires. Il a fallu relire tous les traités d'anatomie depuis les plus anciens pour en établir la liste tout en se méfiant des fausses ressemblances. Sept ans de travail astreignant ! Las ! Une œuvre lexicographique n'est jamais terminée.

Si la terminologie latine a été largement adoptée comme une langue universelle comprise de tous, par les médecins dans les pays germaniques et scandinaves, en Union soviétique et au Japon et (à un moindre degré) dans les pays anglo-saxons, l'individualisme des pays de langue romane, dont la France, opposait une résistance malgré les travaux de francisation entrepris par R.Barone sous l'égide du Collège français des professeurs d'anatomie dès 1971 [Nomenclature anatomique française — in Sobotta — Atlas d'anatomie humaine — Tome 4 — Urban et Schwarzenberg, München et Maloine, Paris, 1977] tendant à établir une langue commune pour les anatomistes francophones médecins et vétérinaires, en dépit des particularités dues à la bipédie et à la quadrupédie des animaux considérés. Franciser la PNA est également le souci de M. GUNTZ qui, à partir des travaux menés pour le dictionnaire de Manuila, publie une « Nomenclature anatomique illustrée » [Masson édit. Paris 1975 — Préface de A. Delmas]. Mais l'harmonisation internationale n'est pas achevée.

La Fédération Internationale des Associations d'Anatomistes (IFAA) qui réunit cinquante-six associations nationales, lors de son congrès à Rio de Janeiro en août 1989, crée le Comité Fédéral de Terminologie Anatomique (FCAT) qui succède ainsi à l'IANC créé à Oxford en 1950. Il est une vraie émanation mondiale de toutes les associations d'anatomistes. De septembre 1990 à février 1998 il se réunit quatorze fois. En juillet 1998 son président, Ian Whitmore (UK) et son secrétaire général, Liberato J.A. Di Dio (Brésil), rendent compte du travail considérable accompli. Plus de dix mille termes correspondant à une entité anatomique précise ont reçu l'aval des représentants des cinquante-six nations. C'est la *Terminologia Anatomica* (TA) [Thieme, Stuttgart-New York édit. 1998] qui actuellement sert de référence, avec sa traduction dans toutes les langues, tant sur le plan scientifique que sur le plan clinique. Elle comporte trois grandes parties :

— un répertoire des structures traitées classées par appareils, systèmes et organes comportant le terme latin de la TA et le terme usuel anglais (deux langues internationales !) ;
— un index alphabétique latin ;
— un index alphabétique anglais, l'un comme l'autre renvoyant au répertoire des structures pour une bonne identification du terme.

Il restait à convaincre les anatomistes et les médecins francophones du bien-fondé de ce travail, eux qui avaient été habitués pendant trois siècles à l'hégémonie du français comme langue officielle dans leur discipline. Bien qu'encore basé sur la seule NA, le « Petit dictionnaire d'anatomie, d'embryologie et d'histologie » de P. Kamina [Maloine édit. Paris 1990] s'y est évertué, première brèche dans les habitudes ancestrales alors que l'enseignement de l'anatomie aux étudiants commençait à utiliser partout le nouveau langage. Il faut remercier V. Delmas d'avoir, dans la foulée d'une refonte linguistique du traité de Rouvière, fait éditer un « Dictionnaire d'anatomie » en français, fondé pour la première fois sur la nouvelle TA mondiale. Destiné aux étudiants, il traite huit cents termes. Il y a loin du *torcular* (ou pressoir) d'Hérophile au confluent des sinus, de l'ampoule de Galien à la grande veine cérébrale, de l'*arteria soporalis* de Vésale à l'artère carotide commune, de l'anneau de Vieussens au limbe de la fosse ovale, du faisceau de Vicq d'Azir au faisceau mamillo-thalamique ! Les éponymes ont été bannis. Certains termes entrent progressivement dans le langage, même dans celui des cliniciens : péroné-fibula ; nerf crural-nerf fémoral. D'autres ont du mal à s'imposer : muscle couturier devenant muscle sartorius. Pourtant il n'y perd pas pour sa poétique origine : le couturier est développé chez le tailleur par sa position assise traditionnelle, comme aussi chez le *sartor*, celui qui raccommode. Certains termes sont malheureusement l'objet de confusions possibles. Ainsi l'ulna, nouveau, n'est autre que l'os cubitus tandis que le cubitus classique devient le coude, terme de langage courant conservé en français comme *elbow* chez les Anglo-Saxons. Limitons-nous à ces quelques exemples.

Il est compréhensible qu'à la lecture d'articles étrangers, en anglais ou en américain essentiellement, le lecteur français ait quelquefois une sensation pénible de dépaysement. C'est pourquoi la remise en forme alphabétique et numérisée du Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine est une excellente occasion d'intégrer dix mille termes de la *Terminologia Anatomica* à l'instar de ce qui a été fait il y a près de quarante ans dans le cas du « Grand Manuila » avec la PNA. La lexicographie est un perpétuel recommencement que seule l'édition informatique peut permettre. Le travail reste à compléter.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2201-2234

ÉCHINOCOQUES ET ÉCHINOCOCCOSES

Notes préliminaires

— Les Échinocoques (ou tænias échinocoques) sont des Cestodes parasites du genre ***Echinococcus***. Il en existe de nombreuses espèces qui diffèrent notamment par leurs hôtes définitifs, les circonstances de leur transmission (et donc des épidémiologies différentes pour les maladies correspondantes).

— Les parasitoses dues aux échinocoques sont les **Echinococcoses** : les unes larvaires, les autres imaginales (dues aux vers adultes). Les premières s'observent chez les animaux et parfois chez l'Homme, les secondes ne s'observent que chez les animaux carnivores.

— Les larves des échinocoques sont des **hydatides**. Les parasitoses dues aux hydatides sont les **hydatidoses**. Il s'agit donc d'une catégorie particulière de cestodoses larvaires (les autres étant, par exemple, les cysticercoses, les cœnuroses, etc...)

— Chez l'Homme, plusieurs espèces d'échinocoques peuvent être responsables d'hydatidoses, mais deux espèces sont fréquentes :

- ***Echinococcus granulosus*** dont la larve (larve hydatique) constitue, au sein de l'organe parasité, le kyste hydatique, responsable d'une maladie parfois dénommée " échinococcose hydatique ",
- ***Echinococcus multilocularis*** dont la larve provoque l'échinococcose alvéolaire. D'autres espèces, comme *E. vogeli, E. oligarthrus, E. rangeli,* sont plus rares chez l'Homme.

L'Homme constitue généralement (mais pas toujours) un cul-de-sac évolutif pour ces parasites car il est rarement dévoré par un carnivore (sauf dans certaines populations où les cadavres sont souvent abandonnés aux carnivores et aux charognards).

En pratique (mais à tort), l'expression " kyste hydatique " est employée pour désigner la larve hydatique d'*E. granulosus* (alors qu'elle devrait désigner la lésion kystique) et le terme hydatidose est généralement employé pour désigner la seule échinococcose hydatique due au kyste hydatique (alors qu'il devrait désigner le parasitisme par une larve d'échinocoque quelle qu'en soit l'espèce).

Ceci étant précisé, nous pouvons proposer les définitions qui suivent.

cestode n.m.
tapeworm

Classe de vers plats (Plathelminthes), de forme rubanée, segmentés à l'état adulte, dépourvus de tube digestif et munis d'organes de fixation (ventouses et éventuellement crochets, bothridies) au niveau de leur extrémité céphalique (scolex).

À l'état adulte, plusieurs cestodes sont responsables, chez l'Homme, des téniasis (Taenia saginata, T. solium, Hymenolepis nana, Diphyllobothrium latum ...). *D'autres sont parasites de l'Homme à l'état larvaire et responsables notamment d'hydatidoses : kyste hydatique* (Echinococcus granulosus), *échinococcose alvéolaire* (E. multilocularis).

cestodose n.f.
cestodosis

Parasitisme par un Helminthe de la classe des Cestodes.

Suivant le stade évolutif du parasite en cause, on distingue les cestodoses larvaires (ex.: hydatidose, cysticercose) et les cestodoses imaginales, dues à un parasite adulte (ex.: téniasis, bothriocéphalose).
→ téniasis, bothriocéphalose, hydatidose, echinococcose, cysticercose

échinococcose n.f.
echinococcosis

Parasitisme par un ténia du genre *Echinococcus*.
En pratique médicale humaine, ce terme est surtout utilisé pour désigner les parasitoses dues aux larves d'échinocoques (hydatidose, échinococcose alvéolaire).
→ *hydatidose, kyste hydatique, échinococcose alvéolaire*
Étym. gr. *echinos :* hérisson *; kokkos :* grain

échinococcose alvéolaire l.f.
alveolar echinococcosis

Parasitose presque toujours hépatique provoquée par la larve d'un petit ténia, *Echinococcus multilocularis*, parasite de l'intestin de carnivores sauvages (renards en particulier) à l'état adulte et dont les larves se développent normalement chez différents rongeurs sauvages.
Jadis surtout observée en Bavière et au Tyrol (d'où l'ancienne dénomination d'" échinococcose bavaro-tyrolienne "), l'échinococcose alvéolaire est assez peu fréquente en France, où elle existe surtout en Franche-Comté et en Savoie. La contamination humaine résulte de l'ingestion de fruits ou de baies sauvages souillées par les déjections de renards parasités ou de la manipulation de dépouilles de renards (chasseurs, trappeurs). Après une très longue incubation, parfois de plus de vingt ans, le tableau clinique rappelle celui d'un cancer du foie, associant une hépatomégalie dure, volumineuse et un ictère cholostatique. L'évolution se fait vers un envahissement progressif de toute la glande hépatique, entraînant un pronostic très sombre en l'absence de traitement (exérèse, greffe hépatique). Des cas de greffes parasitaires à distance, par essaimage de fragments de membrane proligère, ont été observés, avec des localisations notamment pulmonaires et cérébrales.
→ *Echinococcus multilocularis*

échinococcose polykystique l.f.
polycystic echinococcosis

Cestodose larvaire existant en Amérique du Sud, due à *Echinococcus rangeli* ou à *E. oligarthrus*.
Beaucoup plus rare que le kyste hydatique, cette affection est caractérisée par la présence d'une masse polykystique parfois volumineuse, généralement intrahépatique. Relativement bien tolérée, elle est encore plus chronique que l'échinococcose alvéolaire et elle répond assez bien à un traitement médical par l'albendazole.
→ *Echinococcus oligarthrus, Echinococcus vogeli*

échinococcose secondaire l.f.
secondary echinococcosis

Complication redoutable de l'hydatidose en cas de rupture, spontanée ou lors d'un acte chirurgical, d'une hydatide dans le péritoine.
Les protoscolex et les vésicules filles libérés par cette rupture essaiment dans toute la cavité abdominale et donnent naissance, chacun, à une nouvelle hydatide, multipliant ainsi les risques de complications diverses.

Echinococcus granulosus
Echinococcus granulosus

Ténia échinocoque de très petite taille (de 4 à 7 millimètres), parasite à l'état adulte de l'intestin des Chiens et de divers Canidés et, à l'état larvaire, d'herbivores, notamment du Mouton qui en est l'hôte intermédiaire habituel.
*L'Homme peut se contaminer accidentellement par ingestion d'aliments ou d'eau de boisson souillés par les œufs (embryophores) du ténia qui sont éliminés avec les déjections de chiens parasités. La larve (hydatide) est une vésicule souvent volumineuse remplie de liquide, le plus souvent située dans le foie puis, par ordre de fréquence décroissante, dans les poumons, la rate, etc. Outre le liquide hydatique riche en albumine (qui peut être à l'origine d'un choc anaphylactique en cas de rupture dans le péritoine), l'hydatide contient des vésicules filles et des protoscolex dont la libération peut entraîner une échinococcose secondaire avec développement de nouvelles hydatides. On a jadis identifié quatre sous-espèces, actuellement abandonnées, d'*Echinococcus granulosus : E. granulosus granulosus, E. g. equinus, E. g. borealis et E. g. canadensi*s. Elles se différenciaient par quelques caractères morphologiques et enzymatiques mais, surtout, par des hôtes intermédiaires différents. On distingue actuellement plusieurs souches d'*E. granulosus*, en fonction de l'hôte intermédiaire : souches équine, bovine, ovine ou porcine, souches du Dromadaire, du Chameau, du Buffle et de la Chèvre et, enfin, souches de divers animaux sauvages (Cervidés, Marsupiaux, Ongulés, Lagomorphes).*

→ hydatidose, kyste hydatique

Echinococcus multilocularis
Echinococcus multilocularis

Ténia équinocoque mesurant quelques millimètres, parasite à l'état adulte de l'intestin de Carnivores sauvages (Renard ...) et qui a pour hôtes intermédiaires habituels différents rongeurs sauvages.
La contamination humaine entraîne l'échinococcose alvéolaire avec le développement, généralement dans le foie, plus rarement dans les poumons ou dans d'autres organes, d'une vésicule parasitaire mal limitée et qui, par augmentation progressive de volume, tend à envahir tout l'organe dans lequel elle est située.
→ échinococcose alvéolaire

Echinococcus oligarthrus
Echinococcus oligarthrus

Ténia échinocoque très répandu en Amérique du Sud, dont les hôtes intermédiaires habituels sont différents animaux sauvages (Opossum, Agouti, Paca...) et l'hôte définitif un Félidé (Jaguar, Puma).
L'infestation accidentelle de l'Homme entraîne une échinococcose polykystique.
→ échinococcose polykystique

Echinococcus vogeli
Echinococcus vogeli

Ténia échinocoque existant dans les zones tropicales de l'Amérique du Sud, dont les hôtes intermédiaires habituels sont différents animaux sauvages (Opossum, Agouti, Paca...) et l'hôte définitif un Canidé.
L'infestation accidentelle de l'Homme entraîne une échinococcose polykystique.
Cf. échinococcose polykystique

échinocoque n. m. ou adj.

Ténia du genre *Echinococcus* dont les formes larvaires peuvent accidentellement parasiter l'Homme, notamment celle d'*Echinococcus granulosus,* agent de l'hydatidose (kyste hydatique) et celle d'*E. multilocularis,* agent de l'échinococcose alvéolaire.

hydatide n.f.
hydatid

Forme larvaire d'un ténia échinocoque.
*En pratique, ce terme désigne habituellement la larve d'*Echinococcus granulosus.

→ kyste hydatique, hydatidose

hydatide fille l.f.

Kyste hydatique secondaire résultant de la vacuolisation d'un protoscolex.
Les hydatides filles sont identiques au kyste initial dont la rupture les libère en

provoquant une échinococcose secondaire. Celle-ci peut aussi résulter de la libération de protoscolex dont la vacuolisation se produit alors en dehors du kyste primitif.
→ hydatidose, échinococcose secondaire

hydatidose n.f.
hydatidosis, hydatic cyst disease

Parasitose due à une hydatide, forme larvaire d'un ténia échinocoque. En pratique, ce terme désigne la parasitose, le plus souvent hépatique ou pulmonaire, provoquée par la forme larvaire (kyste hydatique) d'*Echinococcus granulosus*.
Très répandue dans les pays d'élevage de moutons (bassin méditerranéen, Argentine), cette maladie existe également au Canada ou dans d'autres pays nordiques.
*Le Chien est l'hôte habituel d'*E. granulosus *sous sa forme adulte. Ingéré par l'Homme, l'œuf libère l'embryon qui peut franchir la muqueuse intestinale et, par la veine porte, gagner le foie où il se localise dans 60 à 70 % des cas. Il peut également atteindre les poumons, plus rarement d'autres organes. L'embryon donne une larve qui se développe sous la forme d'un kyste à contenu liquidien (kyste hydatique). Par son volume, celui-ci entraîne les signes de la maladie. La nature liquidienne du contenu et les limites du kyste sont précisées par l'échographie et la tomodensitométrie. L'examen sérologique peut parfois confirmer le diagnostic. L'exérèse chirurgicale est nécessaire afin d'éviter les phénomènes compressifs, la surinfection et la rupture.*
*Les localisations cérébrales restent rares, traduites par un syndrome d'hypertension intra-crânienne et des signes de localisation. Parfois sont observées des localisations osseuses (crâniennes, vertébrales...), mammaires ou gynécologiques. Dans les pays nordiques, l'hydatidose, provoquée par une souche particulière d'*E. granulosus *entraîne des lésions essentiellement pulmonaires et d'évolution paradoxalement assez bénigne.*
Etym. gr. *hudôr, hudatos :* eau
→ kyste hydatique, *Echinococcus granulosus,* échinococcose

kyste hydatique l.m.
hydatic cyst,

Stade larvaire d'*Echinococcus granulosus* se développant chez un hôte intermédiaire naturel (Mouton, etc.) ou accidentel (Homme), après ingestion des œufs du parasite.
L'embryon hexacanthe libéré après destruction de la membrane ovulaire passe dans la circulation portale et va s'emboliser dans le foie (plus de 60 % des cas), le poumon ou dans d'autres organes. Il évolue pour donner naissance à une vésicule, l'hydatide, remplie de liquide et pouvant atteindre plusieurs dizaines de centimètres de diamètre. Cette hydatide comporte trois enveloppes : l'adventice, formée des tissus comprimés de l'organe parasité, la cuticule (ou membrane anhiste) et la membrane germinative (ou proligère). À l'intérieur, elle contient des éléments figurés (vésicules proligères, protoscolex, hydatides filles, '' sable hydatique '') et du liquide hydatique.
Syn. hydatide
→ hydatidose, *Echinococcus granulosus*

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2101-2234

VIGILANCE

En supplément des emplois habituels du mot vigilance, particulièrement dans les domaines neurologique et psychologique, ce terme est introduit comme suffixe dans la construction de plusieurs expressions administratives. Sont indiquées ici celles qui ont reçu une définition définitive tandis que celle de plusieurs autres (ex. cosmétovigilance) sont en cours d'élaboration plus précise. Dans la plupart des cas le suffixe vigilance souligne l'importance d'une bonne pratique (ex. pharmacovigilance, hémovigilance), toutefois dans « toxicovigilance » et dans « allergovigilance » apparaît le souci de surveiller l'apparition éventuelle d'effets dangereux.

vigilance n.f.
vigilance, watchfulness

— État de réactivité de l'organisme et capacité adaptative qui en découle.

On admet qu'elle varie depuis le sommeil jusqu'à la veille attentive. Ainsi la vigilance associe deux notions : celle de veille, par opposition au sommeil, et celle de vigueur, en liaison avec une attention très vive.
H. Head (1923)

— En neurophysiologie, fonction qui maintient l'état d'alerte ou d'éveil de l'écorce cérébrale par un mécanisme complexe, formé de plusieurs pièces interconnectées, mais dont un des éléments principaux est le système réticulé activateur ascendant du tronc cérébral.

Celui-ci projette de façon diffuse sur le cortex, directement et par l'intermédiaire du thalamus. Son activité tonique est modulée par de multiples afférences, surtout sensitives et sensorielles, contribuant à la fonction d'éveil. Sa relative hétérogénéité fonctionnelle rend compte d'états dissociés entre l'éveil cortical, évalué sur la conscience et l'électrogenèse, et l'éveil comportemental, apprécié sur certaines formes de la réactivité souscorticale.
G. Magoun et H. Moruzzi (1949)

— En terminologie administrative de la santé, attitude de prudence permettant de réduire les incidents et accidents éventuels.

Plusieurs mots composés utilisent ce mot en suffixe pour désigner des systèmes administratifs centralisés permettant de recenser, évaluer et combattre les accidents et incidents mettant en cause des médicaments (pharmacovigilance, hémovigilance), des dispositifs médicaux (matériovigilance), des moyens de laboratoire biologique (réactoviligance), etc.
Il est utile de souligner le soin poussé des autorités de santé humaine pour surveiller et encadrer strictement la recherche biomédicale et regrouper les informations adressées par les expérimentateurs. La réglementation est rassemblée dans le Code de la santé publique qui bénéficie de fréquentes mises à jour.

Étym. lat. *vigilantia* : déverbal de *vigilere* : veiller (fréquentatif de *vigere* : être fort) → coma vigil, hémovigilance, matériovigilance, pharmacovigilance, réactovigilance, végétatif (état)

vigil adj.
light

Qualifie un coma accompagné de délire, au cours duquel le malade s'agite et parle en dormant et ouvre les yeux au moindre appel.
Etym. lat. *vigil* : éveillé

vigile adj. et n.m.

1) Qualifie une personne chargée de surveiller des locaux.
2) Qualifie le jour précédant une fête religieuse.
Etym. lat**.** *vigil* : attentif, vigilant

allergo-vigilance n. f.

L'allergo-vigilance a pour but de contribuer à la Santé publique pour l'organisation des systèmes de santé appliqués aux maladies allergiques.

Ses missions sont :

— *de caractériser de nouvelles formes cliniques de l'anaphylaxie et des affections allergiques*
— *de caractériser les facteurs favorisant la sévérité des affections allergiques*
— *d'identifier les allergènes responsables et d'en suivre l'évolution de fréquence.*
— *de détecter de nouveaux allergènes et de nouveaux risques.*

biovigilance n.f.
biomonitoring

Système national d'alerte particulièrement complexe, comprenant le système national d'hémovigilance, la Commission nationale de biovigilance, l'Agence de la biomédecine, l'Établissement français du sang pour ses activités concernant les produits mentionnés à l'article R. 1211-29, les établissements de santé, les établissements de transfusion sanguine ainsi que toute autre structure publique ou privée exerçant les activités de prélèvement ou de collecte des produits mentionnés à l'article R. 1211-29.
Sont également concernés, dans de strictes conditions, les établissements et les syndicats interhospitaliers ainsi que les groupements de coopération sanitaire autorisés à assurer les missions de ces établissements (sous des conditions fixées), tout professionnel de santé, tout professionnel intervenant à divers stades de fabrication, d'administration et de cession d'éléments provenant du corps humain.

hémovigilance
blood monitoring

Système d'alerte à l'attention des professionnels de santé concernant le don et l'utilisation des éléments du sang humain (Code de la santé publique art. R1221-22, modifié par le décret nº 2006-99 art. 3 JORF 3 fév.2006).
Le système national d'hémovigilance comprend : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la Commission nationale d'hémovigilance, les coordinateurs régionaux d'hémovigilance mentionnés à l'article R. 1221-32, l'Établissement français des syndicats interhospitaliers, les groupements de coopération sanitaire autorisés à assurer les missions de ces établissements et le Centre de transfusion sanguine des armées, l'Institut de veille sanitaire, les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et groupements de coopération sanitaire autorisés en vertu des articles L. 6132-2 et L. 6133-1 à assurer les missions d'un établissement de santé et les hôpitaux des armées, ainsi que tout professionnel de santé.

matériovigilance n.f.
device vigilance

Système de surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux (Décret 96/32 du 15-1-96 concernant les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. Code de la santé publique art. R5212-1).
Elle est organisée à partir d'une Commission de matériovigilance au Ministère de la santé qui comprend 8 sous-commissions techniques. A l'échelon des utilisateurs cette commission est représentée par un correspondant local (un par établissement de santé) auquel les utilisateurs doivent signaler les incidents et même les risques d'incidents. De lourdes sanctions pénales peuvent frapper l'abstention de déclaration (Loi du 18-1 — 1994).
→ mise en service, sécurité et performance (exigences)

pharmacovigilance n.f.
adverse effect drug monitoring

Système collectif de surveillance dans une population ayant pour objectif d'obtenir, colliger et vérifier les liens de causalité probables entre des médicaments et leurs effets inattendus, indésirables ou non, après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les structures assurant cette surveillance (Code de la santé publique *art. R. 5121-150 et suivants*).
Son rôle est d'attirer l'attention de ceux qui fabriquent, prescrivent, délivrent et utilisent les médicaments sur les problèmes posés par leurs effets indésirables, afin d'identifier ces derniers au plus vite, d'en expliquer les mécanismes et de les prévenir ultérieurement. La pharmacovigilance a également pour objectif de mettre en évidence de nouveaux effets thérapeutiques.
En France, l'organisation de la pharmacovigilance est définie par le décret du 24 mai 1984, qui stipule que « Tout médecin ... ayant constaté un effet inattendu ou toxique

susceptible d'être dû à un médicament qu'il a prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance ».
La pharmacovigilance comporte une Commission nationale et 26 Centres régionaux chargés de recueillir les déclarations faites par les médecins. Ils ont un rôle d'analyse, d'enquête, d'information et de conseil. La Commission nationale peut proposer une modification de l'information sur un médicament, une modification de son conditionnement, une restriction de ses indications ou le retrait du marché.
La pharmacovigilance s'intègre dans les autres structures de surveillance sanitaire comme la matériovigilance et l'hémovigilance.
→ hémovigilance, hématovigilance, signalement, notification, indésirable

réactovigilance n.f.
medical device monitoring

Système d'alerte à l'attention des professionnels de santé utilisateurs de dispositifs médicaux, de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et autres produits et objets réglementés dans l'intérêt de la santé publique (article R5222-12 modifié par le Décret nº 2006, art. JORF 16 mai 2006).
Ce système national concerne les professionnels de santé qui exercent dans l'un des établissements mentionnés par l'article R. 5222-3 ou dans un établissement de transfusion sanguine. Ils signalent sans délai au correspondant local de réactovigilance les incidents ou risques d'incidents mettant en cause un dispositif médical de diagnostic in vitro dont ils ont connaissance. En cas d'urgence, le professionnel de santé transmet le signalement directement au directeur central de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
→ signalement

toxicovigilance n. f.
toxical monitoring

Cette expression possède un sens moins univoque, correspondant en particulier à la surveillance du bon usage, à la bonne conduite des traitements (pharmacovigilance) mais aussi à la surveillance de leurs effets toxiques éventuels.

RECHERCHE BIOMÉDICALE

Elle est dirigée par un promoteur à qui doivent être communiqués sans délais toutes les informations relatives au déroulement de l'expérimentation et les éventuels évènements et effets indésirables, informations qui doivent être aussitôt transmises à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Cette recherche est réglementée par des dispositions du Code de la santé publique (article R1123-39, créé par le décret nº 2006-77 du 26 avril 2006 — art. 2 JORF 27 avril 2006). Y sont clairement différenciés les divers évènements et effets indésirables qui pourraient survenir malencontreusement.

— **événement indésirable**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

— **effet indésirable d'une recherche** ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1.
Ce peut être tout événement indésirable dû à la recherche.

— **effet indésirable d'un médicament expérimental**

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

Cette définition est également applicable aux préparations de thérapie cellulaire définies à l'article L. 1243-1.

— **effet indésirable d'un dispositif médical ou d'un dispositif médical de diagnostic** *in vitro*.
Toute réaction nocive et non désirée liée à la mise en jeu d'un dispositif médical ou tout incident qui aurait pu entraîner cette réaction si une action appropriée n'avait pas été effectuée dans des conditions précisées.

— **effet indésirable d'un produit cosmétique ou d'un produit de tatouage**

Toute réaction nocive et non désirée se produisant avec le produit cosmétique testé ou le produit de tatouage utilisé.

— **évènement ou effet indésirable grave**

Tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants et durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale et, s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

— **effet indésirable inattendu**

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concordent pas avec les informations figurant dans les dossiers mentionnés aux articles R. 1123-20 et 1123-30, compte tenu des caractéristiques précisées dans le Code de la santé publique.

— **comité de protection des personnes**

Il est concerné conformément aux délais définis aux articles R. 1123-46 à R. 1123-51.

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2201-2234

ÉPUISEMENT PROFESSIONNEL

épuisement professionnel n.m.
burn-out syndrome

Sentiment de fatigue intense, de perte de contrôle et d'incapacité à aboutir à des résultats concrets au travail (OMS, 2006).
Le « burnout *» est le produit d'efforts disproportionnés (en temps, en émotion et en engagement), accompagnés d'une faible satisfaction professionnelle et de conditions de* stress *en milieu de travail. Dans les années 1970, on réservait l'expression aux personnes engagées, de façon particulièrement émotive, dans une relation d'aide, tels les infirmières, les médecins, les travailleurs sociaux et les enseignants. Des études françaises récentes (2007) menées dans les milieux de réanimation ont montré qu'au moins la moitié des médecins et un tiers des infirmières étaient atteints. La première cause chez les médecins est l'excès de gardes de nuit et l'insuffisance de repos. Chez les infirmières, les défauts d'organisation et les décisions de fin de vie jouent un rôle déterminant. Cependant, dans les deux groupes, le facteur le plus souvent impliqué est l'existence de conflits au sein de l'équipe.*
Maintenant, on sait que tous les travailleurs, de l'ouvrier au chef d'entreprise, peuvent être exposés à cet épisode d'épuisement professionnel. Dans pareil cas, la victime peut alors manifester une anxiété profonde, souffrir de troubles alimentaires, s'adonner à une toxicomanie et, à l'extrême, présenter un état dépressif à l'origine de pensées suicidaires.

SOMMAIRE

Maladies rares, virus orphelins et médicaments demandés
Pierre Godeau et Pierre Delaveau 2201

L'évolution du concept de maladie à la lumière des développements scientifiques
Conférence de M^me^ Ségolène Aymé (Directeur de l'unité Inserm SC 11, Orphanet). Notes prises par Pierre Delaveau et Claude-Pierre Giudicelli 2205

Notes sur la taxinomie, la systématique et la nomenclature des êtres vivants
François Rodhain 2209

Terminologie anatomique, ***terminologia anatomica***
Jacques Hureau 2220

Échinocoques et échinococcoses
François Rodhain 2223

Vigilance
Pierre Delaveau, Claude-Pierre Giudicelli, Denise-Anne Moneret-Vautrin 2228

Recherche biomédicale
Pierre Delaveau, Claude-Pierre Giudicelli..... 2231

Épuisement professionnel
Jean-Roger Le Gall 2233

REMERCIEMENTS AUX EXPERTS

Remerciements aux experts

Jacques-Louis Binet, Directeur de la publication et Jean Cambier, Rédacteur en chef remercient les experts qui ont contribué à la sélection des travaux publiés durant l'année 2009 dans le Bulletin de l'Académie nationale de médecine.

Jean-François Allilaire, Isabelle Arnulf, Michel Aubier, Raymond Ardaillou, André Aurengo, Jean-François Bach, Arnaud Basdevant, Annie Barois, Pierre Bégué, Jacques-Louis Binet, Philippe Bouchard, Gilles Bouvenot, Alexis Brice, Maurice-Antoine Bruhat, Emmanuel-Alain Cabanis, Jacques Caen, Maurice Cara†, Yves Chapuis, Jean-Claude Chaussain, Dominique Chauvaud, Claude-Henri Chouard, Jean-François Cordier, Pierre Corvol, Daniel Couturier, Georges-Alfred Cremer, Gilles Crépin, Sylvain Dally, Georges David, Pierre Delaveau, Luc Douay, Jean Dubousset, Christian Dubreuil, Jean-Louis Dufier, Jean-Noël Fiessinger, Etienne Fournier, Iradj Gandjbakhch, Bertrand Godeau, Pierre Godeau, Yves Grosgogeat, Henry Hamard, Jean-Jacques Hauw, Roger Henrion, Claude Jaffiol, Pierre Joly, Pierre Jouannet, Véronique Leblond, Bernard Lechevalier, Pierre Lefebvre†, Jean-Yves Le Gall, Jean-Roger Le Gall, François Legent, Jean-Marc Léger, Bruno Leheup, Guy Leverger, Léon Le Minor, Yves Logeais, Daniel Loisance, Jean-Louis Mandel, Aline Marcelli, Jean-François Mattei, Charles-Joël Menkès, François-Bernard Michel, Gérard Milhaud, Claude Molina, Denise-Anne Moneret-Vautrin, René Mornex, Marie-Christine Mouren, Christian Nezelof, Roger Nordmann, Jean-Pierre Olié, André-Laurent Parodi, Pierre Pene, Jacques Philippon, Pierre-François Plouin, Alain Rerat, Michel Rey, Jacques Rochemaure, Jacques Rouëssé, Bernard Salle, Nadir Saoudi, Jean Sassard, Gérard Schaison, Georges Serratrice, Patrice Tran Ba Huy, Maurice Tubiana, André Vacheron, Jean-Michel Vallat, Alain-Jacques Valleron, Richard Villet, Francis Wattel.

Nos remerciements vont aussi à David Young *et* Raymond Ardaillou *qui ont assuré la relecture des textes en langue anglaise*

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2237-2245

INDEX AUTEURS

A

ADOLPHE Monique, 1803-1804
AGUERRE-GIRR Maryse, 1029-1042
ALLASIA Claude, 2045-2061
AMBROISE-THOMAS Pierre, 405-413
ANDRAC Lucile, 2045-2061
ANDREMONT Antoine, 1821-1833
ANDRIEU Nadine, 2063-2085
ANGOT Jean-Luc, 1861-1870
ANIBA Khalid, 1573-1588
ANNESI-MAESANO Isabella, 1317-1329
ANRACT Philippe, 107-126
ANXIONNAT René, 873-881
AQQAD Adil, 1573-1588
ARDAILLOU Raymond, 365-404, 729-738, 1773-1782, 2093-2119, 2147-2154
ARNE Jean-Louis, 179-194
ARNOUX Valérie, 1981-1992
ARON Émile, 2137-2144
ASSELAIN Bernard, 2063-2085
ASSOUN Bernard, 895-907
AUBIER Michel, 1303-1315
AUCLERC Marie-Françoise, 1509-1517
AURENGO André, 2127-2130
AYOUBI Fida, 537-544

B

BARBOZA Philippe, 1847-1860
BARTHÉLÉMY Catherine, 271-285
BARUCHEL André, 1495-1500, 1509-1517
BASDEVANT Arnaud, 1259-1269
BATTIN Jacques, 643, 817-826, 1281-1288, 1693-1696, 1925-1936
BAUDOT Pierre, 851-862
BAUDUCEAU Bernard, 1289-1301
BAZEX Jacques, 1195-1196, 1675-1677

BECKERS Albert, 1557-1571
BEGHIN Delphine, 1043-1057
BENSMAN Albert, 1727-1734
BERGOIGNAN-ESPER Claudine, 583-618
BERNDT Sarah, 1059-1066
BINET Jacques-Louis, 2131-2135
BITAR Dounia, 1847-1860
BODDAERT Nathalie, 287-298
BOFFA Jean-Jacques, 1993-2004
BOISSEZON Xavier de, 1165-1180
BOMBELLI Francesco, 1099-1111
BORDIER Lyse, 1289-1301
BOUNHOURE Jean-Paul, 895-907
BOURGERON Thomas, 299-305
BOUVENOT Gilles, 649-662
BOUVENOT Julien, 649-662
BOYER Pierre, 1113-1125
BRACARD Serge, 873-881
BRUHAT Maurice-Antoine, 643-644
BRUNELLE Francis, 287-298
BRUGÈRE-PICOUX Jeanne, 1805-1819
BUECHER Bruno, 2063-2085

C

CABANIS Emmanuel Alain, 837-847, 2121-2126
CAEN Jacques, 533
CAILLAUD Denis, 1317-1329
CALVAS Patrick, 45-59
CAMOUS Laurence, 2131-2135
CANLORBE Pierre, 640
CANTAGREL Gilles, 989-995
CAPEK Isabelle, 1847-1860
CAPRON Monique, 339-349
CARLES Dominique, 675-690
CARLI Pierre, 971-979
CARPENTIER Alain, 1747-1756
CHANSON Philippe, 1543-1556
CHANTRAINE Frédéric, 1059-1066
CHAPUIS Yves, 751-764, 793-794
CHARPENTIER Bernard, 317-325, 1663-1666
CHARPIN Denis, 1317-1329

CHASSANDE Bénédicte, 1099-1111
CHASTEL Claude, 485-493
CHATZIANTONIOU Christos, 1993-2004
CHAUVEL Patrick, 869-871
CHAVANE Frédéric, 851-862
CHE Didier, 1847-1860
CHOMEL Bruno, 1805-1819
CHOQUET Sylvain, 1089-1097
CHOUARD Claude-Henri, 827-835, 2121-2126
CHOUTET Patrick, 1821-1833
CIANGURA Cécile, 1259-1269
CIVATTE Jean, 1195-1196
CLAUDE Nancy, 1767-1772
COKKINOS V. Denis, 327-338
CORDIER Jean-François, 1911-1919
COSTENTIN Jean, 1489-1493
COSTAGLIOLA Dominique, 127-138
COULOMBEL Laure, 535-536
COUTURIER Daniel, 789-791
COUVREUR Patrick, 663-674
CREMADES Serge, 1289-130
CRÉPIN Gilles, 641-643
CUPA Michel, 1619-1631

D

DALY Adrian F., 1557-1571
DANDREY Patrick, 2169-2180
DAVID Georges, 619-627
DAVOUS Dominique, 1529-1541
DEBRE Patrice, 127-138
DECAUX Olivier, 1069-1087
DEHAENE Stanislas, 883-889
DEHAENE-LAMBERTZ Ghislaine, 883-889
DELAVEAU Pierre, 643, 2201-2234
DELMAU Catherine, 537-544
DELORME Richard, 299-305
DELPECH Marc, 1873-1884
DEMOLY Pascal, 1127-1145
DIGHIERO Guillaume, 1361-1368
DJEMLI Amine, 2045-2061
DOAZAN Jean-Philippe, 895-907

DOUTRELLOT Pierre-Louis, 709-712
DREUX Claude, 481-483, 789-791
DUBOUSSET Jean, 644, 1211-1221, 1941-1943
DUFOUR Bertrand, 691-708
DUPUY Olivier, 1289-1301
DUSSAULE Jean-Claude, 1993-2004

E

EL COSTA Hicham, 1029-1042
ELEFANT Élisabeth, 1043-1057
EMMERICH Joseph, 549-558
EVAIN-BRION Danièle, 1017-1027

F

FABRE Isabelle, 1783-1791
FASOLA Sylvie, 1501-1507
FIESSINGER Jean-Noël, 571-572, 1369-1370
FOIDART Jean-Michel, 1059-1066
FONDARD Olivier, 895-907
FORESTIER Romain, 1343-1358
FORETTE Françoise, 455-471
FOUBERT Luc, 1573-1588
FOURNIER Thierry, 1017-1027
FRANÇON Alain, 1345-1358
FREGNAC Yves, 851-862
FUNALOT Benoît, 151-161

G

GAILLARD Stephan, 1573-1588
GALIBERT Francis, 1757-1766
GALINIER Michel, 895-907
GALLAND Françoise, 1543-1556
GANDJBAKHCH Iradj, 981-987
GANTET Pierre, 139-151
GARCIA Stéphane, 2045-2061
GAUTHIER-VILLARS Marion, 2063-2085
GENTILINI Marc, 199-207
GERVOISE-BOYER Marie, 1113-1125

GIRARD Nadine, 869-871
GIUDICELLI Claude-Pierre, 2205-2208, 2228-2232
GIUSIANO Sophie, 2045-2061
GLUCKMAN Éliane, 537-544
GOASGUEN Jean, 1069-1087
GODEAU Bertrand, 713-721
GODEAU Pierre, 2201-2205
GOEPEL Roland, 837-847
GOLSE Bernard, 307-313
GROSBOIS Bernard, 1069-1087
GUENET Lucienne, 1069-1087
GUERROT Dominique, 1993-2004
GUIBOURDENCHE Jean, 1017-1027

H

HAAS Charles, 947-963, 1203-1204
HABAS Christophe, 837-847
HAMON Michel, 1757-1766
HAN Zang Chao, 545-547
HANTRAYE Philippe, 863-867
HAU Michel, 1679-1692
HAUW Jean-Jacques, 729-738
HENRION Roger, 583-618
HERMANGE Marie-Thérèse, 635-639
HERTIG Alexandre, 2005-2015
HOROVITZ Jacques, 675-690
HOSPITAL Marie Anne, 1089-1097
HOUDAYER Claude, 2063-2085
HUBY Anne-Cécile, 1993-2004
HUREAU Jacques, 1921-1924, 2209-2219

I

IBA-ZIZEN Marie-Thérèse, 837-847
ISTOC Adrian, 837-847

J

JAFFIOL Claude, 1645-1661
JAFFRAIN-REA Marie-Lise, 1557-1571

JEAMBRUN Pascale, 777-780
JEGO Patrick, 1069-1087
JOUANNET Pierre, 573-582, 616-618
JULIAN Anne, 139-151

K

KAPANDJI Adalbert, 709-712
KARILA Laurent, 947-963
KOPFERSCHMITT Christine, 1317-1329

L

LACHAPELLE François, 1793-1802
LACOMBE Didier, 931-945
LAIREZ Olivier, 895-907
LANDMAN-PARKER Judith, 1501-1507
LAPOSTOLLE Annabelle, 1601-1617
LARCAN Alain, 2087-2092
LARGHERO Jérôme, 537-544
LASFARGUES Géraud, 209-219, 1209-1210, 2155-2167, 2189-2190
LATARCHE Clothilde, 351-363
LAVAUD François, 1317-1329
LAVAUT Marie-Noëlle, 2045-2061
LE BIHAN Denis, 891-894
LEBLANC Thierry, 1509-1517
LEBLOND Véronique, 1089-1097
LE BOUTEILLER Philippe, 1029-1042
LEBOYER Marion, 299-305
LE COZ Pierre, 499-510
LE COZ Pierre, 1113-1125
LE GALL Jean-Roger, 640-641, 2233
LE GALL Jean-Yves, 365-404, 2093-2119
LEGER Jean-Marc, 1099-1111
LEGENT François, 1885-1895
LEGRAND Fanny, 339-349
LEGRAND Roger, 127-138
LELORD Gilbert, 315-316
LEPELLETIER Didier, 1821-1833
LEVERGER Guy, 1495-1500, 1501-1507, 1509-1517, 1519-1528
LEVY Émile, 1271-1279
LEVI Yves, 1331-1344

LIQUIER Alain, 675-690
LOISANCE Daniel, 447-454
LONLAY Pascale de, 19-43
LORQUET Sophie, 1059-1066
LOWENSTEIN William, 947-963

M

MAGDELAINE Corinne, 151-161
MAMBRINI Simone, 909-929
MANGIN Jean-François, 869-871
MANGIONE Raphaëlle, 675-690
MANTZ Jean-Marie, 644-645, 1719-1726
MARCO Isabelle, 895-907
MARRE Olivier, 851-862
MASSABUAU Pierre, 895-907
MASSE Roland, 1387-1415
MATHIEU Michèle, 709-712
MATTEI Jean-François, 629-633
MAYAUDON Hervé, 1289-1301
MENASCHÉ Philippe, 559-569
MENKÈS Charles-Joël, 639-640, 1941-1943
MERLE Michel, 63-79
MICHEL François-Bernard, 1127-1145
MILHAUD Alain, 709-712
MOLINA Claude, 765-768
MONERET-VAUTRIN Denise-Anne, 351-363, 2087-2092, 2228-2231
MONIER Cyril, 851-862
MORNEX René, 447-454, 781-784, 1481-1487
MOUTOU François, 1835-1846
MUNAUT Carine, 1059-1066
MUNNICH Arnold, 19-43
MUSSET Lucile, 1099-1111

N

NEIL Jean, 1099-1111
NEUZIL Eugène, 1425-1433
NEZELOF Christian, 1015-1016
NGUYEN Thien Huong, 837-847
NOËL Agnès, 1059-1066
NORDMANN Roger, 1181-1184

O

ORTH GÉRARD, 1967-1968
OUVRIER Robert, 151-161

P

PAGÈS Perle, 1501-1507
PALOMBO Domenico, 909-929
PANANCEAU Marc, 851-862
PANTOS Constantinos, 327-338
PARODI André-Laurent, 1737-1746, 1803-1804
PAUW Antoine de, 2063-2085
PAYOUX Pierre, 139-151
PECRESSE Valérie, 2181-2188
PELLERIN Denys, 645-647
PELLUARD Fanny, 675-690
PENARD-MORAND Céline, 1317-1329
PÈNE Pierre, 415-429, 1387-1415
PEQUEUX Christel, 1059-1066
PETIT Arnaud, 1501-1507
PETIT Philippe, 1059-1066
PICARD Luc, 873-881
PILET Charles, 965-970, 1671-1674, 1735-1736
PIUSSAN Charles, 709-712
POILLEUX Jacques, 61
POIROT Catherine, 1113-1125
PUISIEUX Alain, 2017-2034

Q

QUENEAU Patrice, 447-454, 739-749, 769-776, 777-780, 1165-1180, 1425-1433, 1921-1924

R

RAFAT Cédric, 2005-2015
RAHERISON Chantal, 1317-1329
REGIS Jean, 869-871
RERAT Alain, 1205-1208, 1441-1449

REY Michel, 1871-1872
RIVIERE Daniel, 1633-1644
RIVIERE Denis, 869-871
ROCHEFORDIERE Anne de la, 2063-2085
ROBEL Laurence, 307-313
RODHAIN François, 1835-1846, 2209-2219, 2223-2227
RONDEAU Éric, 2005-2015
ROQUES Christian-François, 769-776, 1165-1180
ROUËSSÉ Jacques, 1185-1194
ROUZAUD Pierre, 139-151
RÖTIG Agnès, 19-43
ROZET Jean-Michel, 163-178
RUAN Changgeng, 723-727
RUSTIN Pierre, 19-43

S

SADOC Gérard, 851-862
SALLE Bernard, 431-446, 641
SARAGAGLIA Dominique, 91-105
SASSARD Jean, 1757-1766
SAURA Robert, 675-690
SAVAGNER Pierre, 1981-1992
SCHAAPS Jean-Pierre, 1059-1066
SCHAISON Gérard, 1495-1500, 1509-1517
SECQ Véronique, 2045-2061
SEDEL Laurent, 81-89
SIMON Jacques, 139-151
SIMONNEAU Gérald, 1897-1909
SOUILAMAS Redha, 1589-1599
SPIRA Alfred, 1601-1617
STIEVENART Jean-Louis, 837-847
STOPPA-LYONNET Dominique, 2063-2085
STURTZ Franck, 151-161
SUREAU Claude, 473-479, 633-635, 1067-1068
SUREAU François, 221-228
SWYNGHEDAUW Bernard, 1147-1164

T

TABIASCO Julie, 1029-1042
TABONE Marie-Dominique, 1519-1528
TAMURA Manabu, 869-871
TARANGER-CHARPIN Colette, 2045-2061

TARANTOLA Arnaud, 1847-1860
TAVITIAN Bertrand, 849-850
THIERY Jean-Paul, 1969-1979
THIS Pascale, 2063-2085
TILLEMENT Jean-Paul, 739-749, 1451-1452
TIOLLAIS Pierre, 511-513
TOMA Andréa, 1089-1097
TOUITOU Yvan, 415-429
TOUNIAN Patrick, 1243-1257
TOURAME Pierre, 1113-1125
TRÈVES Richard, 1417-1424
TSATSARIS Vassili, 1017-1027
TUBIANA Maurice, 1371-1385

U

UZAN Georges, 537-544

V

VACHERON André, 9-18.
VALLAT Jean-Michel, 151-161
VANNEAUX Valérie, 537-544
VIALA Karine, 1099-1111
VIEILLARD Vincent, 127-138.

W

VASMANT Daniel, 2035-2044
WOIMANT France, 1369-1370

X

XU-DUBOIS Yin-chun, 2005-2015

Y

YOSHIDA Masaki, 837-847

Z

ZILBOVICIUS Monica, 287-298

INDEX KEY-WORDS

A

Academies and institutes, 1361
Access to information, 473
Acidosis, lactic, 19
Actins, 1727
Acute lymphoblastic leukemia, 1501
Adenosine triphosphatases, 19
Adipose tissue, 1259
Adolescent, 1509
Adrenergic bêta-antagonists, 351
Adverse drug reaction reporting systems, 1921
Advertisements, 1371
Aedes, 485
Aerosols, 1387
Aerospace medicine, 1619
Age factors, 455
Aged, 365
Aging, 317, 365, 2017
Aircraft, 1619
Air pollutants, 1387
Air pollution, 1317
Air pollution, indoor, 1387
Allergens, 1127, 2087
Allergy and immunology, 339
Amylose, 1089
Anaphylaxis, 351, 2087
Anemia, hemolytic, autoimmune, 713
Angiogenesis inhibitors, 1059
Angiotensin-converting enzyme inhibitors, 351
Angiotensin II, 1993
Animal diseases, 1861
Animal experimentation, 1747, 1757, 1773, 1783
Animal experimentation/ethics, 1737, 1803
Animal experimentation/legislation and jurisprudence, 1767

Animal rights, 1793
Animals, 1805
Animals, laboratory, 1737, 1767, 1793, 1803
Animal use alternatives, 1783
Antibodies monoclonal, 723
Anti-inflammatory agents, non steroidal, 351
Antineoplastic agents, 663
Antiviral agents, 663
Aortic aneurysm, thoracic, 909
Apesanteur, 1633
Apoptosis, 2017
Arthritis, rheumatoid, 63
Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein [substance name], 1557
Aspirin, 351
Asthma, 1127, 1303, 1317
Athletic injuries, 415
Autistic disorder, 287, 299, 307
Autistic disorder/diagnosis, 271
Autoimmune diseases, 1147, 1873
Autoimmune diseases of the nervous system, 1099
Automatic data processing, 473

B

Balneology, 1345
Balneotherapy, 1165
Bardet-Biedl syndrome, 1281
Biocompatible materials, 81
Bioethics, 583, 751
Biological products/supply and distribution, 729
Biomedical enhancement, 649
Biomedical research, 1361, 2035
Biomedical research/legislation and jurisprudence, 729
Biopsy, 151, 675
Blindness, 163
Bloc opératoire, 981
Blood platelets, 723
Bone neoplasms/surgery, 107
Brain, 837, 849, 863, 873, 891
Brain mapping, 869
Breast feeding, 431
Breast neoplasms, 2045, 2063

Bronchial diseases, 1303
Bronchial hyperreactivity, 1317

C

Carcinoma, 1969
Cardiology, 327
Cardiomyopathies, 895, 1519
Cardiovascular diseases, 1271, 1289, 1387
Cardiovascular system, 1633
Catheter ablation, 691
Cell cycle, 1543
Cell growth process, 1543
Cell physiology, 365
Central nervous system, 837, 849, 863, 873, 883, 891
Central nervous system vascular, malformations, 873
Cerebral arterial diseases, 549
Cerebral cortex, 869
Charcot-Marie-Tooth disease, 151
Chest pain, 909
Chikungunya virus, 485
Child, 1495, 1509, 1519, 1529
Children, 1501
Chorionic villi, 675
Chromosome deletion, 1281
Classification, 1543, 1897
Clinical medicine, 545
Cloning, molecular, 1873
Cocaine, 947
Cognition, 307
Commerce, 1805, 1821
Communicable diseases, 1835
Communicable diseases, emerging, 1821, 1871
Computer simulation, 1747
Confidentiality, 473
Congenital abnormalities, 931
Congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities, 2093
Consummary behavior, 649
Corneal transplantation, 179
Crack cocaine, 947
Cross infection, 2121
Cytokines, 1029
Cytoskeleton, 1727
Cytotoxicity, 1029

D

Deafness, 473
Dengue, 485
Diabetes mellitus, 1147
Diabetes mellitus, type 2, 1271, 1645
Diagnostic imaging, 837, 849, 851, 873, 891
Differentiation, 1501
Disability evaluation, 1601
Disabled persons 709
Disease outbreaks, 485
Disease transmission, 663
Disease transmission, infectious, 1871
Disease vectors, 1871
Disinfection, 2121
Dna, mitochondrial, 19
Donor selection, 1589
Doping in sports, 415
Drug carriers, 1043
Drug information services, 1921
Drug resistance, multiple, bacterial, 1821
Drug therapy, 1509

E

Echinococcose/épidémiologie, 793
Echinococcose/prévention et contrôle, 793
Ecotoxicology, 1387
Education and training, 415
Education, continuing, 739
Education, medical, undergraduate, 405
Electric countershock, 971
Electroencephalography, 883
Electromagnetic fields, 891
Electrophysiology; 851
Embolization, therapeutic, 873
Embryology, 45
Embryonic development, 1967
Embryonic development/genetics, 931
Embryonic stem cells, 535
Emergency treatment, 2087
Emigration and immigration, 1821
Encephalopathy, bovine spongiform, 1805
Endocrinology, 1519

Endoscopy, 2121
Endothelial cells, 537, 1993
Engraving and engravings, 1925
Environment, 1317
Environmental monitoring, 1847, 1871
Environmental pollution, 1387
Eosinophils, 339
Epithelium, 1969, 1981
Epidemiology, 485, 1835
Epigenesis, genetic, 1271
Epilepsy, 869
Epinephrine, 2087
Ergotism, 1925
Europe, 1835
Evolution, 1147
Eye/anatomy and histology, 45

F

Failure to thrive, 1281
Familial mediterranean fever, 1873
Fetal blood, 537
Fetal development, 1271
Fertility, 1113
Fertilization in vitro, 573, 583
Fibroblasts, 2005
Fibrosis, 1967, 2005
Fibrous dysplasia, polyostotic, 1281
Financing, organized, 2035
Food habits, 1243, 1259
Frail elderly, 455
Freezing, 1113

G

Gastrulation, 1969
Gemcitabine, 663
Genes, BRCA1, 2063
Genes, BRCA2, 2063
Genes TP53, 2063
Genetic diseases, inborn, 1873
Genetic screening, 1873

Genetic screening/legislation and jurisprudence, 2093
Genetics, 45, 1243, 1773
Genome human, 2063
Government regulation, 1783, 1793
Greece, 485
Guideline, 1345

H

Hand/surgery, 63
Hands deformities, congenital, 709
Health, 1317, 1619
Health occupations, 1371
Health resorts, 1165, 1345
Health services needs and demand, 405
Heart arrest, 971
Heart failure, 559
Heart massage, 971
Hematology, 1089
Hemorrhage, 1885
Hip/surgery, 81
Hip/prosthesis, 81
Histology, 675
History, France XVIII^{e}, 2131
History of medecine, 1925
HIV, 127
HLA antigens, 1029
Hospital distribution systems, 1921
Hygien, 2121
Hypersensitivity, 1147, 1303, 1317
Hypertension pulmonary, 1897, 1911

I

Immunoglobulin light chains, 1069
Immunoglobulins, 1089
Immunohistochemistry, 2045
Immunologic deficiency syndromes, 127
Immunolgic factors, 1099
Immunotherapy, 1127
Incidence, 1601
Infant formula, 431

Infant newborn, 431
Infant nutrition physiology, 431
Infection, 1147, 1835
Infection control practitionners, 1871
Infertility, 573
Influenza A virus, H5N1 subtype, 1805
Insemination, artifical, 619
Insurance, health, reimbursement, 649
Interleukine-10, 1147
International classification of diseases, 1861
Intestines, 1271
Ischemia, 549
Ischemic preconditioning, 327
Italy, 485

K

Keratinocytes, 1981
Kidney neoplasms, 691
Kidney transplantation, 317, 2005
Killer cells natural, 127, 1029
Knee prosthesis, 91

L

Leukemia, 1509, 1519, 1529
Leukemia/therapeutics, 1495
Leukemognesis, 1501
Lipids, 1271
Lipoproteins, 1271
Liver, 1271
Living donors, 317, 751
Longevity, 365, 455
Lung transplantation, 1589
Lupus erythematosus, systemic, 1911

M

Magnetic resonance imaging, 299, 307, 837, 849, 863, 869
Maternal-fetal exchange, 1015

Medical record linkage, 473
Medically underserved area, 405
Medication errors, 1921
Medication systems, 1921
Medicine, 2131
Membranes, 339
Mesenchymal stem cells, 545
Mesenchymoma, 1993
Mesoderm, 1969, 1981
Metabolic syndrome X, 1289
Metastasis, 1969
Metic resonance imaging, 287
MFN2 protein, 151
Mineral waters/therapy use, 1165
Mitochondria, 151
Mitochondrial diseases, 19
Models, economic, 2035
Molecular biology, 163
Morphogenesis, 869
Mortality, 1601
Multiple endocrine neoplasia type 1, 1557
Multiple myeloma, 1069
Multipotente stem cells, 535
Musculoskeletal system, 1211, 1633
Muscle hypotonia, 1281
Mutation, 45
Myocardial infarction, 559
Myofibromatosis, 1993

N

Nanoparticles, 663, 1387
Nanomedicine, 663
Neonatal screening, 473
Neoplasms, 339, 1387, 1529, 1967, 1969, 2017
Neoplasm metastasis, 2017
Neoplasms/surgery, 691
Nephrectomy, 691
Nephritis, interstitial, 2005
Nephrotic syndrome, 1727
Neuroanatomy, 837, 891
Neurology, 837, 849, 873, 891

Neurophysiology, 271
Neurosciences, 873
Neurosurgery, 837, 849, 873, 891
Nicotine/blood, 1371
Nucleosides, 663
Nutritional requirements, 431

O

Obesity, 1147, 1259, 1271, 1289
Obesity/genetics, 1281
Obesity/prevention and control, 1243
Oncogenes, 1543
Oocytes, 1113
Operating rooms, 981
Organogenesis, 1969
Ovarian neoplasms, 2063
Oxygen, 1017
Ozone, 1387

P

Paraproteinemias, 1069, 1089, 1099
Parasitology, 339
Particulate matter, 1303
Patient care management, 2087
Pediatrics, 1529
Perception, 851
Peripheral nervous system diseases, 1089, 1099
Peripheral vascular diseases, 549
Pharmaceutical preparations, 1043
Pharmacology, 365, 739, 1757
Pharmacopœias, 1925
Physical, 415
Pituitary neoplasms, 1543, 1573
Pituitary neoplasms/genetics, 1557
Placenta, 1017, 1029, 1043, 1059
Placental circulation, 1015
Pluripotent stem cells, 535
Podocytes, 1993
POEM syndrome, 1089
Population surveillance, 1861

Positron-emission tomography, 287, 299
Practice guideline, 2121
Prader-Willi syndrome, 1281
Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma, 1495, 1509, 1519
Preeclampsia, 1059
Pregnancy complications, 1017
Preservation, biological, 729
Primary prevention, 1211
Proteome, 2045
Psychoanalysis, 307
PTEN, 2063
Public health, 713, 1331, 1645, 2121
Public health, France xviii[e], 2131
Public health informatics, 1921
Purpura, thrombocytopenic, 713
Purpura, thrombocytopenic, idiopathic, 713

Q

Quality of life, 1519

R

Rabies, 1805
Radiation dosage, 139
Radioactivity, 139
Radiology, 2121
Randomized controlled trial, 1345
Rare diseases, 713
Receptors, IgE, 339
Receptors, leptin, 1281
Receptors, sensory, 1633
Recurrence, 1519
Reproductive techniques, assisted, 573, 583, 619, 1113
Research support as topic, 2035
Respiration disorders, 1387
Retinal degeneration/congenital, 163
Retroviridae, 1017
Rhinitis, allergic, seasonal, 1127
Risk factors, 351, 2063
Risk management, 1331
Royal society of medicine (1776-1793), 2131

S

Sanitation, 1331
Scleroderma, systemic, 1911
Sentinel surveillance, 1847, 1861
Skull fracture, basilar/surgery, 1573
Small-area analysis, 405
Smoking, 139
Smoking/prevention and control, 1371
Sociobiology, 1147
Soft tissue neoplasms, 1185
Sphenoid bone/surgery, 1573
Spin, 1211
Sports medicine/education, 415
Squalene, 663
Stem cells, 537, 549, 559
Stress, 895
Substance-related disorders, 351, 947
Surgery, 1185
Surgery, computer assisted, 91
Surrogate mothers, 583

T

Takosubo cardiomyopathy, 895
Technology, medical, 1361
Temporal lobe, 307
Therapeutic human experimentation, 327
Therapeutics, 271, 739
Thrombosis & Hemostasis, 723
Thyroid hormones, 327
Tissue and organ harvesting, 751
Tissue and organ procurement, 1589
Tissue donors, 1589
Tobacco smoke pollution, 1371
Tonsillectomy, 1885
Toxicology, 1783
Transcription factors, 931
Transforming growth factor beta, 1993
Transplantation, 317, 559, 751
Travel, 1821
Trophoblasts, 1017, 1029

U

Ulcer, 909
Ultrasonography, 2121
Umbilical cord, 545
Uruguay, 1361

V

Vaccines, 127
Validation studies, 739, 1783
Ventricular remodeling, 327
Vicq d'Azyr Felix (1748-1794), 2131
Virus dengue, 485
Visual cortex, 851
Voluntary health agencies, 1529

W

Waldenstrom macroglobulinemia, 1069, 1089
Water pollution, chemical/prevention and control, 1331
Wound healing, 1981
Wrist/surgery, 63

Z

Zoonoses, 1805, 1871

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2259-2271

INDEX MOTS MATIÈRES

A

Ablation par cathéter, 691
Académie et institut, 1361
Accès à l'information, 473
Acide acétylsalicylique, 351
Acidose lactique, 19
Actines, 1727
Adénosine triphosphatases, 19
Administration des services de soins, 781
Administration santé publique, 447
Adn mitochondrial, 19
Adolescent, 1509
Aedes, 485
Aérosols, 1387
AFSSET, 2127
Alcoolisme, prévention et contrôle, 1181
Allaitement au sein, 431
Allergènes, 1127, 2087
Allergologie et immunologie, 339
Alternatives à utilisation animale, 1783
Amygdalectomie, 1885
Amylose, 1089
Analyse des variations régionales, 405
Anaphylaxie, 351, 2087
Anémie hémolytique auto-immune, 713
Anévrysme de l'aorte thoracique, 909
Angiotensine II, 1993
Angoisse, 499
Animaux, 1805
Animaux de laboratoire, 1737, 1767, 1793, 1803
Annonces publicitaires, 1371
Anomalies morphologiques congénitales de la main, 709
Antagonistes bêta-adrénergiques, 351
Antenne-relais, 2127
Antennes, 785
Anticorps monoclonal, 723

Antigène HLA, 1029
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, 351
Antinéoplasiques, 663
Antiviraux, 663
Apesanteur, 1633
Apoptose, 2017
Appareil locomoteur, 1211, 1633
Applications cliniques, 545
Arrêt cardiaque, 971
Artériopathies cérébrales, 549
Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein [substance name], 1557
Association sanitaire bénévole, 1529
Asthme, 1127, 1303, 1317
Autonomie, 499
Avancée biomédicale, 649

B

Balnéologie, 1345
Balnéothérapie, 1165
Besoins et demande services santé, 405
Besoins nutritifs, 431
Bienfaisance, 499
Bioéthique, 583, 751
Biologie moleculaire, 163
Biomarqueurs, 789
Biopsie, 151, 675
Bloc opératoire, 981
Boissons alcoolisées, 1181

C

Cancérogénèse, 1195
Carcinomes, 1969
Cardiologie, 327
Cardiomyopathies, 895, 1519
Cartographie cérébrale, 869
Cécité, 163
Cellule souche pluripotente, 535
Cellules endothéliales, 537, 1993
Cellules souches, 537, 549, 559
Cellules souches embryonnaires, 535

Cellules souches mesenchymateuses, 545
Cellules souches multipotentes, 535
Cellules tueuses naturelles, 127, 1029
Centre hospitalier universitaire, 447
Chaînes légères des immunoglobulines, 1069
Champ électromagnétique, 785, 891
Chimiotherapie, 1509
Chirurgie, 1185
Chirurgie assistée par ordinateur, 91
Cicatrisation, 1981
Circulation placentaire, 1015
Classification, 1543, 1897
Classification internationale des maladies, 1861
Clonage moléculaire, 1873
Cocaïne, 947
Cognition, 307, 883
Collecte de tissus et d'organes, 751
Colonne vertébrale, 1211
Commerce, 1805, 1821
Compassion, 499
Complications de la grossesse, 1017
Comportement consommatoire, 649
Conditions sanitaires, 1331
Confidentialité, 473
Congélation, 1113
Conservation biologique, 729
Consommation d'alcool, 1181
Contrôle infections humaines et animales, 1871
Cordon ombilical, 545
Cortex cérébral, 869
Cortex visuel, 851
Crack, 947
Crainte, 499
Cycle cellulaire, 1543
Cytokines, 1029
Cytosquelette, 1727
Cytotoxicité, 1029

D

Décision médicale, 499
Defaillance cardiaque, 559
Défibrillation, 971

Déficits immunitaires, 127
Dégénérescence de la rétine/congenital, 163
Délétion chromosomique, 1281
Dengue, 485
Dépistage de masse, 789
Dépistage génétique, 1873
Dépistage génétique/législation et jurisprudence, 2093
Dépistage néonatal, 473
Désinfection, 2121
Développement embryonnaire, 1967
Développement embryonnaire et foetal, 1015
Développement embryonnaire/génétique, 931
Développement fœtal, 1271
Diabète, 1147
Diabète de type 2, 1271, 1645
Diagnostic par imagerie, 837, 849, 851, 873, 883, 891
Différenciation cellulaire, 1501
Directive planification santé, 781
Donneur tissu, 1589
Donneur vivant, 317, 751
Dopage sportif, 415
Dossier médical unique, 473
Dosimétrie, 139
Douleur thoracique, 909
Droits animaux, 1793
Dysplasie fibreuse polyostotique, 1281

E

Eau minéralisée, 765, 769, 777, 1417, 1425
Eau minéralisée/utilisation thérapeutique, 1165
Échinococcose/épidémiologie, 793, 794
Échinococcose/prévention et contrôle, 793, 794
Échographie, 2121
Écotoxicologie, 1387
Éducation physique et entraînement physique, 415
Électroencéphalographie, 883
Électrophysiologie, 851
Électrosensibilité, 785
Embolisation thérapeutique, 873
Embryologie, 45
Émigration et immigration, 1821
Émotions, 499

Encéphale, 837, 849, 863, 873, 891
Encéphalopathie spongiforme bovine, 1805
Endoscopie, 2121
Endocrinologie, 1519
Enfant, 1495, 1501, 1509, 1519, 1529
Enseignement médical, 447
Enseignement médical premier cycle, 405
Environnement, 1317
Épidémies, 485
Épidémiologie, 485, 1835
Épigénétique, 1271
Épilepsie, 869
Épinéphrine, 2087
Épithelium, 1969, 1981
Équité, 499
Erreurs médicamenteuses, 1921
Ergotisme, 1925
Essai clinique contrôle randomise, 1345
Esthétique, 1195
Éthique, 499
Études de validation, 739, 1783
Europe, 1835
Évaluation de la recherche par des pairs, 447
Évaluation de l'incapacité, 1601
Évolution, 1147
Expérimentation animale, 1747, 1757, 1773, 1783
Expérimentation animale/éthique, 1737, 1803
Expérimentation animale/législation, principe des « 3Rs », 1767
Expérimentation thérapeutique humaine, 327

F

Facteurs âge, 455
Facteurs de risque, 351, 2063
Facteurs de croissance transformants bêta, 1993
Facteurs de transcription, 931
Facteurs immunologiques, 1099
Fécondation in vitro, 573, 583
Fécondité, 1113
Fibroblastes, 2005
Fibrose, 1967, 2005
Fièvre méditerranéenne familiale, 1873
Foie, 1271

Formation clinique pratique, 447
Formation continue, 447, 739
Formule infantile, 431
Fractures de la base du crâne/chirurgie, 1573

G

Gastrulation, 1969
Gemcitabine, 663
Gène BRCA1, 2063
Gène BRCA2, 2063
Gènes TP53, 2063
Génétique, 45, 299, 1243, 1773
Génome humain, 2063
Gestion des dons de tissus et d'organes, 1589
Gestion du risque, 1331
Granulocytes éosinophiles, 339
Gravure et gravures, 1925
Grèce, 485
Greffe cornéenne, 179
Guide de bonnes pratiques, 2121

H

Habitudes alimentaires, 1243, 1259
Hanche/chirurgie, 81
Hématologie, 1089
Hémorragie, 1885
Histoire de France XVIII^{e}, 2131
Histoire médecine, 1925
Histologie, 675
Hormones thyroïdiennes, 327
Hygiène, 2121
Hyperréactivité bronchique, 1317
Hypersensibilité, 1147, 1303, 1317
Hypertension artérielle pulmonaire, 1897, 1911
Hypotonie musculaire, 1281

I

Immunoglobulines, 1089
Immunohistochimie, 2045

Immunothérapie, 1127
Implantation agents infectieux, 1871
Importation agents infectieux, 1871
Incidence, 1601
Infarctus du myocarde, 559
Infection, 1147, 1835
Infection croisée, 2121
Infertilite, 573
Informatique en santé publique, 1921
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 351
Inhibiteurs de l'angiogenèse, 1059
Insémination artificielle, 619
Interleukine-10, 1147
Intestins, 1271
Ischémie, 549
Italie, 485

K

Kératinocytes, 1981

L

Leucémie-lymphome lymphoblastique à précurseurs B et T, 1495, 1501, 1509, 1519
Leucémies, 1501, 1509, 1519, 1529
Leucémies/métabolisme, 1501
Leucémies/thérapeutique guérison, 1495
Lipides, 1271
Lipoprotéines, 1271
Lobe temporal, 307
Longévité, 365, 455
Lupus érythémateux disséminé, 1911

M

Macroglobulinémie de waldenström, 1069, 1089
Main/chirurgie, 63
Maladie de Charcot-Marie-Tooth, 151
Maladies animales, 1861
Maladies auto-immunes, 1147, 1873

Maladies auto-immunes du système nerveux, 1099
Maladies cardiovasculaires, 1271, 1289, 1387
Maladies des bronches, 1303
Maladies génétiques congénitales, 1873
Maladies mitochondriales, 19
Maladies rares, 713
Maladies transmissibles, 1835
Maladies transmissibles émergentes, 1821, 1871
Maladies vasculaires péripheriques, 549
Maladies vectorielles, 1871
Malformations, 931
Malformations et maladies congénitales, héréditaires et néonatales, 2093
Malformations vasculaires du système nerveux central, 873
Massage cardiaque, 971
Matériaux biocompatibles, 81
Médecine, 2131
Médecine aérospatiale, 1619
Médecine du sport/enseignement et éducation, 415
Mères porteuses, 583
Mesenchymome, 1993
Mésoderme, 1969, 1981
Métastases tumorales, 1969, 2017
Mitochondries, 151
Modèles économiques, 2035
Morphogénèse, 869
Mortalité, 1601
Multirésistance bactérienne, 1821
Mutation, 45
Myélome multiple, 1069
Myofibromatose, 1993

N

Nanomédecine, 663
Nanoparticules, 663, 1387
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1, 1557
Néphrectomie, 691
Néphrite interstitielle, 2005
Neuroanatomie, 837, 849, 883, 891
Neurochirurgie, 837, 849, 873, 883, 891
Neurologie, 837, 849, 873, 883, 891
Neuropathies périphériques, 1089, 1099

Neurophysiologie, 271
Neurosciences, 873
Nicotine/sang, 1371
Non-malfaisance, 499
Nourrisson, 431
Nucléoside, 663

O

Obésité, 1147, 1259, 1271, 1289
Obésité/génétique, 1281
Obésité/prévention et contrôle, 1243
Œil/anatomie et histologie, 45
Oncogenes, 1543
Organisation financement, 2035
Organogénèse, 1969
Os sphénoïde/chirurgie, 1573
Ovocytes, 1113
Oxygène, 1017
Ozone, 1387

P

Paraprotéinémies, 1069, 1089, 1099
Parasitologie, 339
Particules solides, 1303
Pédiatrie, 1529
Perception, 851
Personne agée fragile, 455
Personnes handicapées, 709
Pharmacologie, 365, 739, 1757
Pharmacopees, 1925
Physiologie cellulaire, 365
Physiologie de la nutrition du nourrisson, 431
Placenta, 1017, 1029, 1043, 1059
Planification régionale santé, 781
Planification services santé, 781
Plaquettes, 723
Podocyte, 1993
Poignet/chirurgie, 63
Politique sanitaire, 781

Polluants atmosphériques, 1387
Pollution chimique de l'eau/prévention et contrôle, 1331
Pollution de l'air, 1317
Pollution de l'air ambiant intérieur, 1387
Pollution de l'environnement, 1387
Pollution par la fumée de tabac, 1371
Polyarthrite rhumatoïde, 63
Portable, 2127
Préconditionnement ischémique, 327
Prééclampsie, 1059
Préparations pharmaceutiques, 1043
Prévention primaire, 1211
Principe de précaution, 785
Prise en charge du patient, 2087
Processus de croissance cellulaire, 1543
Produits biopharmaceutiques/ressources et distribution, 729
Professions de santé, 1371
Protéine MFN2, 151
Protéome, 2045
Prothèse genou, 91
Prothèse hanche, 81
Psychanalyse, 307
PTEN, 2063
Purpura thrombopénique, 713
Purpura thrombopéniqueidiopathique, 713

Q

Qualité vie, 1519

R

Radioactivité, 139
Radiologie, 2121
Radiofréquences, 2127
Rage (maladie), 1805
Rayonnements ultraviolets/effets secondaires, 1195
Récepteur IgE : membranes, 339
Récepteurs à la leptine, 1281
Récepteurs sensoriels, 1633
Recherche biomédicale, 1361, 2035
Recherche biomédicale/législation et jurisprudence, 729

Recherche en santé publique, 447
Récidive, 1519
Recommandations, 1345
Réforme domaine santé, 781
Réglementation gouvernementale, 1783, 1793
Remboursement assurance maladie, 649
Remodelage ventriculaire, 327
Respect, 499
Retard de croissance staturo-pondéral, 1281
Rétroviridae, 1017
Révision émotionnelle, 499
Rhinite allergique saisonnière, 1127
Risque, 2127
Roquebillière (Alpes Maritimes), 1417

S

Salins-les-Bains (Jura), 1425
Sang foetal, 537
Santé, 1317, 1619
Santé publique, 713, 1181, 1331, 1645, 2121
Santé publique, France XVIII^e^, 2131
Sclérodermie systémique, 1911
Sélection des donneurs, 1589
Services d'information sur le médicament, 1921
Service public santé, 447, 781
Simulation ordinateur, 1747
Société royale de médecine (1776-1793), 2131
Sociobiologie, 1147
Source « Puits des Cordeliers », 1425
Source « Saint Charles », 1417
Sources thermales, 765, 769, 777
Squalène, 663
Station de base, 785
Stations thermales, 1165, 1345
Stress, 895
Subvention de recherche comme sujet, 2035
Sujet âgé, 365
Surdité, 473
Surveillance de la population, 1861
Surveillance de l'environnement, 1847
Surveillance infections humaines et animales, 1871
Surveillance sentinelle, 1847, 1861

Syndrome de Bardet-Biedl, 1281
Syndrome de Prader-Willi, 1281
Syndrome du tako-tsubo, 895
Syndrome métabolique X, 1289
Syndrome néphrotique, 1727
Syndrome POEMS, 1089
Système cardiovasculaire, 1633
Système de pharmacovigilance, 1921
Système distribution médicaments, 1921
Système distribution médicaments hopital, 1921
Système nerveux central, 837, 849, 863, 873, 883, 891

T

Tabagisme, 139
Tabagisme/prévention et controle, 1371
Techniques d'assistance médicale à la procréation, 573, 583, 619, 1113
Technique d'imagerie par résonance magnétique nucléaire, 287, 307, 837, 849, 863, 869
Technologie médicale, 1361
Téléphonie mobile, 785, 2127
Téléphone portable, 785
Tests immunologiques, 789
Thérapeutique, 271, 739
Thrombose & Hemostase, 723
Tissu adipeux, 1259
Tomographie à émission de positrons, 287
Toxicologie, 1783
Traitement automatique des données, 473
Traitement d'urgence, 2087
Transmission des maladies, 663
Transplantation, 317, 559, 751
Transplantation pulmonaire, 1589-1599
Transplantation rénale, 317, 2005
Traumatismes sportifs, 415
Trophoblastes, 1017, 1029
Trouble autistique, 287, 299, 307
Trouble autistique/diagnostic, 271, 307
Troubles liés à l'alcool, 1181
Troubles liés à une substance, 351, 947
Troubles respiratoires, 1387
Tumeurs, 339, 1387, 1529, 1967, 2017

Tumeurs/chirurgie, 691
Tumeurs colorectales, 789
Tumeurs de l'hypophyse, 1543, 1573
Tumeurs de l'hypophyse/génétique, 1557
Tumeurs de l'ovaire, 2063
Tumeurs des os/chirurgie, 107
Tumeurs des tissus mous, 1185
Tumeurs du rein, 691
Tumeurs du sein, 2045, 2063

U

Ulcère, 909
Uruguay, 1361

V

Vaccins, 127
Vecteurs de médicament, 1043
Véhicules de transport aérien, 1619
Vicq d'Azyr Félix (1748-1794), 2131
Vieillissement, 317, 365, 1211-1221, 2017
VIH, 127
Villosités choriales, 675
Virus A de la grippe H5N1, 1805
Virus chikungunya, 485
Virus dengue, 485
Voyage, 1821

Z

Zone sous-équipement médical, 405
Zoonoses, 1805, 1871

INDEX VIE ACADÉMIQUE

Chroniques historiques

— En 1927-1928, la dengue s'abattait sur la Grèce : les enseignements d'une épidémie, 485-493
— Le feu saint-Antoine ou ergotisme gangreneux et son iconographie médiévale, 1925-1936
— L'oxygénothérapie, jouvence du vieillissement, 2137-2144
— Quarante-quatre ans avant l'Académie Royale de Médecine, la Société Royale de Médecine, 2131-2135

Commission I (Biologie)

— Biologie du vieillissement, rapport 09-01, 365-404
— Modifications à apporter à la législation sur les centres de ressources biologiques. Rapport 09-06, 729-738

Commission II (Thérapeutique — Médicaments et Pharmacologie — Toxicologie)

— Adapter et consolider les enseignements de pharmacologie et de thérapeutique dans les études médicales. Rapport 09-07, 739-749
— Sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de soins. Rapport 09-16, et groupe de travail inter-académique, 1921-1924

Commission IV (Maladies cardio-vasculaires)

— Réadaptation après l'accident vasculaire cérébral et unités neuro-vasculaires, communiqué 1369-1370

Commission VI (Addictions)

— Boissons alcooliques : responsabiliser le consommateur, communiqué, 1181-1184

Commission IX (Chirurgie — Anesthésiologie — Réanimation — Urgences)

— Bloc opératoire de la salle d'opération à la plate-forme interventionnelle. Rapport 09-11, 981-987

— Prise en charge des urgences allergiques sévères. Rapport 09-17, 2087-2092
— Diffusion et validation des tests génétiques en France. Rapport 09-18, 2093-2119

Commission XI (Diététique, Nutrition, Eaux de consommation et Risques alimentaires)

— Alimentation du nouveau-né et du nourrisson. Rapport 09-04, et groupe de travail, 431-446
— Rapport annuel (juin 2007-décembre 2008), 1441-1449

Commission XII (Thermalisme et Eaux minérales)

— Sur la demande de classement de la Commune de Nyons (Drôme) en station climatique. Rapport 09-09, 765-768
— Sur la demande de classement de la Commune de Saint-Dié-des-Vosges (Vosges) en station climatique. Rapport 09-10, 769-776
— Sur la demande de classement de la Commune de Rochefort sur Mer (Charente Maritime) en station hydrominérale. Information, 777-780
— Sur la demande d'autorisation d'exploiter, à l'émergence l'eau du captage Saint-Charles situé sur la Commune de Roquebillière (Alpes Maritimes). Rapport 09-14, 1417-1424
— Sur la demande d'autorisation d'exploiter l'eau minérale naturelle de Salins-les-Bains (Jura), en vue de son utilisation à des fins thérapeutiques dans l'établissement thermal de Salins-les-Bains. Rapport 09-15, 1425-1433

Commission XIV (Santé et Environnement)

— Air extérieur, air intérieur et santé. Rapport 09-13 et recommandations, 1387-1415

Commission XV (Exercice médical en milieu hospitalier public et en milieu hospitalo-universitaire)

— Recommandations de l'ANM sur l'évolution des CHU, 447-454

Commission XVI (Exercice médical en milieu libéral)

— La démographie médicale. Prévoir et maîtriser son évolution. Assurer une meilleure répartition de l'offre de soins sur l'ensemble du territoire nationale. Rapport 09-02, 405-413

Commission XVII (Ethique et Droit)

— Le recours aux donneurs vivants en transplantation d'organes. Rapport 09-08, 751-764

Commission XX (Technologies biomédicales)

— Les bonnes pratiques de désinfection des sondes d'échographie endo-vaginales et endo-rectales. Rapport 09-19, 2121-2126

Communications

— Accès aux médicaments en France, 649-662
— Acquisitions des performances dans un cas d'ectrodactylie, 709-712
— Actualité de la prise en charge du diabète de type 2 en France, 1645-1661
— Addictions à la cocaïne et au « crack » : un problème de santé publique qui s'aggrave, 947-963
— Anomalies ultrastructurales des mitochondries axonales chez des patients atteints de formes précoces de maladie de Charcot-Marie-Tooth dues à des mutations de la mitofusine 2, 151-161
— Anticorps monoclonaux antiplaquettaires et leurs applications cliniques, 723-727
— Les cardiomyopathies de stress, une pathologie cardiaque d'actualité, 895-907
— Comment prendre en compte le risque génétique de cancer du sein ? Gènes impliqués et risques tumoraux associés, 2063-2085
— Contraintes et enjeux dans l'évaluation et la gestion des risques sanitaires liés aux micropolluants émergents dans les eaux, 1331-1344
— Evaluation immunohistochimique du risque métastasique dans les cancers du sein débutants sur microbiopsies, 2045-2061
— Evolution des modalités opératoires de l'amygdalectomie, 1885-1895
— Des fièvres récurrentes héréditaires aux syndromes auto-inflammatoires : les apports de la génétique, 1873-1884
— Fonctions des polynucléaires éosinophiles : de l'immunité anti-parasitaire aux potentialités anti-tumorales, 339-349
— Greffes lamellaires de cornée. Retour vers le futur, 179-194
— Les hormones thyroïdiennes, action sur le myocarde, 327-338
— Identification des bases moléculaires des dystrophies rétiniennes héréditaires : découverte de vérités contraires et conséquences, 163-178
— Immunoglobuline monoclonale : quand l'hématologue a-t-il besoin du neurologue ? 1089-1097
— L'immunothérapie spécifique aux allergènes ou désensibilisation des maladies allergiques, 1127-1145
— Influence du transport aérien sur la santé, 1619-1631
— Information sur une nouvelle technique : la vitrification des ovocytes, 1113-1125
— Intérêt et limites de l'examen histopathologique des biopsies de villosités choriales, 675-690
— Intérêt d'un indicateur synthétique pour décrire la santé en France, 1601-1617
— Une introduction à la médecine évolutionniste. L'évolution biologique, grande absente de l'enseignement médical, 1147-1164

— Maladies des gènes du développement codant pour des facteurs de transcription, 931-945
— Médicaments facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie alimentaire de l'adulte. Etude cas-contrôle, 351-363
— Modifications physiologiques en microgravité, 1633-1644
— Neuropathies périphériques associées à une gammapathie monoclonale : corrélations clinico-immunologiques et perspectives thérapeutiques, 1099-1111
— Nosologie et prise en charge des gammapathies monoclonales, 1069-1087
— Objectifs et fonctionnement d'un centre de référence et de prise en charge des cytopénies auto-immunes de l'adulte, 713-721
— Quels types de greffons et de donneurs en transplantation pulmonaire au XXIe siècle, 1589-1599
— Rôle de l'enveloppe GP 41 dans la préparation d'un candidat vaccin contre le VIH, 127-138
— La squanélisation : un exemple de conception de nanomédicaments anticancéreux et antiviraux, 663-674
— Le tabagisme est-il la cause d'une irradiation artificielle significative ? 139-151
— Thermalisme en rhumatologie : indications à partir des recommandations françaises pour la pratique clinique de la Haute Autorité de Santé et européennes de l'European League against rheumatism et de dix-neuf essais cliniques randomisés, 1345-1358
— Le traitement initial du cancer du rein. Hier, aujourd'hui, demain, 691-708
— La transplantation d'organes chez le sujet âgé, 317-325
— Ulcère pénétrant de l'aorte : à propos de quinze cas traités aux niveaux thoracique et thoraco-abdominal, 909-929

Communiqués — Recommandations

— Réduire l'exposition aux ondes des antennes-relais n'est pas justifié scientifiquement, 2127-2130
— Sur air extérieur, air intérieur et santé. Rapport 09-13, 1387-1415
— Sur les boissons alcooliques : responsabiliser le consommateur, 1181-1184
— Sur le dépistage précoce du cancer colorectal, 789-791
— Sur l'échinococcose alvéolaire, 793-794
— Sur l'éthique et évolution de l'expérimentation animale, 1803-1804
— Sur l'évolution des CHU, 447-454
— Sur projet de loi HPST, 781-784
— Sur la réadaptation après l'accident vasculaire cérébral et unités neurovasculaires, 1369-1370
— Sur les risques d'introduction et d'implantation en Europe de maladies infectieuses exotiques, 1871-1872
— Sur le traitement du tumeurs malignes des tissus mous, 1185-1194
— Sur l'utilisation des cabines à bronzer, 1195-1196

Composition de l'Académie nationale de médecine au 1er janvier 2009, 229-242

Conférences

— Jean-Sébastien Bach et son œuvre. De l'angoisse à la création, 989-995
— Littérature et guérison, 221-228
— Molière et les médecins ou comment exorciser la maladie par le rire, 2169-2180
— Place de la réflexion philosophique dans la décision médicale, 499-510
— La transmission d'un caractère culturel : les dynasties de scientifiques, 1679-1692

Conférences invitées

— L'autisme : actualité, évolution des concepts et perspectives, 271-285
— Cytopathies mitochondriales, 19-43
— Développement de l'œil et ses anomalies héréditaires, 45-59
— Obésité de l'enfant : une nouvelle vision, 1243-1257
— Prise en charge des syndromes néphrotiques graves de l'enfant, 1727-1734

Discours

— Allocution du Président pour l'année 2009, 209-219
— Bilan de l'activité académique 2008, 199-207
— Valeur artistique des œuvres picturales des enfants. Peintures et dessins d'enfants, 2155-2167
— Enseignement et recherche en CHU, 2181-2188

Distinctions

Ordre de la Légion d'honneur

— Brugère-Picoux Jeanne (O) ❄
— Lasfargues Géraud (O) ❄

Ordre national du Mérite :

— Caen Jacques (GO) ❄
— Coppens Yves (GO) ❄
— Costentin Jean (O) ❄
— Réthoré Marie-Odile (C) ❄

Élections

— Arne Jean-Louis (Toulouse), 1459
— Avcit Cavit (Istanbul), 1459
— Brunelle Francis, 1950
— Charpin Denis, 1951

— Cunnane Stephen C. (Sherbrooke — Québec), 1708
— Daniel-Ribeiro Claudio Tadeu (Rio de Janeiro), 803
— Delpech Marc, 1467
— Demoly Pascal (Montpellier), 1466
— Denoix de Saint-Marc Renaud, 1708
— Diallo Dapa Aly (Bamako), 1951
— Dussaule Jean-Claude, 997
— Gessain Antoine, 1950
— Giudicelli Claude-Pierre, 1463
— Grosbois Bernard, 1950
— Hu Shengshou (Pékin), 1459
— Joly Pierre, 2197
— Jouannet Pierre, 997
— Juillet Yves, 803
— Léger Jean-Marc, 1466
— Lévy Émile (Montréal — Québec), 1467
— Malafosse Michel, 1459
— Mandel Jean-Louis (Strasbourg), 1467
— Mantion Georges (Besançon), 2198
— Mouren Marie-Christine, 1003
— Palombo Domenico (Gênes), 2198
— Poiares Baptista Antonio (Portugal), 1003
— Ruan Changgeng (Jiangsu-Chine), 1467
— Saoudi Nadir (Monaco), 1003
— Tamiraz Jean (Beyrouth), 1228
— Ville Yves, 2198

Éloges

— Arthuis Michel (1921-2007), 817-826
— Bonnefous Édouard (1907-2007), 9-18
— Boulu Roger (1930-2008), 1489-1493
— Cier Jean-François (1915-2008), 1481-1487
— Choubrac Pierre (1916-2009),1203-1204,
— Goulon Maurice (1919-2008), 1719-1726
— Houdart Raymond (1913-2008), 827-835.

Émeritats

— Bouteiller Philippe, 518
— Gurant Philippe, 1950
— Lechevalier Bernard, 1702

Forums

— Médecine et Religion en Occident, 28 octobre 2009, 1693-1696
— Vieillissement du rachis et ses conséquences pathologiques, 25 novembre 2009, 1941-1943

Groupes de travail

— Sport et santé. Rapport 09-03, 415-429
— Alimentation du nouveau-né et du nourrisson. Rapport 09-04 et commission XI, 431-446
— Recommandations de l'ANM vis-à-vis du projet de loi HPST, communiqué, 781-784
— Recommandations de l'ANM concernant le traitement des tumeurs malignes des tissus mous. Communiqué, 1185-1194
— Le tabagisme. Rapport 09-12, 1371-1385
— Sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de soins. Rapport 09-16, 1921-1924
— Réduire l'exposition aux ondes des antennes-relais n'est pas justifié scientifiquement. Communiqué au nom de l'ANM, de l'Académie des sciences, et de l'Académie des technologies, 2127-2130

Informations

— Comité de suivi : son rôle, ses objectifs, 481-483
— Compte rendu de l'activité du Comité consultatif national d'Ethique de janvier 2008 à février 2009, 473-479
— Compte rendu des 43es journées galéniques Gattefossé à Saint-Rémy de Provence, les 18-19-20 juin 2009 sur le développement de médicaments à usage pédiatrique, 1451-1452
— Compte rendu de la remise des prix Nobel, le 10 décembre 2008 à Stockholm, 511-513
— Evolution du massage cardiaque externe pendant la réanimation des arrêts cardiaques à l'extérieur de l'hôpital, 971-979
— La formation médicale continue en France, 1663-1666
— L'Institut Pasteur de Montevideo : un modèle de coopération française, 1361-1368
— Médecine thermale : actualités médicales et scientifiques, 1165-1180
— Les pôles de compétitivité biomédicaux français : une opportunité pour la recherche partenariale public-privé en santé, 2035-2044
— Prévention de la dépendance : le défi de la longévité, 455-471
— Sur la demande de classement de la Commune de Rochefort-sur-Mer (Charente Maritime) en station hydrominérale, 777-780
— Vers une politique internationale de l'Académie nationale de médecine, 965-970

Bull. Acad. Natle Méd., 2009, *193*, nº 9, 2273-2285

Langue française et médecine, 2201-2234

Nécrologie

— Bertrand André (1923-2009), 800
— Bourguet Jacques (1916-2009), 1226
— Cara Maurice (1917-2009), 1706
— Cauchoix Jean-Marie (1912-2009), 1699
— Choubrac Pierre (1916-2009), 1230
— Dausset Jean (1916-2009), 1455-1457
— Fontaine Maurice (1904-2009), 1698-1699
— Gueniot Maurice (1918-2008), 252-253
— Heraud Guy (1923-2008), 255
— Juillet Pierre (1922-2009), 1454-1455
— Kenesi Claude (1930-2009), 2192
— Lefebvre Pierre (1934-2009), 1948-1949
— Neuzil Eugène (1921-2009), 1224
— Nyhus Lloyd M. (1923-2008), 518

Présentation d'ouvrages

— L'arbre vasculaire. Les nouvelles voies de guérison/Corvol P. et Postel-Vinay N. Paris, Odile Jacob, 2008, 290 p., 195-197
— Joseph Babinski, a biography/Philippon J., Poirier J. Oxford University Press, 2009, 453 p., 495-496
— Biologie et génétique moléculaire/Swynghedauw B. Dunod Edit. Paris, 2008, 174 p., 1439
— Chirurgiens d'Alsace à l'Académie de médecine/Hollender L.F., Roethinger J. Editions Coprur, Strasbourg, 2008, 221 p., 1437-1439
— L'histoire secrète des guerres biologiques. Mensonges et crimes d'Etat/Berche P., Collection Robert Laffont, 2009, 389p., 2145-2146
— L'histoire des vaccinations/Bazin H. Montrouge, John Libbey eurotext, 2008, 471 p., 1200-1201
— Des marches de la mort aux sciences de la vie/Chany Ch. Paris, François-Xavier de Guilbert, 2004, 285 p., 197
— Les médecins dans l'aventure saint-simonienne/Guenel J. Paris, éditions Marc et Martin, collection Hstoire de la médecine, 2009, 250 p., 1667-1669
— Les médicaments du futur/Joly P. Préface de Pierre Ambroise-Thomas, Odile Jacob médecine, Paris, 2009, 238 p., 1435-1437
— La naissance de la kinésithérapie/Monet J., Préface de Denys Pellerin, Paris, Editions Glyphe, 2009, 420 p., 1197-1198
— Les prix Nobel de pensée française/Picard J.D. (sous la direction de). Préface de Jacqueline de Romilly, 2008, 573 p., 496-498

— Questions d'éthique biomédicale/Mattei JF., Harlé JR, Le Coz P., Mauzazc P. Flammarion edit. Paris, 2008, XI-489p., 1937
— Le service de santé aux armées pendant la première Guerre mondiale/Larcan A. et Ferrandis G.G., Paris, LBM édit., 2008, 596 p., 1198-1199
— Félix Vicq d'Azyr, les Lumières et la Révolution/Pouliquen Y., Editions Odile Jacob, 2009, 240p., 1937-1939

Prix et médailles

— Prix et Médailles décernés par l'Académie nationale de médecine, modalités, 243-250
— Proclamation des résultats du concours 2009, 2147-2154

Rapports

09-01 — Biologie du vieillissement, 365-404
09-02 — La démographie médicale. Prévoir et maîtriser son évoluation. Assurer une meilleure répartition de l'offre de soins sur l'ensemble du territoire national, 405-413
09-03 — Sport et santé, 415-429
09-04 — Alimentation du nouveau-né et du nourrisson, 431-446
09-05 — La gestation pour autrui, 583-618
09-06 — Modifications à appporter à la législation sur les centres de ressources biologiques, 729-738
09-07 — Adapter et consolider les enseignements de pharmacologie et de thérapeutique dans les études médicales, 739-749
09-08 — Le recours aux donneurs vivants en transplantation d'organes, 751-764
09-09 — Sur la demande de classement de la Commune de Nyons (Drôme) en station climatique, 765-768
09-10 — Sur la demande de classement de la Commune de Saint-Dié-des-Vosges (Vosges) en station climatique, 769-776
09-11 — Sur le bloc opératoire de la salle d'opération à la plate-forme interventionnelle, 981-987
09-12 — Le tabagisme, 1371-1385
09-13 — Air extérieur, air intérieur et santé, 1387-1415
09-14 — Sur la demande d'autoristion d'exploiter, à l'émergence, l'eau du captage Saint-Charles par l'établissement thermal de Berthemont-les-Bains, situé sur la commune de Roquebillière (Alpes Maritimes), 1417-1424
09-15 — Sur la demande d'autorisation d'exploiter l'eau minérale naturelle du Puits des Cordeliers, situé sur la commune de Salins-les-Bains, 1425-1433
09-16 — Sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de soins, 1921-1924
09-17 — Prise en charge des urgences allergiques sévères, 2087-2092

09-18 — Diffusion et validation des tests génétiques en France, 2093-2119
09-19 — Les bonnes pratiques de désinfection des sondes d'échographie endo-vaginales et endo-rectales, 2121-2126

Réception des nouveaux membres, 2189-2190

Remerciements aux experts, 2235

Séances communes

Académie d'Agriculture de France — ANM, 1205-1208
— Les pesticides. Raison d'être, connaissance et gestion des risques, 1205-1208

Académie nationale du Brésil — ANM, 1209-1221
— Le vieillissement de l'appareil locomoteur avec une attention spéciale au vieillissement du rachis, 1211-1221

Académie de chirurgie — ANM : Chirurgie orthopédique, 61-126
— chirurgie du poignet et de la main rhumatoïde, 63-79
— prothèses totales de la hanche, 81-89
— prothèse totale du genou assistée par ordinateur : douze ans d'expérience grenobloise, 91-105
— principes du traitement chirurgical des tumeurs osseuses malignes primitives, 107-126

Académie de pharmacie — ANM : Ethique et évolution de l'expérimentation animale, 1735-1804
— Ethique en expérimentation animale, 1737-1746
— Expérimentation animale, simulation numérique et recherche chirurgicale, 1747-1756
— Apport de l'animal à la recherche pharmacologique, 1757-1766
— La réduction du recours à l'animal de laboratoire, 1767-1772
— Les souris transgéniques : un progrès dans la recherche biomédicale, 1773-1782
— Les méthodes substitutives à l'expérimentation animale, 1783-1791
— L'évolution de la réglementation : la nouvelle directive européenne remplaçant la 86/609, 1793-1802
— Recommandations, 1803-1804

Académie des sciences — ANM : Imagerie de l'encéphale, de la cellule à l'organe, 837-894
— Approches moléculaires en neuro-imagerie expérimentale, 849-850
— Imagerie et recherche translationnelle : maladies neurodégénératives, 863-867
— Imagerie multimodale dans la chirurgie de l'épilepsie. Configuration morphologique du cortex cérébral modélisaiton limite du normal et de la normale, 869-871
— Neuroradiologie interventionnelle. Etat actuel, perspectives d'avenir, 873-881
— Neuroimagerie cognitive : phylogenèse et ontogenèse, 883-889

— Futurs probables et possibles. L'IRM à ultra haut champ magnétique, 891-894

Académie des sciences — ANM : La plasticité cellulaire : de l'embryon à la fibrose et au cancer, 1967-2034
— Transitions épithélium mésenchyme dans le développement et la progression des carcinomes, 1969-1979
— Transition épithélio-mésenchymateuse et réparation des blessures cutanées, 1981-1992
— Rôle de la plasticité cellulaire dans la progression et la régression de la fibrose rénale, 1993-2004
— La transition épithélio-mésenchymateuse dans le greffon rénal, 2005-2015
— Rôle de la transition épithélio-mésenchymateuse au cours de la progression tumorale, 2017-2034

Séances dédiées

Adénomes hypophysaires, 1543-1588
— Classification et physiopathologie des adénomes hypophysaires, 1543-1556
— De la génétique des adénomes hypophysaires familiaux, 1557-1571
— Chirurgie endoscopique des adénomes hypophysaires, 1573-1588

Autisme, 271-316
— L'autisme : actualité, évolution des concepts et perspectives, 271-285
— Autisme et imagerie cérébrale, 287-298
— Autisme, la piste génétique se confirme, 299-305
— Pour une approche intégrative de l'autisme infantile : le lobe temporal supérieur entre neurosciences et psychanalyse, 307-313
— L'autisme : quarante ans d'expérience, 315-316

Gestation pour autrui (GPA), 573-647
— Evolution des techniques de l'assistance médicale à la procréation (AMP), 573-582
— La gestation pour autrui (rapport 09-05), 583-618
— Une démarche évaluative en assistance médicale à la procréation est-elle possible ? L'expérience des CECOS (Centres d'étude et de conservation du sperme et des œufs humains), 619-627
— Discussion, 629-647

Hypertension artérielle pulmonaire, 1897-1919
— Nouvelle classification clinique de l'hypertension artérielle pulmonaire, 1897-1909
— Hypertension artérielle pulmonaire des connectivites, 1911-1919

Obésité de l'enfant, 1243-1301
— Obésité de l'enfant : une nouvelle vision, 1243-1257

— Nouveaux regards sur les déterminants de l'obésité, 1259-1269
— Syndrome métabolique : que peut la nutrition contre les organes « abuseurs et complices » ? 1271-1279
— Les obésités génétiques en pédiatrie, 1281-1288
— Obésité et syndrome métabolique : une épidémie pour le nouveau siècle, 1289-1301

Pollution urbaine, 1303-1329
— Pollution atmosphérique liée aux transports : quels impacts sur les maladies respiratoires allergiques ? 1303-1315
— Exposition à long terme à la pollution urbaine évaluée par un modèle de dispersion et risque d'asthme et d'allergie chez l'enfant, 1317-1329

Séances délocalisées

— Toulouse, 20 octobre 2009 : de la terre à l'espace, 1675-1677
— Réunion franco-marocaine, Rabat, le 1er octobre 2009, 1671-1674

Séances thématiques

La barrière fœto-placentaire, 1015-1068
— La différenciation du trophoblaste humain, 1017-1027
— Immunité de la gestation : nouveaux concepts, 1029-1042
— Le passage transplacentaire des médicaments, 1043-1057
— Les défauts d'implantation placentaire et leurs conséquences sur la fonction endothéliale maternelle, 1059-1066

Cellules souches et thérapie cardiovasculaire, 533-572
— Le cordon ombilical est un trésor, 533
— Cellules souches : état des lieux en thérapie cellulaire, 535-536
— Le cordon ombilical, source de cellules souches totipotentes, 545-547
— Cellules souches et thérapies cardiovasculaires : les résultats en pathologie vasculaire, 549-558
— Thérapie cellulaire : les résultats en cardiologie, 559-569

La guérison des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et de l'adolescent, 1495-1541
— Historique du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et de l'adolescent, 1495-1500
— Que savons-nous de la cellule leucémique ? 1501-1507
— Vers la guérison de tous les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ? 1509-1517
— Les enfants guéris d'une leucémie aiguë lymphoblastique qui deviennent adultes, 1519-1528
— Les acteurs associatifs français autour de l'enfant atteint de cancer ou de leucémie et de sa famille : panorama et questionnements, 1529-1541

Risques d'introduction et d'implantation en Europe de maladies infectieuses exotiques, 1805-1872
— Risque d'introduction et voies d'importation par l'homme de maladies infectieuses exotiques : cas particulier de l'émergence de bactéries pathogènes multirésistantes aux antibiotiques, importées en France à l'occasion de voyages internationaux ou du rapatriement de patients hospitalisés à l'étranger, 1821-1833
— Risques d'implantation en Europe de maladies infectieuses exotiques, 1835-1846
— Risques d'importation des maladies infectieuses exotiques en France métropolitaine : détection, alerte et réponse, 1847-1860
— Surveillance et contrôle des risques d'importation des maladies infectieuses animales : le rôle de l'OIE et ses services vétérinaires, 1861-1870
— Communiqué, 1871-1872

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit 3320 × 10 pages =33200 caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 € la page éditée.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, malades et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à quatre tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

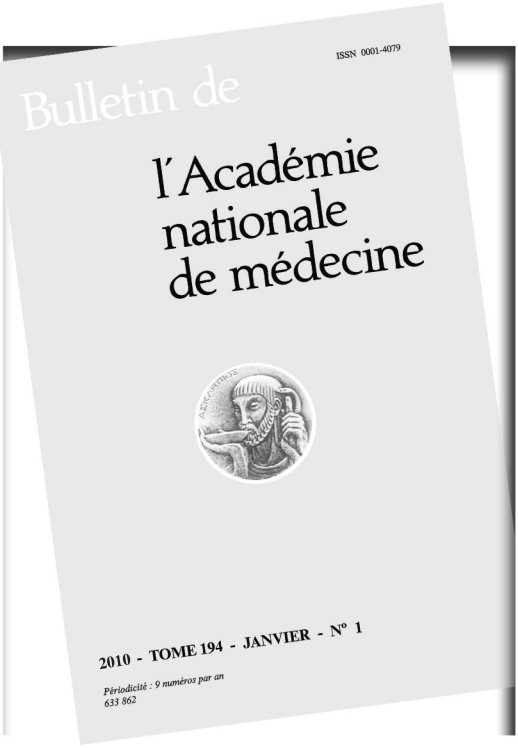
La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités
à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55
Email : odette.demonts@academie-medecine.fr



Abonnez-vous au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

Mémoire de l'Académie, le **Bulletin de l'Académie nationale de médecine** publie des mémoires originaux et des mises au point sur des thèmes d'actualité ainsi que le compte rendu des discussions qui ont suivi leur présentation.
Les rapports des commissions sur l'éthique médicale, l'exercice de la profession, les questions hospitalières, la politique du médicament et l'enseignement de la médecine, justifient les recommandations de l'Académie.

Bulletin de l'Académie nationale de médecine

Bulletin d'abonnement

À RETOURNER OU À FAXER À Elsevier Masson SAS - Service Abonnements
62 rue Camille Desmoulins - 92442 Issy les Moulineaux cedex - France - Fax : + 33 (0)1 71 16 55 77

❑ **Oui,** je souhaite m'abonner au **Bulletin de l'Académie nationale de médecine** à compter de janvier 2010.

ABONNEMENT 2010 / 1 AN / 9 N°

	Particulier*	Institution	Interne
France TTC	❑ 171 €	❑ 283 €	❑ 82 €
UE TTC**	❑ 180,41 €	❑ 307,01 €	❑ 86,51 €
Reste du monde HT	❑ 171 €	❑ 308 €	❑ 82 €

M10A015A

COORDONNÉES

Nom .....
Prénom .....
Profession/spécialité .....
Adresse .....
.....
Code postal |_|_|_|_|_| Ville .....
Pays .....
Tél .....
Email .....

MODE DE PAIEMENT

VEUILLEZ

❑ Trouver ci-joint mon chèque d'un montant de ..... € à l'ordre d'Elsevier Masson SAS

❑ Débiter ma carte de crédit (CB, Eurocard, MasterCard ou Visa) d'un montant total de ..... €

N° |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| Expire à fin |_|_| |_|_|

Cryptogramme (Notez les trois derniers chiffres du N° inscrit |_|_|_|

au dos de votre carte, près de la signature) :

❑ M'adresser une facture acquittée pour ma déclaration de frais professionnels

Date et signature

* Nos conditions spéciales "particuliers" sont réservées strictement à tout nouvel abonné dont le paiement est effectué en son nom propre et l'abonnement à son adresse personnelle.
** Pour bénéficier d'un tarif exonéré, veuillez nous indiquer votre n° de TVA intracommunautaire : .....

Elsevier Masson SAS / Société par actions simplifiée au capital de 675 376 euros / RCS Nanterre B 542 037 031 / Locataire-gérant de la société d' Édition de l'Association d'Enseignement Médical des Hôpitaux de Paris.
Conformément à l'article 27 de la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant. Sauf opposition de votre part, ces informations pourront être utilisées par des tiers.

ELSEVIER MASSON

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Jacques-Louis BINET.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1er juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2009, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 2e trimestre 2010 — No 0190.
commission paritaire no 787 AD