Comité d'organisation

Prs Alain LARCAN+, Jean-Pierre NICOLAS, Patrick NETTER, Paul VERT, Denise-Anne MONERET-VAUTRIN

Lundi 18 Juin 2012

17 h 00 : Conférence grand public

Nouvel Amphithéâtre de la Maternité

Présentation de l'Etablissement créé par Albert Fruhinsholz et du nouveau pavillon de néonatologie, d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de biologie.

Hommage au Professeur A. Fruhinsholz, ancien membre de l'Académie (1876-1963) : Alain Larcan, Ancien Président de l'Académie, et Paul Vert.

17 h 15 : à la pointe de la périnatalité

- **Jean-Michel Hascoët** : *Des enfants sauvés par milliers : Les cinquante ans de la néonatologie* .

- **Emmanuelle Schmitt : ***Place de l'IRM dans l'imagerie périnatale*.

18 h 15 - A**llergies du nourrisson : peut-on prévenir ? peut-on guérir ?**

- **Anne-Denise Moneret-Vautrin** : *Allergie alimentaire*

- **Cyril Schweitzer** : *Allergie respiratoire*.

Mardi 19 Juin 2012

SEANCE ACADEMIQUE

Auditorium du Musée des Beaux Arts

Influence des contraintes mécaniques sur les cellules et les tissus par Jean-François STOLTZ (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, UMR CNRS 7561, bipôle Université Lorraine – Nancy Natalia DE ISLA, Véronique DECOT, Patrick MENU, Céline HUSELSTEIN, Danièle BENSOUSSAN et Alain LARCAN+)

Les cellules du corps humain sont soumises en permanence à des contraintes (ex : pression sanguine, contraintes liées aux mouvements…). Celles-ci varient de quelques Pascals (contraintes de cisaillement à la paroi vasculaire) a plus de 10 mégaPascals (contrainte sur le cartilage de la hanche). Les premières observations qualitatives, laissées sans suite, sont celles de Meyer (1866) et surtout Wolff (1870), qui suggérait que la « forme et la structure du fémur étaient contrôlées par des lois mathématiques ». Il définissait sans le dire le phénomène d'adaptation tissulaire.

A la même période, W. Roux écrivait « que de nombreuses cellules étaient influencées par des stimuli fonctionnels tels que pression et tension ». Cependant ce n'est que au cours des trente dernières années qu'il a été montré que les contraintes mécaniques étaient susceptibles d'influencer les propriétés des cellules (physiologie, synthèse, expression de gènes…). La physique, la biologie et la mécanique cellulaires ont connu au cours des trente dernières années une révolution conceptuelle avec le développement de la biologie moléculaire, de la génomique et aussi de la mécanique puisqu'il est aujourd'hui possible de mesurer des forces de l'ordre du picoNewton et des déformations nanométriques. Ceci a permis de mieux appréhender la relation entre les paramètres mécaniques locaux et les fonctions cellulaires (concept de mécanobiologie). Il a pu ainsi être montré que non seulement la quasi-totalité des cellules sont sensibles aux paramètres mécaniques de l'environnement mais aussi à leurs origines et à l'histoire des contraintes appliquées. Si les effets biologiques des contraintes mécaniques sont maintenant bien décrits pour de nombreuses cellules, les mécanismes expliquant ces phénomènes restent mal connus. Comment, en effet, expliquer le passage d'un stimulus mécanique à un phénomène physiologique (comme la sécrétion, l'expression d'un récepteur ou l'activation d'un gène…). On admet aujourd'hui que ces phénomènes peuvent être schématiquement décrit en quatre étapes : - le couplage mécanique qui implique la transformation de la force appliquée en une force détectable par les cellules (ex : pression sur un os qui induit une circulation de fluide dans le système canaliculaire) ; - la mécanotransduction proprement dite qui correspond à l'action des forces induites sur des structures spécifiques (mécanorécepteurs) ; - la transduction du signal (conversion du signal mécanique en signaux physiologiques intracellulaires) ; - la réponse cellulaire : régulation des gènes, libération de facteurs autocrines ou paracrines, expression de récepteurs spécifiques, …Si les étapes trois et quatre sont souvent bien décrites, la compréhension des étapes un et deux nécessite le développement de modèles et d'approches expérimentales spécifiques à chaque type cellulaire (ex : répartition des contraintes sur et dans la cellule endothéliale, polymérisation et orientation des éléments du cytosquelette…).L'importance des contraintes mécaniques sera illustrée à travers l'exemple de différentes cellules (ostéoblastes, chondrocytes, cellules endothéliales vasculaires, cellules musculaires lisses ou squelettiques…).

Fibrose cardiaque et arythmies : de la cellule au patient par Etienne ALIOT (Hôpital cardiologique – Chu Nancy, et Patrice LACOLLEY)

La plupart des pathologies cardiaques associées à des troubles du rythme (incluant entre autres l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies dilatées, les maladies valvulaires et le vieillissement), ont en commun une caractéristique pathologique, l'augmentation de la fibrose cardiaque. Celle-ci est caractérisée par une augmentation des dépôts de collagène interstitiel, la prolifération et la transformation des fibroblastes en myofibrolastes. Cette augmentation de la fibrose cardiaque est généralement corrélée avec une augmentation de la pression ventriculaire gauche télédiastolique et une diminution de la fraction d'éjection. Il existe plusieurs mécanismes potentiels à travers lesquels un niveau critique de fibrose cardiaque peut faciliter la survenue d'un trouble du rythme et en particulier les phénomènes de rentrée. Une association est, du reste aujourd'hui, clairement établie entre l'augmentation de la fibrose myocardique et l'augmentation de l'incidence des arythmies, tant au niveau atrial (fibrillation atriale) qu'au niveau ventriculaire (arythmies ventriculaires éventuellement responsables de mort subite). La fibrose cardiaque est un phénomène dynamique et non un processus statique. Les modalités actuelles d'imagerie comme l'IRM permettent aujourd'hui d'évaluer quantitativement la fibrose myocardique (par l'étude du rehaussement tardif du Gadolinium) chez les patients à risque d'arythmie. D'un autre côté, les mesures en série des marqueurs sérologiques de la fibrose tel le TGF bêta 1 peuvent être un complément effectif efficace à l'IRM pour prédire et/ou estimer l'évolution de la fibrose cardiaque. L'angiotensine II et les agents bloqueurs de l'Aldostérone sont capables de diminuer la fibrose cardiaque et il existe indiscutablement un potentiel clinique bénéfique de ces médications dans la prévention primaire ou secondaire de la fibrillation atriale et de la mort subite. D'autre part, l'évaluation de la fibrose cardiaque permettra probablement de mieux guider les indications d'ablation de la fibrillation atriale. De même, on peut s'attendre à ce que l'IRM associée à des mesures répétées des marqueurs sérologiques de la fibrose améliore la mise en évidence des patients à risque de mort subite.

Marqueurs du sepsis en réanimation par Pierre-Edouard BOLLAERT, Sébastien GIBOT, D. BARRAUD

et Alain LARCAN+)

Le sepsis est une cause habituelle d'admission en réanimation concernant près de la moitié des patients admis. Il est aujourd'hui très probable que la précocité du traitement anti-infectieux joue un rôle pronostique considérable. Il est également établi que les signes cliniques et biologiques d'infection ne sont ni suffisamment sensibles, ni suffisamment spécifiques pour permettre un diagnostic fiable dans des délais rapides. Une antibiothérapie instaurée sur des arguments de faible probabilité concernerait un grand nombre de malades de réanimation, faisant courir un risque écologique bactérien considérable. Il existe ainsi un besoin d'outils cliniques ou biologiques permettant de distinguer l'infection de manifestations inflammatoires non spécifiques et cela notamment pour des infections sévères dont le traitement est particulièrement urgent. De nombreux biomarqueurs ont été ainsi proposés depuis de nombreuses années. La procalcitonine a fait l'objet de travaux prometteurs dans ce domaine. Cependant, sa performance diagnostique en réanimation reste sujette à caution avec des résultats parfois contradictoires, la procalcitonine pouvant être élevée dans les états de choc non septique, dans l'arrêt cardiaque réanimé ou chez des malades post-opératoires. Des faux-négatifs peuvent être également observés à la phase précoce du sepsis ou pour des infections localisées. Plus récemment, la forme soluble du triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) et l'intensité de l'expression du CD64 sur les polynucléaires neutrophiles ont fait l'objet d'évaluations favorables chez des malades de réanimation. Cependant, aucun de ces marqueurs n'offre de performances diagnostiques absolues en réanimation. Une étude récente a proposé de réaliser un score combinant l'usage de ces trois marqueurs. Celui-ci permet une performance diagnostique supérieure à celle de chacun des trois biomarqueurs le constituant. Une seconde question concerne l'aptitude des biomarqueurs à guider l'antibiothérapie, c'est-à-dire décider sur une valeur-seuil de son instauration et du moment d'arrêt de ces antibiothérapies en fonction du profil évolutif du marqueur. Il existe maintenant une expérience assez importante d'utilisation de procalcitonine dans cette indication. Le bien fondé de ces approches en routine clinique mérite encore d'être évalué sur de grandes cohortes de patients en mesurant plus précisément leur rapport coût-bénéfice

Influence épigénomique des donneurs de groupements méthyles (Vitamine B12 - Folates) aux stades précoces et tardifs de la vie par Jean-Louis GUÉANT et Jean-Pierre NICOLAS (Unité Inserm U954 – Université de Lorraine – Nancy)

La nutrition et les conséquences métaboliques de la malnutrition peuvent influencer le vieillissement pathologique en mettant en jeu des mécanismes épigénétiques, épigénomiques de l'expression de gènes dès les premières étapes de la vie. Dans nos sociétés, les carences

en donneurs de méthyles sont responsables d'un petit poids à la naissance lui même est prédictif de pathologies telles que le syndrome métabolique, le diabète de type 2, ainsi que l'insuffisance cardiaque, la stéatose hépatique et les pathologies inflammatoires systémiques. Les carences en donneurs de méthyles et la surnutrition sont impliquées aussi à des stades tardifs du vieillissement cellulaire et tissulaire en augmentant le risque de survenue de ces mêmes pathologies. La carence en donneurs de méthyles est fréquente en Europe de l'ouest et du nord, notamment pendant la période gestationnelle et périnatale et au cours du vieillissement. La surnutrition est fréquente dès l'adolescence. Nos travaux abordent l'étude de ces mécanismes en les focalisant sur la séquence carence en donneurs de méthyles/surnutrition pendant la période périnatale et la surnutrition ultérieure, en fonction de ce contexte épidémiologique. L'une des conséquences majeures de la carence en donneurs de méthyles sur le métabolisme des monocarbones est la diminution de synthèse de la S-adénosyl-méthionine, qui est le substrat universel indispensable aux mécanismes épigénomiques et épigénétiques de méthylation impliqués dans la régulation de l'expression des gènes. Ces mécanismes influencent la prolifération et la différenciation cellulaire, notamment au niveau d'aires sensibles au vieillissement pathologique du cerveau, la régulation du métabolisme énergétique et la plasticité fonctionnelle des tissus. La carence favorise une désactivation des voies efférentes liée aux récepteurs des peroxisomes et des oestrogènes. Ils influencent directement les capacités d'adaptation cellulaire, au niveau du cerveau, du cœur, du foie, ainsi que de l'aire viscérale mésentérique, cibles également des manifestations pathologiques liés à la surnutrition, au syndrome métabolique et au vieillissement pathologique en général. La carence en donneurs de méthyles augmente certaines formes d'homocystéine qui, en produisant des modifications post-traductionnelles,altèrent les propriétés fonctionnelles de protéines clé du cytosquelette et du trafic vésiculaire, avec une perte de la neuroplasticité et de la plasticité cardiomyocytaire. En favorisant la formation d'agrégats protéiques, ce mécanisme peut agir sur le vieillissement cérébral pathologique.

Les avancées récentes de la chirurgie rétinovitréenne par Jean-Paul BERROD

Les progrès de l'imagerie non invasive par tomographie à cohérence optique (OCT) ont engendré une amélioration du bilan préopératoire et des indications de la chirurgie vitréorétinienne. Les techniques chirurgicales mini-invasives transconjonctivales 23 et 25-gauge ont raccourci la durée opératoire et simplifié les suites. L'utilisation de colorants, Brillant Blue G et acétate de triamcinolone, a rendu plus sûre la dissection épirétinienne. ***Le décollement de rétine*** *est une affection cécitante exigeant une prise en charge chirurgicale urgente. Son incidence de 13,6/100 000 a progressé de 45 % au cours des vingt dernières années. Le risque moyen*

cumulé tout au long de la vie qui est de 0,2 à 0,7 % dans la population générale passe de 1,6 à 9,3 % chez les myopes. Les adultes opérés de cataracte ont un risque multiplié par cinq et une prévalence de 2,3 % sur huit ans. Il est essentiel, après un examen clinique soigneux, de bien définir la stratégie chirurgicale adaptée à chaque patient. Ainsi, une chirurgie externe associant indentation et cryoapplication sera-t-elle parfaitement adaptée à un décollement « rétinogène » par désinsertion à l'ora ou trou rond atrophique. À l'inverse un décollement survenant sur un œil myope fort ou pseudophaque sera le plus souvent opéré par voie interne grâce à la vitrectomie trans-conjonctivale de petit calibre, réalisée sous système à vision panoramique. Les résultats : la réapplication anatomique de la rétine est un préalable indispensable à la récupération fonctionnelle. Elle survient dans 75 à 90 % des cas après une intervention, et dans plus de 90 % après plusieurs interventions. La récupération fonctionnelle, liée à l'état maculaire, est corrélée à la hauteur du soulèvement ainsi qu'à l'intégrité de la ligne de l'article externe des photorécepteurs, visible sur les coupes OCT pré et postopératoires. Les complications sont la récidive du décollement par prolifération vitréorétinienne ou par nouvelle déchirure, ainsi que les oedèmes maculaires. Conclusion : les techniques microchirurgicales dont les indications sont actuellement bien codifiées, permettent de réappliquer près de 90 % des rétines en une opération. La récupération fonctionnelle est liée à la durée ainsi qu'à la localisation initiale du soulèvement.

Les pathologies maculaires

sont actuellement les indications les plus fréquentes de vitrectomie. Elles ont particulièrement bénéficié des progrès de l'imagerie en OCT qui permet de les caractériser avec précision et d'affiner les indications. La vitrectomie ayant comme principale complication la cataracte, la réalisation d'une intervention combinée vitrectomie et chirurgie de la cataracte, facilite la récupération fonctionnelle, tout en accélérant la réhabilitation des patients. La chirurgie combinée des trous maculaires et de la cataracte permet en une opération une fermeture de plus de 94 % des trous maculaires avec un gain moyen d'acuité de trente lettres ETDRS. La chirurgie combinée des membranes épirétiniennes et de la cataracte permet un gain moyen d'acuité de 20 lettres ETDRS. Enfin les tractions vitréomaculaires qu'elles soient dégénératives, myopiques, ou diabétiques, bénéficient également de l'apport de la vitrectomie avec pelage. Le gain d'acuité varie de cinq à trente lettres. Si certaines indications semblent donner des résultats stables et constants comme les trous maculaires ou les membranes épirétiniennes, la chirurgie de la macula du myope fort ou du diabétique reste encore un challenge, alors que les indications de chirurgie dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge ont considérablement diminué depuis l'utilisation des antiVegf par voie intravitréenne.