

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE
DE MÉDECINE

publié par

MM. Daniel COUTURIER, Secrétaire perpétuel
et Jean-François ALLILAIRE, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du CHAFFAUT



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.

Daniel COUTURIER, Secrétaire perpétuel
et Jean-François ALLILAIRE, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du CHAFFAUT

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 « Bioreserch Index » du Biosciences Information Service (Philadelphie), dans l'index Medicus, dans Excerpta medica et dans le « Bulletin Signalétique » du CNRS (Paris).

sommaire

Éloge de

1057 Jean NATALI (1921-2014)

Fabien Koskas

Séance dédiée : « Désynchronisation de l'horloge interne et santé publique »

1073 Introduction

Yvan Touitou

Communications

1081 Pollution de l'horloge interne par la lumière la nuit, un problème de santé publique

Light at night pollution of the internal clock, a public health issue

Yvan Touitou

1099 Désordre circadien du sommeil de l'adolescent : rôle du multimédia

Circadian disorders of sleep in adolescence: impact of the multimedia

Carmen M. Schröder

1115 Gènes d'horloge : de la drosophile à l'homme

Clock genes: from *Drosophila* to humans

François Rouyer

Séance thématique : « Innovations pédagogiques en médecine : mannequins, jeux de rôle et avatars »

1133 Introduction

Michel Cosson, Gilles Crépin

Communications

1135 Les évolutions pédagogiques liées au numérique dans le champ de la santé

Pedagogical developments linked to digital technologies in health care

Patrick Lévy, Jean-Paul Romanet, Olivier Palombi, Daniel Pagonis

1143 Mannequins simples et complexes pour l'enseignement initial et continu des gestes

Simple and complex mannequins for the initial and continuing education actions

Émilie Duburcq-Gury, Julien Poissy, Mercè Jourdain

1153 Jeux Sérieux et Avatars

New insights into virtual medical education and assessment, Serious Games, and Digital Platforms

Pierre Pasquier, Stéphane Gaudry, Antoine Tesniere, Alexandre Mignon

1165 Les simulations de consultation et la question des acteurs — patients simulés ou standardisés

Medical consultation simulations and the question of the actors — simulated or standardized patients

Soisik Verborg, Ingrid Cartier, Jérôme Berton, Jean-Claude Granry

1173 Conclusion

Gilles Crépin

Séance dédiée aux spondyloarthrites

1175 Introduction

Daniel Bontoux

Communication

1177 Implication de la voie Th17 dans la physiopathologie des spondyloarthrites

Involvement of Th17 pathway in spondyloarthritis

Daniel Wendling

Communications

- 1187 Épidémiologie des démences en Afrique sub-saharienne**
Epidemiology of dementia in sub-Saharan Africa
Pierre-Marie Preux, Maëleonn Guerchet, et le groupe EPIDEMCA
- 1199 La matrice extracellulaire : un partenaire majeur de la cicatrisation des plaies**
Extracellular matrix : a major partner of wound healing
François-Xavier Maquart

Communiqués

- 1211 Les complications du diabète de type 2 exigent une prévention multifactorielle qui passe obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique**
Claude Jaffiol, Pierre Godeau, au nom de la commission XVI (Médecine générale et exercice médical libéral)
- 1215 À propos du maintien ou de la levée de l'obligation vaccinale**
Yves Buisson, Pierre Bégué, au nom de la commission VII (Maladies infectieuses et tropicales)

Présentation d'ouvrage

- 1219 Gaston Contremoulins 1869-1950.** — Patrick Mornet. Association des Anciens Internes des Hôpitaux de Paris, 2013, 191 p. *Présentation par Emmanuel Alain Cabanis*

Vie de l'Académie

- 1223 Conférence invitée — Présentation du modèle du Service de Santé des Armées 2020**
Jean-Marc Debonne
- 1235 Compte-rendu de la réunion commune de l'Union Médicale Balkanique et de l'Académie nationale de médecine (21 et 22 septembre 2015)**
Michel Huguier
- 1237 Actes**

Recommandations aux auteurs

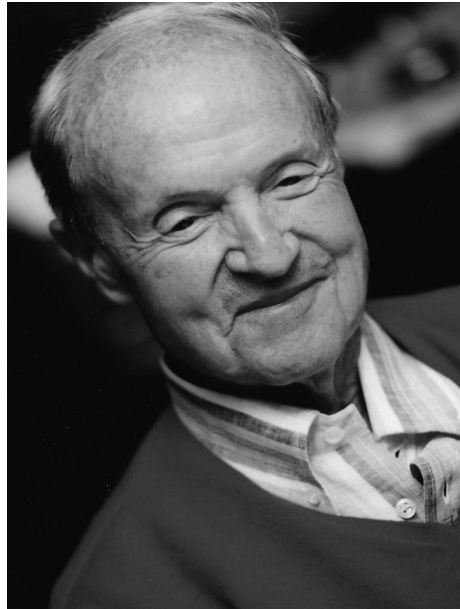
- 1253 Instructions**

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

- 1255 Tarifs et modalités**

Éloge de Jean NATALI (1921-2014)

Fabien KOSKAS *



Avant-propos

Le 13 septembre 2014 s'éteignait Jean Natali (JN). Avec sa famille et ses amis, nous avons tenu à ce que ce fut dans son service dont je suis l'héritier de la seconde génération. JN a en effet survécu de près d'un an à son successeur direct qui aurait dû rédiger le présent éloge. Il m'échoit donc l'insigne honneur, moi qui ne fus que son dernier chef de clinique, son benjamin en quelque sorte, de porter le flambeau funèbre de ce Grand Homme.

Les origines

Ces origines sont méditerranéennes ou plus précisément comme il insistait pour le revendiquer, inscrites dans un triangle tyrrhénien entre la Corse, la Toscane et Marseille.

C'est en effet à Ficaja qu'est né le grand père de Jean Natali. Ficaja est un village de Castagniccia, une microrégion couverte comme son nom l'indique, par une forêt de châtaigniers. C'est une commune de moyenne montagne, dominée par le Monte San Petrone (1 767 m). Voici le témoignage de Mr. Giustiniani observateur essentiel de l'Île au 15^e siècle sur cette région : « Le pays jouit d'un air sain, et est habité par de braves gens ; il produit des céréales et des châtaignes en assez grande quantité, du bois, des fruits et les meilleures cerises de l'île. ». Le Fium'Alto qui irrigue Ficaja se jette dans la mer Tyrrhénienne, cette mer qui baigne au nord, l'ancienne cité tutélaire

de l'Ile, Pise et Livourne où est née la mère de JN. Dès l'âge de six mois, M^{me} Natali mère devient marseillaise quand son père s'installe dans la ville Phocéenne et y fonde une petite entreprise spécialisée dans les tonneaux de grandes dimensions. JN affectionnait cette devise du tonnelier qui apparaissait sur une gravure de son bureau : *Mes Cercles Sur Mon Dos, Mes Outils à La Main, Je Conserve à Propos, Du Plaisir Aux Humains*. L'attachement de JN à ses parents est tel qu'il transparait à toutes les lignes de son discours et en tous cas des notes qu'il a eu la charité de me laisser. Né en 1890, le père de JN est un miraculé de la terrible hécatombe 1910-1918 qui a vu se succéder la campagne du Maroc et la grande guerre. Il devient par promotion interne ingénieur de la compagnie ferroviaire PLM.

Une enfance ensoleillée

JN naît à Paris le Premier Décembre 1921 à l'occasion d'une affectation transitoire de son père mais la petite famille retourne bien vite à Marseille où jusqu'à ses dix ans, JN et son frère jouissent de l'amour et du dévouement sans limite de leurs parents dans cette petite maison avec jardin qu'un tram reliait directement au centre-ville, à la gare Noailles et au lycée Thiers. Installé sur les terres de l'ancien couvent des Bernardines, ce lycée est depuis la Révolution le point de départ de nombre d'illustres trajectoires. JN y fait la satisfaction de sa Maîtresse d'école jusqu'en 8^{ème} puis de ses maîtres. JN se souviendra avec tendresse de sa mère qui venait, à la sortie des classes, dès le printemps pour emmener les enfants Natali se baigner à la Plage des Catalans. Le Vieux Port, Notre Dame de la Garde, toutes les merveilles de la cité Phocéenne que le jeune JN s'approprie littéralement grâce aux promenades en camion avec son grand-père désormais retraité et aux voyages familiaux dans le petit train côtier jusqu'à Martigues et tout particulièrement Carry le Rouet où il croise le futur Compagnon de la Libération Pierre Pène qui en assurera plus tard le mandat de maire pendant 24 ans. Toutes ces merveilles Phocéennes resteront ce socle de lumière commun avec son futur mentor André Sicard.

Les études, la France...

À dix ans, JN retourne à Paris et y complète ses études jusqu'au baccalauréat « Philosophie-Mathématiques » au lycée Rollin devenu aujourd'hui Jacques Decour au pied de la butte Montmartre. Au crépuscule de sa vie, JN se souvient encore des extraordinaires professeurs qui lui firent faire les premiers pas dans ses humanités, en particulier d'un Mr Roger qui faisait découvrir la philosophie à des bambins de 10 à 12 ans d'une façon inoubliable. C'est alors son professeur de Sciences Naturelles qui lui fait découvrir une vocation de médecin. Les vacances, JN les partage entre Castagniccia de ses ancêtres, mais il s'y ennuie un peu, les plages des environs de Marseille, berceau des Sicard et la Haute-Loire où les Natali jouissent du confort primitif d'une petite maison adossée à une grande ferme où « tout se passait encore comme au moyen-âge » : Pas d'électricité ni de pétrole ni même de chevaux. Ce sont des bœufs qui fournissent la force motrice. La richesse est faite des magnifiques vaches de Salers et de troupeaux de moutons. On vit d'une polyculture

de subsistance et d'une source d'eau pure à proximité. Les deux évènements annuels sont l'arrivée de la batteuse à vapeur qui permet de récolter le blé et l'orge en deux jours et l'ouverture de la chasse qui garnit les tables de lièvres et de perdreaux. Quelques kilomètres en aval, se trouvait la Burnoncle Saint-Julien de Paul Pialoux dans cette Auvergne, cette France rurale qui a perdu la moitié de ses enfants au champ d'honneur de la grande guerre. Peut-être faut-il comprendre ici pourquoi une des options funéraires suggérées par JN à sa famille pour sa dernière demeure était que ses cendres soient dispersées dans les sources de la Loire au Mont Gerbier-de-Jonc... C'est l'autre qui fut choisie, à Arcachon.

La guerre et les études de médecine

JN se retrouve bachelier à l'été 39 et la seconde guerre éclate véritablement le 2 septembre. Paris est en partie évacuée et JN doit faire son PCB à Caen. Alors que sonne le glas de la défaite, il trouve refuge en Haute Loire puis peut retourner à Paris pour entreprendre ses études de médecine. C'est à l'Hôtel-Dieu que JN fait ses deux premiers stages, le premier chez Noël Fiessinger et le second chez Henri Mondor. JN prépare l'externat avec ardeur. Il est nommé à son premier concours en 1941. 1942 fut la première de ses 45 années de service à l'Assistance Publique, devenue depuis Assistance Publique Hôpitaux de Paris. JN se souviendra jusqu'à la fin de ces « cinq mois merveilleux » en tant qu'externe avec déjà pour jeune patron André Sicard, pour chef de clinique Gabriel Laurence et pour interne son compatriote Lucien Leandri. Titulaire, JN est affecté aux Enfants Malades chez Pierre Huet. Il y a la chance de travailler avec Jacques Huguier, le père de Michel, membre de cette prestigieuse compagnie. Apparemment c'est à ce moment que l'histoire d'amour avec la Chirurgie devient passion. Jacques Huguier lui donne le goût de la rigueur, de la clinique et la technique chirurgicale. Il lui demandera plus tard d'être son témoin de mariage. JN choisit un poste à la Consultation de l'Hôpital Saint-Louis pour débrouiller la « Petite Chirurgie », c'est-à-dire comprendre qu'elle n'est pas si petite que cela... Son patron Gaston Picot avait en effet repris du service après sa retraite. C'est avec une patience infinie que ce grand maître de la chirurgie gynécologique par voie basse enseigne au jeune JN la gestuelle chirurgicale de base : JN devient chirurgien ! C'est aussi en Juin 1942 que JN, Maurice Gueniot et Didier Duché adhèrent au Groupe des Instructeurs et Moniteurs de La Direction Centrale De L'enseignement de la Croix-Rouge française. Quelle émotion en ouvrant ces documents jaunés par le temps retrouvés chez Pierre Deniker dans les archives du Groupe Médical de Secours et qui témoignent d'une implication dans la Résistance dont JN n'a jamais fait étalage par la suite.

Chez Noël Fiessinger, JN avait fait la connaissance d'André Lemaire qui convoitait alors un service de Chirurgie Générale dans lequel ils avaient ensemble convenu de lui réserver une poste. À un mois de la prise de cette fonction convoitée, André Lemaire prévient JN qu'il doit retarder sa date de venue dans un service qu'il ne dirige pas encore. André Lemaire ne dirige encore qu'un service de « Désencombrement Tuberculeux » à la Salpêtrière. À l'époque comme aujourd'hui, les places sont

chers dans les services prestigieux où les réservations se font longtemps à l'avance. Le 15 Mai 1943, JN intègre tout de même la division Rambuteau, aujourd'hui démolie où il assure la charge de salles communes de 30 lits... Un véritable mouiroir où la moitié des patientes, toutes des femmes, décédaient dans le mois de leur admission. Il est difficile d'imaginer aujourd'hui le sacrifice que cela représentait pour JN. Sur les huit externes dont JN, trois crachaient du BK trois mois plus tard malgré les soins personnels d'André Lemaire, immobilisé chez lui par une fracture de jambe. Le sanatorium n'étant pas à l'époque exactement le meilleur endroit pour reprendre des forces, c'est encore en Haute Loire que JN trouve refuge au Monastier sur Gazeille, à 950 m d'altitude et 20 km du Puy-en-Velay. C'est en effet là que vient de s'installer un ami de la famille. Ceci donnera à JN l'occasion de faire connaissance avec la médecine de proximité dans ce bourg de montagne coupé de tout durant cet interminable hiver 43-44. C'est à JN qu'échoient injections intraveineuses, accouchements, incisions d'abcès et même jusqu'à la section d'une bride de hernie étranglée... à la ferme. L'altitude et les largesses agricoles de ce pays d'élevage guérissent JN de sa tuberculose. Il peut enfin reprendre du service, d'abord chez Marcel Lelong puis à Saint-Louis chez Albert Sezary où il fait enfin fonction d'interne. En effet, on explique alors à JN qu'il a eu beaucoup de chance de guérir de sa tuberculose et qu'il lui faut choisir une spécialité ne requérant que peu d'efforts physiques. Une carrière de dermatologue semble alors se dessiner et, après le stage chez le grand Albert Sezary, JN devient l'externe de Robert Degos...

L'internat

La rentrée 46, JN reprend sérieusement la préparation de l'internat avec confrencier Maurice Gueniot et a la chance d'être admissible, cinquième à l'écrit au concours 47 : Robert Degos lui réserve immédiatement une place en quatrième année. JN passe l'oral sans encombre et se voit peut-être un jour professeur de dermatologie mais cette passion refoulée pour la chirurgie continue à le hanter. Le démiurge de cette passion c'est Henri Mondor avec lequel JN entretient une relation faite d'admiration, de respect et de reconnaissance. C'est en effet Henri Mondor qui l'avait réconforté quand il avait contracté sa tuberculose et encouragé à reprendre la préparation de l'internat. JN se décrit visitant le Maître dans ses appartements au 92 de la rue Joffroy, son trac devant le monogramme HM de la porte du quatrième étage, son embarras à lui expliquer ses difficultés à envisager de rendre une quatrième année si précieuse au père de la dermatologie moderne, Robert Degos pour lequel il avait de surcroit une estime infinie... pour cette « terra incognita » qu'était redevenue pour lui la chirurgie. Henri Mondor tranche alors le nœud gordien : « Vous ne pouvez pas rendre vous-même votre quatrième année à Degos... Je m'en charge ! » Ce coup de téléphone d'Henri Mondor valut à Jean Civatte sa quatrième année et a probablement contribué à sa brillante carrière que l'on connaît.

Ce délicat virement de bord effectué, JN commence son internat de chirurgien chez Henri Mondor, devenant l'interne de Lucien Leger puis celui de Claude Olivier, deux formidables tempéraments chirurgicaux qui ne s'entendaient pas toujours. La

dextérité fulgurante de l'un et la patiente minutie de l'autre incarnaient précisément l'ambivalence de la chirurgie moderne. Et toujours la bienveillance du Maître Mondor qu'il aide régulièrement avec délice. Henri Mondor reçoit son élève régulièrement avec beaucoup de bienveillance. JN regrettera plus tard de ne pas avoir fixé pour toujours le contenu et la forme de ses conversations avec son mentor.

Le semestre suivant est effectué chez Marcel Fevre, d'abord à Saint-Louis, puis aux Enfants Malades après la disparition brutale de Jacques Barthélémy Leveuf... C'est à cette occasion que se noua une amitié que le temps ne fit que renforcer avec Denys Pellerin. L'un des assistants était alors Jean Judet que JN aide régulièrement dans sa clinique de Dupleix. Le semestre suivant s'écoule chez Paul Padovani avant que celui-ci ne rejoigne Foch et que JN et ses collègues aident régulièrement à la clinique des sœurs Augustines. Le semestre suivant est chez Jean Braine qui dirige à l'époque non seulement le service de Chirurgie de l'Hôpital de Neuilly mais aussi l'Amphithéâtre d'Anatomie des Hôpitaux rue du Fer-à-Moulin. L'activité est intense. JN est le benjamin de l'équipe d'internes et plonge avec avidité dans la chirurgie générale courante dont il se gorge littéralement, notamment celle des fractures. Le semestre d'été 50 fut une révélation avec Robert Monod dont l'assistant était André Germain auquel JN vouait une grande admiration. Sans doute cette chirurgie de la tuberculose aujourd'hui fossile, collapsothérapie, throacoplasties, phrénicectomies, occupait encore une partie du service mais le service fut à ce moment le berceau de la chirurgie d'exérèse pulmonaire aujourd'hui incontournable. André Germain avait également une belle activité de chirurgie générale et bénéficiait de la collaboration d'un anesthésiste de niveau exceptionnel pour l'époque Michel Duranteau.

C'est le semestre suivant chez Jean Patel à Tenon qui décida de l'orientation finale de JN. Son assistant était César Nardi et l'orientation du service était la chirurgie digestive mais c'est Jean Patel lui-même qui s'intéressait cette discipline naissante qu'était la Chirurgie Vasculaire. Jean Patel annonce à JN qu'un jeune chirurgien assistant des hôpitaux avait entrepris un travail expérimental sur modèle animal au « Fer-à-moulin » et qu'il avait besoin d'un collaborateur. La problématique embrassée est restée d'actualité jusqu'aujourd'hui : mettre au point un substitut aortique fiable. JN hésite avant d'accepter car avec le travail d'interne, les gardes, le travail d'aide d'anatomie, les conférences d'externat et celles d'internat, la barque est déjà bien chargée. Nos discussions actuelles sur le temps de travail des internes feraient, j'en suis certain, éclater de rire les contemporains de cette époque ! L'attrait pour cette chirurgie de conquête et le charme personnel de Jacques Oudot font que JN craque. On connaît la suite avec le 14 Novembre 1950 la première mondiale de traitement d'un syndrome de Leriche par allogreffe aortique. JN reviendra régulièrement sur le caractère dérisoire des moyens disponibles pour cette avancée littéralement fondatrice : pas d'aiguilles serties, pas de clamps vasculaires, des prélèvements à la morgue et la conservation dans des conditions qui feraient s'évanouir un responsable actuel de l'Agence de Biomédecine ! Et pourtant cela a fonctionné et ouvert la voie de la chirurgie moderne de reconstruction artérielle. Ce succès vaut à JN un poste d'attaché de recherche proposé par Louis Bugnard qui dirige alors

l'Institut National d'Hygiène, embryon de l'actuel INSERM. JN conservera ce poste jusqu'à sa nomination de Chirurgien des Hôpitaux en 1955. C'est aussi ce travail qui vaut à JN sa médaille d'or, distinction fort recherchée, ne serait-ce que pour l'année supplémentaire d'internat qu'elle procure. JN fait alors son premier voyage de chirurgien au Karolinska Institute de Stockholm. L'internat se poursuit donc à Cochin chez Bernard Fey. JN y bénéficie de l'enseignement de René Kuss qu'il retrouvera à la Salpêtrière. L'internat se termine à Vaugirard chez Jean Sénèque et ses deux assistants prestigieux Daniel Morel Fatio et son « compatriote » Marcel Roux. Il avait fait la connaissance de ce dernier comme chef de clinique à l'Hôtel-Dieu qui fut toute sa longue vie son ami et son maître, lui enseignant notamment les subtilités de la chirurgie biliaire. J'ai personnellement accompagné JN dans notre réanimation et reste ému à ce jour du spectacle de JN tenant la main de son ami mourant, lui adressant quelques mots en Corse...

Le revirement finalement assez tardif de JN pour la chirurgie le privait de dernière année chez André Sicard. C'est donc à Beaujon que JN retrouve Fernand Flabeau dont il avait été l'externe plusieurs années auparavant. JN a souvent souligné l'élégance chirurgicale de ce « maître exceptionnel ». L'internat de JN se termine à la clinique Antoine Chantin avec deux enseignants au tempérament et à la discipline bien différents : Jean Gosset et Jean Dachev avec lequel JN retrouve la chirurgie thoracique.

Du post-internat au premier service de Chirurgie Vasculaire

Jacques Oudot était depuis devenu Chirurgien des Hôpitaux et avait proposé à JN de devenir son collaborateur. Un accident de la route en Juillet 1953 devait en décider autrement laissant JN orphelin. Henri Mondor propose alors à JN une place de chef de clinique. Jean Faurel permet à JN de rester chirurgien vasculaire. En 1955, JN est nommé Assistant des Hôpitaux, fonction occupée chez Robert Monod avec André Germain jusqu'en 1958. C'est cette année qu'André Sicard lui propose de fonder dans son service à la Salpêtrière une unité de Chirurgie Vasculaire. JN restera le collaborateur ô combien fidèle d'André Sicard jusqu'en 1972. L'unité fonctionne alors comme un aimant attirant de nombreuses vocations de chirurgiens vasculaires. En janvier, JN reçoit celui qui devait lui succéder Édouard Kieffer : « Je veux être chirurgien vasculaire ». JN est flatté par la demande mais objecte que ni le service ni la spécialité n'existent. On sait la suite : en 1972, cette unité de Chirurgie Vasculaire devenait un service autonome, le premier à l'AP-HP de chirurgie vasculaire. JN a dirigé ce service jusqu'à son départ à la retraite en 1987.

L'envol du service de 1972 à 1987 : JN sait s'entourer des meilleurs

Je n'ai pas eu la chance de vivre dès leur début ces moments exaltants d'envol du service mais voici le témoignage du plus fidèle de ses vétérans Max Maraval.

1960, jeune externe chez André Sicard, je fais la connaissance de JN qui venait d'être nommé agrégé. Je guettais à Beaujon ses arrivées élégantes dans l'Alfa Romeo

Giulietta rouge offerte par Jacqueline. Au bloc opératoire je me partageais entre André Sicard et JN. La chirurgie d'André Sicard était réglée et expéditive, celle des voies déjà tracées : à midi tout était fini. Celle de JN avait toutes les caractéristiques des voies à inventer : on commençait tôt, on finissait tard... Il s'agissait de longues endarteriectomies à ciel ouvert ; pas de clamps mais des pinces de Kelly entourées de compresses pour qu'elles ne dérapent pas, pas de matériel de suture dédié mais du fil de soie. Pour tout substitut artériel, les allogreffes aortiques qu'il fallait prélever à la morgue, lier de leurs collatérales au lin et conserver dans une solution de formol-pénicilline. Quelle exaltation quand ce produit permettait le lendemain de faire le « carrefour » d'un malade ! Cette première année comme externe fut celle qui m'attacha au Maître à tout jamais. Nous étions dix externes au service du Maître et, parmi nous, une seule femme, Françoise Carrance qui fit une belle carrière d'anes-thésiste et devint plus tard la compagne de JN jusqu'à ses derniers instants.

Revenu comme interne chez André Sicard en 1965, cette fois-ci au célèbre pavillon Antonin Gosset, je fus accueilli par JN qui en était l'Étoile Montante. Henri Mondor avait en effet conseillé à JN de préférer Sicard à Olivier ou Léger, pour les raisons que nous avons déjà évoquées. JN avait déjà pour chef de clinique et ami Gilbert Vinardi qui revenait de chez Michael De Bakey à Houston où la chirurgie vasculaire américaine prenait aussi son envol. Ô combien m'ont appris ces interventions durant lesquelles avec Gilbert Vinardi nous aidions JN !

Déjà célèbre, JN était submergé de clientèle de Chirurgie Générale, ce qui expliquait son installation en temps partiel. Il fut même le seul chirurgien de sa catégorie avec Henri Charkeux à résister aux sirènes du temps plein hospitalier jusqu'à la fin de sa carrière, sujet de bien des réflexions aujourd'hui... Je me réjouissais alors de l'aider régulièrement à la Clinique Turin, Junot, D'Alleray et à l'hôpital Américain. L'hôpital, JN y structurait l'activité par trois ou quatre matinées par semaine durant lesquelles s'enchaînaient la visite, la consultation et les interventions. Notre quotidien était fait de sympathectomies lombaires, d'éveinages et de ces amputations de fin de programme, apanage de l'interne de garde. Pendant ce temps, JN préparait la révolution suivante, avec quelques neurologues de la Salpêtrière dont Jean-Claude Gautier : la chirurgie carotidienne. Prévenir les AVC ischémiques avec de la chirurgie... Quel long chemin parcouru depuis ! JN fut parmi les tout premiers pionniers de ce qui fait aujourd'hui le quotidien de la prévention secondaire des AVC ischémiques. Il fallait alors tout mettre au point, jusqu'à la petite spatule en passant par les clamps, la méthode d'anesthésie, les anticoagulants ! Bien-sûr, JN accaparait ces interventions d'avant-garde, c'est tout juste si Gilbert Vinardi pouvait en faire quelques-unes... pour qu'aujourd'hui nos internes et chefs de clinique de Chirurgie Vasculaire se partagent les centaines d'interventions annuelles effectuées dans le service.

Quand je revins comme chef de clinique chez André Sicard au pavillon Antonin Gosset, JN, toujours temps partiel, se préparait à recueillir l'héritage bienveillant de son Maître Sicard qui lui laissait déjà 20 à 30 lits dans son service. Cette « unité fonctionnelle » comme on le dirait aujourd'hui était un moteur majeur de l'activité du service Sicard. La Technologie Chirurgicale Vasculaire entrait dans sa phase de

maturité avec les clamps, les aiguilles serties de monofil non résorbable, les anneaux de Volmar, les substituts artériels en Dacron tissé ou tricoté, la sonde de Fogarty et les artériographies. JN a alors recruté Édouard Kieffer comme chef de clinique. JN prend la consultation de Lariboisière, transite par la nouvelle Pitié et est de fait à la tête du seul véritable centre de Chirurgie Vasculaire de l'AP-HP. Il manquait toutefois une présence permanente dans ce service très central d'une AP-HP qui donnait désormais clairement préférence au temps plein hospitalier. JN me proposa de devenir son adjoint mais je préférerais suivre son exemple et développer une activité libérale qui m'a comblé depuis. Ce fut donc à mon collègue et ami Édouard Kieffer de relever le défi d'incarner le service jour et nuit nonobstant le temps partiel de JN. Le sillon était creusé ! En 1976, c'est enfin dans le service du Docteur Natali que je finis mon clinicat et devins l'attaché de JN jusqu'à sa retraite en 1985.

1976-1985 : l'époque Natali-Kieffer. Ni une cohabitation, ni seulement un gentlemen-agreement ni un passage de flambeau mais une sorte d'âge d'or avec le Maître JN qui éclairait de son aura tous les membres de son école, Édouard Kieffer qui en était l'enseignant rigoureux, intransigeant et omniprésent et moi-même qui en étais le grand frère, la mémoire et l'expérience.

Albert-Claude Benhamou que JN put promouvoir par la suite, Maurice Benhamou qui avait le quasi monopole de l'aide du Maître « en ville », Thierry Richard, Patrick Jue-Denis, Hiep Le Thoai, Christian Petitjean, Jean Labastie, Fabien Koskas, et bien d'autres. Telle est cette seconde génération de l'école Natali.

Voici le témoignage d'Albert-Claude Benhamou. « C'est à la Salpêtrière, dans le service d'André Sicard comme jeune externe que JN m'a communiqué ma passion pour la Chirurgie Vasculaire. Cette discipline qui devint ma vocation était alors en plein essor et s'individualisait. Les explorations vasculaires en étaient à leurs balbutiements. Pas de scanner, d'IRM ou d'angiographie numérique. Les prothèses synthétiques remplaçaient les allogreffes et l'endartériectomie et l'autogreffe veineuse saphène restaient la référence. Quelle excitation que cette conquête quotidienne de la chirurgie vasculaire ouverte. Ce qui était une aventure chez des malades jeunes et hautement sélectionnés devint précisément à cette époque un standard maîtrisé sans véritable limite d'âge pour le patient. Cette époque qui a démystifié la chirurgie vasculaire ouverte exigeait le dynamisme de jeunes loups comme Édouard Kieffer et l'attention bienveillante du Maître. JN fut un des rares maîtres de ce temps à comprendre et encourager ses élèves. La norme était alors plutôt de les limiter, parfois même de les jalouser. L'école française de chirurgie vasculaire sortait du passé. JN en était déjà le bienveillant patriarche parisien. Le cœur du Paris chirurgical vasculaire battait au rythme des staffs de la Salpêtrière et de Saint-Joseph. La concurrence était réelle mais saine. Entre JN et Jean-Michel Cormier régnait un respect courtois mais réel. Il en allait de même des échanges avec les écoles lyonnaise, marseillaise, bordelaise, strasbourgeoise, lilloise, nantaise et bien-sûr étrangères. Comment oublier cette bienveillance du Maître qui malgré un emploi du temps saturé, prenait toujours le temps du compagnonnage avec les jeunes en salle d'opération. Il était un des rares patrons de l'époque à nous permettre de progresser.

L'hôpital et la « ville » comme l'on disait étaient indistinctement le terrain de son enseignement. Dans cet enseignement, il n'y avait pas que la chirurgie vasculaire mais aussi la littérature non seulement médicale, l'actualité politique ou culturelle jusqu' au golf et aux voyages. JN nous faisait partager les délices de sa riche existence d'homme du monde. Je me revois encore à l'occasion d'un congrès à Chicago achetant un équipement complet de golf et bénéficiant des conseils d'expert de JN dans le magasin spécialisé où il avait ses entrées. En définitive, son trait de caractère le plus authentique pour moi était son amour, cette sorte d'émerveillement, cette absence totale de compétition ou de jalousie vis-à-vis des autres et tout particulièrement de ses élèves dont il encourageait constamment les audaces comme la conquête de l'aorte thoracique ou les premiers pas de l'endovasculaire. Son bonheur de vivre, sa confiance en lui et en nous m'ont donné la force de concourir d'être nommé au CHU de Tours puis de revenir à la Salpêtrière plus tard. Il aimait être surpris et initié à des idées nouvelles. Ainsi, dès la fin des années 90, lorsque j'ai eu l'intuition de la place considérable qu'allaient pendre les technologies de l'information dans l'enseignement médical et que j'ai créé l'Université Médicale Virtuelle Francophone, JN et Gérard Saillant alors notre doyen furent mes premiers soutiens enthousiastes. J'ai depuis fait bien du chemin dans ce domaine mais je n'oublierai jamais cet enthousiasme qui m'a littéralement porté ».

Ce que la Chirurgie Vasculaire et le Collège Français de Chirurgie Vasculaire doivent à Jean Natali

Aujourd'hui, la Chirurgie Vasculaire est une spécialité reconnue dans le monde entier. Elle affiche un dynamisme florissant de médecine d'appareil qui attire une vingtaine de vocations annuelles dans notre pays, de quoi assurer une homéostasie de bonne qualité. De la chirurgie macro-invasive à la médecine vasculaire en passant par toutes les techniques micro-invasives, une recherche de qualité, un appareil médico-industriel, une Société de Chirurgie Vasculaire, un CNU partagé avec la Médecine Vasculaire structurent la spécialité. C'est au Collège Français de Chirurgie Vasculaire (CFCV), notre héritage, que nous devons toute cette réussite. Le CFCV assure encore à ce jour en effet la formation initiale des chirurgiens vasculaires. Secrétaire National du CFCV, j'ai demandé à son dernier membre fondateur encore vivant Didier Melliere, grand chirurgien vasculaire et historien de la discipline, de témoigner du rôle capital joué par JN dans la création de la spécialité. Voici son témoignage :

« La chirurgie vasculaire est née au milieu du xx^e siècle. La France y a largement contribué avec les deux grandes premières que furent le pontage veineux fémoro-poplité en 1948 par Jean Kunlin, élève de René Leriche, et le remplacement de la bifurcation aortique avec une bioprothèse, en 1950 par Jacques Oudot dans le service de mon père Jean Melliere. Avec la première endartériectomie par Joao Cid Dos Santos en 1946 à Lisbonne et le premier pontage synthétique en 1953 par Blakemore aux États-Unis, ces opérations rendues possibles par la récente maîtrise des premiers anticoagulants, furent à la base de toutes les autres techniques de

chirurgie ouverte. Durant les deux décennies suivantes, la chirurgie vasculaire se développa dans divers services, au gré des inspirations individuelles. Dans les années 70, tandis que de nouvelles spécialités chirurgicales s'ajoutaient « au mou et au dur », la chirurgie vasculaire était pratiquée soit dans les services de Chirurgie Générale, soit dans ceux de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire. Dans les deux cas, la Chirurgie Vasculaire n'était pas une priorité ; dans les premiers, les opérés vasculaires se retrouvaient à côté de malades septiques ; dans les seconds, les gangrènes débutantes n'étaient pas acceptées, ce qui en vouait les malades à l'amputation ou au décès. Les services de Chirurgie Vasculaire exclusive comme ceux de Jean Natali et de Jean-Michel Cormier, pour se limiter à Paris, étaient exceptionnels. Ils se heurtaient à l'hostilité des services de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire et de la plupart des services de Chirurgie Générale. En effet, la règle est que les services spécialisés absorbent progressivement l'activité spécialisée des services généralistes. L'intérêt des malades artériels fit que la Chirurgie Vasculaire n'échappa pas à cette règle. Les services exclusivement vasculaires, acceptaient tous les malades vasculaires sans aucune exclusion, notamment les urgences y compris les gangrènes, garantissant le meilleur niveau de soins, de formation et de recherche.

Les blocages paraissaient insurmontables mais nous pûmes profiter d'une réforme de la formation des spécialités médicales âprement discutée à partir de 1976. À l'époque, deux voies se partageaient les candidats aux spécialités chirurgicales : l'internat où ils acquéraient la pratique sans formation théorique et le Certificat d'Études Spécialisées où ils bénéficiaient d'une formation théorique mais sans pratique réelle. Je m'engageai dans ce long combat pour que la formation associe les deux. Je fus aidé par le fait que six ans plus tôt, j'avais réussi, malgré les très nombreux défenseurs du « on a toujours fait comme ça », à transformer l'enseignement médical de base en regroupant les disciplines dans des Certificats Coordonnés autour d'appareils : des enseignants qui ne s'étaient jamais rencontrés durent harmoniser la matière enseignée. J'avais pu contribuer au décret qui autorisa cette nouvelle organisation de l'enseignement, l'inaugurer au CHU Henri Mondor et le diffuser en créant les Cahiers Intégrés de Médecine sur lesquels travaillèrent plusieurs générations d'étudiants.

La réforme de l'internat, officialisée par les lois du 6 juillet 1979 puis du 23 décembre 1982, permit qu'il n'y ait plus qu'une seule voie de formation associant théorie et pratique. Durant la période préparatoire, les différentes disciplines chirurgicales avaient été invitées à élaborer des programmes de formation. Or la chirurgie vasculaire n'était pas reconnue comme une discipline autonome. L'établissement d'un programme cohérent pouvait être un moyen d'obtenir cette reconnaissance. Pour cela, je me rapprochai en 1977 de JN. Par son aura, l'excellente renommée de son service, les bonnes relations qu'il entretenait avec les spécialistes des autres disciplines, il m'apparut comme l'homme idéal pour fédérer les chirurgiens vasculaires. Il accepta avec enthousiasme. Nous avions au moins quatre défis à surmonter.

La réalisation d'un programme réaliste n'était pas le moindre. Elle buttait sur la diversité des pratiques et des convictions. En l'absence d'études randomisées, les

Ecoles s'opposaient sur les indications et les techniques. J'avais souffert de ces difficultés lors de l'établissement des Certificats Intégrés. Avec ses extraordinaires qualités humaines, JN sut persuader les chefs de service parisiens et de province de se réunir pour élaborer des consensus. Ce fut une véritable révolution des mentalités. C'est ainsi que naquit le CFCV.

Le deuxième défi était de donner à cette structure des statuts qui inciteraient tous les chirurgiens vasculaires de France, universitaires et libéraux, à en devenir membres et à y collaborer. Pour cela, il fallait qu'ils puissent espérer jouer, à tour de rôle, une fonction de leader. Ces statuts furent si bien pensés qu'ils sont globalement inchangés un demi-siècle plus tard. Tout naturellement président fondateur JN, réussit à convaincre la très grande majorité des chirurgiens vasculaires de s'inscrire au CFCV.

Le troisième défi consistait à neutraliser les anticorps sécrétés par la Chirurgie Générale et la Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire. Critiques, injures, menaces et chantages subis étaient d'une violence inimaginable aujourd'hui. JN y opposa une conviction calme et souriante et fut l'artisan principal de cette paix dont nous savions la fragilité.

Il restait un quatrième défi : faire reconnaître l'autonomie de la Chirurgie Vasculaire par les ministères de la Santé et des Universités. En 1979, convoqué par Jacques Barrot, alors ministre de la Santé, j'ai pu le convaincre du bénéfice en matière de qualité des résultats médicaux et des coûts de santé. Trois ans plus tard, le pouvoir ayant changé de bord politique, le combat fut à recommencer face aux manœuvres persistantes des chirurgiens digestifs et cardio-vasculaires. L'Éducation Nationale mettait en place le Conseil Supérieur des Universités avec ses différentes sections. L'ensemble des chirurgiens récusait cette structure. L'Éducation Nationale me signifia que si je signais, la Chirurgie Vasculaire deviendrait une section indépendante. Je signai, non sans payer un lourd tribut de reproches et de mépris. Au terme, l'autonomie de la Chirurgie Vasculaire était définitivement reconnue, bien avant qu'elle ne le soit dans la plupart des pays occidentaux.

Comme nous l'avions prévu, cette reconnaissance fut suivie de la création de services de Chirurgie Vasculaire dans presque toutes les villes universitaires de France. La structuration de la formation des chirurgiens vasculaires devint un modèle pour les autres disciplines. La recherche appliquée connut un essor décuplé. Quelques années plus tard le Collège commença à établir des « recommandations » consensuelles qui, à leur tour, furent des modèles pour les autres disciplines chirurgicales.

Sans la détermination souriante de JN, soutenue par la performance de son service et son amitié courtoise avec tous ses collègues, il est probable qu'aujourd'hui la Chirurgie Vasculaire Française dépendrait d'autres disciplines, au détriment des chirurgiens vasculaires comme de leurs malades.

À plusieurs reprises, il s'en fallut de peu que ce combat ne soit perdu. Il ne fut gagné que parce que beaucoup ont choisi de défendre l'intérêt des malades plutôt que de poursuivre des rivalités fratricides. Puissent s'en souvenir ceux qui auront à affronter les défis futurs ».

Ma dette personnelle envers le Maître

Au début des années 80, celles de la fin de mon internat, la Chirurgie Vasculaire est déjà une discipline recherchée et convoitée par les jeunes chirurgiens. Tous les candidats parisiens se précipitent chez JN ou Jean Michel CORMIER pour réserver leur dernière année, précieux sésame d'entrée dans la discipline. Hélas, un oukase irréflecti de l'Avenue Victoria décide de la suppression, à partir de ma promotion de la possibilité de réserver sa dernière année. Ceci nous inflige une bien douloureuse double peine, non seulement de ne plus pouvoir contrôler notre choix de discipline mais de voir la voie oblitérée par tous ceux des générations précédentes qui avaient conservé le droit de réserver. Imaginez mon désespoir ! Je suis alors moniteur et bientôt assistant d'Anatomie à la Pitié chez Christian CABROL et travaille déjà aux injections vasculaires à la faculté. C'est JN qui me donne la clé de la solution : faire de mes travaux un mémoire de médaille, médaille qui m'offrirait le privilège d'une année supplémentaire avec choix possible. Je ne le savais pas à l'époque mais ce qu'il me conseillait était tout simplement de suivre son exemple, lui qui avait obtenu en son temps la médaille d'or. Ce conseil m'offrit le bonheur d'un semestre chez Jean-Michel Cormier et un semestre final chez JN, puis la promesse d'un clinicat chez Jean-Claude Patel avec François Bacourt puis chez JN avec Édouard Kieffer. Par la suite et même après avoir cédé son service à Édouard Kieffer, JN a constamment suivi ma carrière avec la bienveillance d'un père. Je le revois visitant à la fois émerveillé et apitoyé l'arrière-boutique de mon « bureau » où je fabriquais la nuit les premières endoprothèses aortiques sur mesure qui devaient être implantées le lendemain à ces malades « compassionnels ». Il défendit de façon acharnée, je le sais, auprès de l'Académie de Médecine ma candidature au prix Delannoy Robbe 1990, première dotation de mon laboratoire. Je le revois assistant émerveillé à nos interventions sur l'aorte thoracique, lui qui avait jeté les bases sans lesquelles aucune de ces interventions ne serait possible. C'est sur son insistance que je rejoignis l'Académie de Chirurgie. C'est à ses interventions répétées que je dois mon admission comme membre correspondant permanent à l'Académie Nationale de Médecine. Il me fit réécrire mon dossier de candidature un nombre incroyable de fois, toujours avec cette ineffable gentillesse et cette volonté paternelle que je lui succède car « vous savez mon cher Fabien, je ne suis pas éternel ». Eh bien si, Mon Cher Maître, vous le resterez dans nos cœurs.

Le rayonnement international de l'École Natali

JN ne s'est pas contenté de mettre la chirurgie vasculaire sur les fonts baptismaux de l'hexagone. L'École Natali a en effet créé les conditions d'une propagation internationale de la discipline et non seulement dans les pays francophones ou francophiles. À l'origine de ce rayonnement, on retrouve la générosité du personnage. Dès les premiers succès, le service de JN se transforme en une véritable tour de Babel acceptant sans les pinailages administratifs actuels toutes les volontés de formation, venant même des antipodes. Il suffisait de baragouiner une demande au Maître pour se retrouver faisant fonction d'interne dans le service et être enseigné avec pratique-

ment la même bienveillance que les collègues officiels IHP. Je me souviens de ce pauvre collègue Chinois ne parlant pas un mot de Français, bien avant que l'Empire du Milieu ne s'ouvre au monde, qui avait été envoyé dans le service pendant un an avec la somme royale de 150 francs par mois pour subsister. Le maître veillait personnellement à trouver ici un poste officiel de FFI, là des aides opératoires en ville pour permettre à cette Légion Etrangère de courageux candidats à l'apprentissage de la chirurgie vasculaire de réaliser leur projet. La quasi-totalité de ces élèves étrangers se considèrent aujourd'hui comme des représentants de l'École Natali ayant pour beaucoup formé école chez eux ou dans leur pays d'adoption. Il serait impossible de les citer tous tant ils sont nombreux mais nous nous contenterons de dire qu'ils couvrent tous les continents sauf l'antarctique. Citons Domenico Palombo, devenu l'éminent président de la Société Italienne de Chirurgie Vasculaire et membre de nos académies :

« Homme de science et de culture, JN a laissé une trace profonde dans la chirurgie vasculaire européenne et en particulier italienne. Pendant de nombreuses années, le Pavillon Antonin Gosset de la Salpêtrière qui abritait son service, a été le point de repère et la maison commune de jeunes chirurgiens du monde entier et en particulier italiens. C'est justement pour ce mérite exceptionnel, que l'Université de Gênes lui a décerné en 2014 sa prestigieuse Médaille d'Honneur de Médecine et de Pharmacie. JN a non seulement créé son service mais en a fait une réalité internationale ouverte et innovante, une arène d'enseignement et de croissance culturelle dans laquelle chacun, sans distinction d'origine, pouvait se sentir chez soi, chacun respecté et mené vers une plus grande connaissance de la science chirurgicale, avec la grâce, l'humanité et l'autorité dont seul un « grand patron » est capable. JN n'était pas seulement un exemple pour ce qui a trait à l'art de la chirurgie, la culture et l'ouverture d'esprit, il l'était également par la disponibilité envers ses élèves qu'il suivait et conseillait au-delà de leur parcours à la Salpêtrière. Il savait construire avec eux un rapport durable qui faisait que ses élèves lui étaient liés de façon indéfectible, prenaient conseil auprès de lui et le considéraient comme un repère leur vie durant. En tant que membre de l'Académie de Chirurgie et de l'Académie de Médecine, il a su maintenir un réseau de collaborations et de présences internationales, notamment italiennes, conservant ainsi jusqu'à sa disparition son rôle européen et international. JN a créé et contribué à développer une chirurgie vasculaire moderne qui décollait à l'époque. Venant des plus grandes villes et universités italiennes de très nombreux chirurgiens furent accueillis dans le mythique Pavillon Gosset. L'enseignement et le conseil étaient disponibles pour tous. Nous formions une communauté idéale qui ressuscitait le principe même d'Universitas dans son acception originelle de vie commune entre maître et élève. Grand pour sa culture chirurgicale, grand pour son humanité, Jean Natali restera pour nous tous et en particulier pour les « élèves italiens » un idéal, un exemple et un guide sur le plan de la science chirurgicale et encore plus sur le plan humain ».

Jean Natali, un expert regretté

JN fut aussi pendant des décennies l'expert judiciaire de référence de la spécialité. Pour l'un de ses élèves, lui aussi chirurgien vasculaire et expert près les Tribunaux, Jean-Charles Poullain, JN avait une exceptionnelle connaissance des arcanes de l'Expertise judiciaire et de la Jurisprudence, à telle enseigne qu'il était pour beaucoup de magistrats et de compagnies d'assurance, le « sachant », comme on dit en Droit, de référence. Tous les congrès, les controverses, les réunions scientifiques de médecins et de chirurgiens vasculaires comportaient jusqu'au début de ce siècle un exposé de Jean Natali sur les risques médico-juridiques de ces professions. Chirurgien à la fois hospitalier et libéral, expert de référence JN, s'abstenait systématiquement, à juste raison, de critiquer ou surtout de qualifier le comportement du confrère mis en cause. Pour lui, l'expert est commis pour donner un avis médical et non pour juger ou charger une partie. Tous les collègues qui ont eu la chance d'être expertisés par ses soins se souviennent de sa bienveillance, même si les intérêts des plaignants étaient toujours respectés et défendus avec justice. Compréhension et conciliation étaient toujours les lignes directrices de son expertise. C'est avec Jean-Charles Poullain qu'il rédigea « L'angiologue et le chirurgien vasculaire face aux Juges », ouvrage de référence sur le sujet encore aujourd'hui. Parfaitement conscient de la dynamique des lois, des règlements, des codes, JN avait demandé à notre collègue, de maintenir, en son absence, cet enseignement, en prenant en compte, bien évidemment, les évolutions de la Jurisprudence. C'est aujourd'hui chose faite même si l'on ne peut que regretter le manque de chirurgiens vasculaires experts auprès des tribunaux. Souhaitons à tous ceux qui ont repris cette activité essentielle pour la discipline d'hériter des qualités humaines et éthiques de leur Maître.

Jean Natali, sa famille, ses amis, sa vie extra-chirurgicale

En 1948, JN épouse Jacqueline, la fille du brillantissime Henri Lafond, qui comme lui cultivait à ce point l'excellence qu'il ne lui avait accordé la main de sa fille qu'à condition qu'il réussisse à l'internat. La jeune famille est alors durement frappée à plusieurs reprises. Son premier bébé, Michel meurt de façon inexplicable à l'âge de 5 mois. En 1963, Henri Lafond qui restera dans l'histoire ce banquier et homme d'affaires de l'après-guerre est assassiné devant chez lui, probablement par l'OAS. Jacqueline ne s'en remettra pas et se retire pratiquement de toute vie sociale après cette épreuve. En 1984, leur troisième fils Didier se tue en montagne. Jacqueline, minée par ce deuil de plus, décède d'un cancer en 1993. On imagine la pression sur le seul fils survivant, François. JN y ajoute des exigences scolaires bien compréhensibles pour l'homme de l'élite qui avance dans l'adversité mais qui tendent un temps leurs rapports. Il faudra les qualités de François, une résilience familiale exceptionnelle, le retour du fils brillamment diplômé d'une université américaine et les petits enfants pour rétablir entente et complicité entre JN et son fils. Privé trop longtemps de proximité filiale, JN se rattrape avec ses trois petits enfants qu'il emmène avec lui en congrès et dont il se délecte lors des vacances familiales à Arcachon. Il est fier de leur réussite professionnelle, même s'il ne l'exprime pas facilement en famille. Il a la

joie ultime de connaître trois arrières petits-enfants dont Octave, cinq ans et Héroïse, trois ans dont il admire la maîtrise des Smartphones lors de son dernier été à Arcachon en 2014. La solidité de la famille Natali rétablie, JN retrouve Françoise Carrance, sa première externe-fille. Etrange coïncidence, le village d'origine de Françoise n'est qu'à quelques kilomètres de Ficaça... Françoise n'ayant aucun parent ou ami dans le monde médical, JN devient son mentor dès cet externat. Exigeant pour elle comme pour un membre de sa famille, il la comble de conseils avisés jusqu'à l'inciter à devenir l'anesthésiste de Max Maraval avec lequel elle a travaillé, de façon harmonieuse et heureuse pendant plus de 30 ans. Françoise fonde une famille mais après vingt-cinq ans de mariage, elle perd, elle-aussi, son conjoint de noyade dans des conditions dramatiques et se retrouve seule avec sa fille adolescente.

Le « pygmalionisme » professionnel entre JN et Françoise s'est alors transformé en relation amoureuse, un véritable « mariage morganatique ». Pour ces deux êtres que la vie n'avait pas épargné, ce sont la force et la joie de vivre de JN qui furent moteurs. Elle lui offre de développer son amour de la musique et notamment de l'opéra, en témoignent ces magnifiques pèlerinages à Bayreuth. Il lui offre son amour des voyages partout. Inlassable et intrépide voyageur JN emmène Françoise aux bouts de tous les mondes, jusqu'à la contrarier avec un voyage âprement discuté au Japon, jusqu'à forcer l'admiration de tous quand à près de 90 ans, fraîchement opéré des genoux, il escalade avec elle le roc du Cap Horn à partir d'un Zodiac et la fait camper en Antarctique par des températures certes estivales mais proches de zéro ! Leur amour commun du golf fait qu'aucun parcours de golf connu de notre petite planète ne leur est étranger. Cette prodigieuse joie de vivre allait toutefois avec un sens aigu du temps qui passe et n'épargne personne. Je le revois lors des nombreuses visites dont il m'honorait alors jeune chef de service, son service, m'exhortant avec une volonté typique de celle des pères avec leurs enfants à faire acte de candidature aux Académies : « Vous savez mon cher Fabien, je ne suis pas éternel ! ». Une main de fer dans un gant de velours. Il faisait tout pour se maintenir en forme pour Françoise, pour ses enfants, pour ses élèves pour ses chères académies. Au point de taire ses inquiétudes devant les premières alertes de cette arythmie qui l'emporta.

Sa présence académique est connue de tous. Au-delà d'une curiosité critique remarquable, JN était admiré pour ses humanités académiques. Dans ses affaires, j'ai retrouvé avec émerveillement les documents de construction des nombreux éloges qu'il a rédigés pour les maîtres et collègues disparus. Il était extrêmement minutieux et précis dans ses recherches. Françoise l'appelait le Bossuet de l'Académie.

Comment passer sous silence la prévention du grand homme pour les plus petits ? Une minuscule anecdote rapportée par mon ami aussi chirurgien vasculaire Jean-Marc Fichelle qui ne fut pas son élève mais, à l'époque jeune chef de clinique son voisin d'immeuble. JN voyant Annika Fichelle, qui devint cette brillante réanimatrice de Bichat, encombrée par ses commissions et ses deux jeunes enfants, n'hésitait pas à les prendre par la main afin de leur éviter d'aller sur le boulevard, et les accompagner jusqu'à la porte de l'immeuble. Pour Jean-Marc Fichelle, c'est une autre forme de compagnonnage du plus grand vers les plus petits...

Il reste à reparler de la passion sportive de JN. Il fonde avec Jean-Charles Poullain l'AFCHIVAGO (Association Française des Chirurgiens Vasculaires Golfeurs) Celui-ci est en effet président pendant 20 ans de l'AIG (Association des Anciens Internes Golfeurs) et a toujours été conseillé et soutenu par JN pour l'organisation et les sites des tournois. JN a notamment ouvert aux AIG le club très chic et très fermé de Mortefontaine dans l'Oise, une preuve de plus de sa volonté de communiquer sa joie de vivre à ses élèves directs ou non. Lors de sa dernière coupe de l'Internat, en 2013, JN a regretté que ces rencontres golfiques de 60 ans d'âge ne suscitent plus l'enthousiasme d'antan. C'est pourquoi, tous les inconditionnels du Maître ont exprimé leur joie quand fut proposé que soit disputée une coupe en son nom. Que tous ceux qu'il a formés en chirurgie vasculaire, en expertise judiciaire, en golf et en joie de vivre méditent et appliquent la leçon de leur Maître Chirurgien, Vasculaire, Homme du Monde.

Conclusion

C'est quand leur disparition ouvre à nos pieds le gouffre de la mort que nous prenons la réelle mesure de ceux qui ont fait de nous ce que nous sommes. Grande étoile au firmament de la Chirurgie Vasculaire, reçois cher Jean, l'admiration et la vénération de nous tous. Merci d'avoir été. Nous n'oublierons jamais ta sublime intelligence. Puisse ton exemple nous accompagner !

Séance dédiée : « Désynchronisation de l'horloge interne et santé publique »

INTRODUCTION

Horloge interne désynchronisée : pourquoi et comment ?

MOTS-CLÉS : HORLOGE INTERNE ; SYNCHRONISEURS ; DÉSYNCHRONISATION ; RYTHMES CIRCADIENS ; DÉCALAGE HORAIRE ; TRAVAIL POSTÉ ; TROUBLES DU SOMMEIL

Clock desynchronisation : why and how ?

KEY-WORDS: INTERNAL CLOCK ; SYNCHRONIZERS ; RHYTHM DESYNCHRONISATION ; JET LAG ; SHIFT WORK ; SLEEP DISORDERS

Yvan TOUITOU*

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

L'horloge interne, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus antérieur, est sous le contrôle de facteurs externes (facteurs de l'environnement, vie sociale) et de facteurs génétiques. Lorsque l'horloge interne n'est plus en phase avec l'environnement l'organisme est désynchronisé. Les causes de cette désynchronisation sont nombreuses et peuvent être liées à des synchroniseurs qui se trouvent en conflit avec l'horloge interne (travail posté, travail de nuit, vol transméridien), ou à des synchroniseurs qui sont inefficaces (vieillesse, certaines maladies psychiatriques...), ou à des synchroniseurs mal ou non perçus (cécité), ou à un défaut d'entraînement de l'horloge (désordres circadiens du sommeil comme les syndromes de retard ou d'avance de phase), ou enfin à certains médicaments ou drogues (lithium, propofol, alcool...). Les situations de désynchronisation, surtout si celle-ci est chronique, peuvent entraîner des troubles de l'organisme qui peuvent être sérieux. La resynchronisation de l'horloge est réalisée avec l'administration de mélatonine ou par exposition du patient à la lumière forte.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Unité de Chronobiologie, Fondation A. de Rothschild, 75019-Paris,
yvan.touitou@chronobiology.fr

Tirés-à-part : Yvan TOUITOU, même adresse.

SUMMARY

The internal clock located in the suprachiasmatic nuclei of the anterior hypothalamus is controlled by external (environment and social life) and genetic factors. Desynchronization of the organism occurs when the clock does no longer work in harmony with the environmental factors. Rhythm desynchronization can be related to a conflict between the clock and environmental factors (shift work, night shift, transmeridian flight), to inefficient synchronizers (aging, psychiatric diseases...), to badly received synchronizers (circadian rhythm sleep disorders with e.g delayed or advanced sleep phase syndromes), or to the use of some drugs (lithium, propofol, alcohol...). In the long term rhythm desynchronization can result in serious illnesses and the use of resynchronizing agents like melatonin or bright light are useful to the clock resynchronization.

Synchronisation de l'horloge interne

Les rythmes circadiens, rythmes dont la période est proche de 24 heures, sont sous le contrôle chez les mammifères d'une horloge interne, encore appelée oscillateur circadien ou pacemaker, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN) de l'hypothalamus antérieur. Il s'agit de deux petites structures grises constituées chacune d'environ 10 000 neurones qui sont elles-mêmes le siège de rythmes circadiens parmi lesquels ceux de l'activité électrique, du métabolisme oxydatif ou des variations de synthèse de neuropeptides [1-3]. Les SCN reçoivent directement de la rétine le signal photopériodique par l'intermédiaire du tractus rétino-hypothalamique.

La période endogène de l'horloge interne n'étant pas exactement égale à 24 heures, la synchronisation de l'horloge sur 24 h, c'est-à-dire sa remise à l'heure, est réalisée par une composante externe correspondant aux facteurs de l'environnement et par une composante interne endogène sous la dépendance de facteurs génétiques complexes.

La composante exogène correspond aux différentes alternances de notre environnement : nuit/jour, veille/sommeil, chaud/froid, saisons... Ces facteurs, appelés synchroniseurs, donneurs de temps ou encore agents d'entraînement, ne créent pas les rythmes biologiques mais les calibrent sur 24 heures. Les synchroniseurs prépondérants chez l'homme sont essentiellement de nature socio-écologique, comme les alternances lumière/obscurité et veille/sommeil. L'importance du sommeil dans la structuration des rythmes circadiens [4, 5], comme l'importance de la lumière dans l'entraînement du système circadien chez l'homme [6-9] doivent être soulignées. De même, dans les conditions de travail s'accompagnant d'une inversion ou de modifications importantes des horaires de la vie sociale comme dans le travail posté ou le travail de nuit, l'horloge biologique n'est plus en phase avec son environnement ce qui entraîne des troubles de l'organisme connus sous le terme d'intolérance au travail posté [9-12].

Un certain nombre de rythmes circadiens comme ceux de la pression sanguine, du diamètre bronchique, de l'hormone de croissance ou de la prolactine sont particulièrement sensibles aux facteurs externes comme les activités physiques ou mentales (pression sanguine, diamètre bronchique..) ou le sommeil (hormone de croissance, prolactine).

La composante endogène des rythmes biologiques d'un organisme a été initialement mise expérimentalement en évidence dans des expériences d'isolement dites hors du temps dans des grottes ou des laboratoires spécialement aménagés. Dans ces conditions, les rythmes circadiens persistent mais se mettent en libre cours (*free-run* des anglo-saxons) par rapport à l'environnement, c'est-à-dire que leur période est légèrement différente de 24 heures car elle n'est précisément plus entraînée par les synchroniseurs de l'environnement.

La composante endogène des rythmes biologiques dépend de l'expression de boucles d'autorégulation de gènes appelés gènes d'horloge qui comprennent les gènes *Clock*, *Bmal1*, les trois gènes de la période (*Per 1, 2, 3*) et deux cryptochromes (*Cry1* et *Cry2*). Schématiquement deux facteurs de transcription CLOCK et BMAL1 activent l'expression des gènes qui codent pour les protéines PERIOD (PER 1, 2 et 3) et CRYPTOCHROME (CRY1 et CRY2). Quelques heures plus tard dans le nyctémère, le produit de ces gènes, les protéines CLOCK et CRY ont un rétrocontrôle négatif sur leur propre expression en réprimant l'activité transcriptionnelle de CLOCK et BMAL1. Chacun de ces gènes présente un rythme circadien des taux de transcrits dans les neurones des SCN [13]. Cette rythmicité dans l'expression des gènes d'horloge est également retrouvée dans des horloges périphériques localisées au niveau du foie, cœur, reins... [14].

Les causes de désynchronisation de l'horloge

Dans un certain nombre de cas, d'origines très variées, l'horloge interne n'est plus synchronisée par les facteurs de l'environnement ce qui entraîne des troubles de l'organisme faits de fatigue persistante, mauvaise qualité du sommeil pouvant aller jusqu'à l'insomnie, troubles de l'humeur pouvant aller jusqu'à la dépression, diminution des performances cognitives et physiques et de la vigilance, mauvaise qualité de l'appétit ... [15].

La mise en évidence d'une désynchronisation est réalisée par l'utilisation de rythmes marqueurs du système circadien. Un rythme marqueur correspond à une variable dont le rythme circadien est reproductible et fiable, de grande amplitude comme le cortisol, la mélatonine, l'activité motrice et dont la modification de ses caractéristiques circadiennes témoigne d'une altération du fonctionnement de l'horloge [16-17].

Les causes de désynchronisation, nombreuses, du simple décalage horaire des vols transméridiens aux maladies neurodégénératives complexes comme la maladie d'Alzheimer sont, pour l'essentiel, liées :

— **à des synchroniseurs en conflit avec l'horloge interne** comme dans le décalage horaire lors de vols transmériidiens, du travail posté, ou du travail de nuit.

Les symptômes du *décalage horaire (jet lag)* s'observent lors de vols transmériidiens avec passage de 3 fuseaux horaires minimum et croissent avec le nombre de fuseaux horaires traversés [18-19]. Un décalage horaire ne peut pas être supérieur à 12 heures, car lorsqu'on traverse 14 fuseaux horaires vers l'Est cela revient (pour ce qui est du décalage) à n'en traverser que dix vers l'ouest (24-14 heures) [18].

Le type de désynchronisation observée après un vol transmériidien dépend du sens du vol : les vols vers l'est, plus difficiles à supporter, correspondent à une avance de phase de l'horloge par rapport à l'heure de destination ; les vols vers l'ouest correspondent à un retard de phase pour lequel l'ajustement temporel est plus aisé. Un certain nombre d'études scientifiques ont rapporté l'amélioration des symptômes avec l'administration orale de mélatonine ou de ses agonistes de l'adaptation de l'organisme à diverses situations de déplacement de phase (étude Cochrane) [20].

Le travail posté est un mode d'organisation du travail par des équipes successives pour répondre à des exigences de production, de coûts ou de sécurité particulière. Contrairement au jet lag qui est le résultat d'un simple déplacement, le travail posté est une situation chronique de conflits répétés entre l'horloge et les synchroniseurs environnementaux et sociaux. Ce type de travail qui concerne en France et en Europe environ 15 à 20 % de la population active pose un véritable problème de santé publique en raison de la désynchronisation chronique des sujets et de leur dette de sommeil entraînant une altération des fonctions d'éveil et de performances conduisant à des risques d'accidents au travail ou dans la conduite automobile [9-11, 21]. De plus, la question est posée sur le long terme des risques cardiovasculaires et des risques de cancer lors de ces désynchronisations chroniques [22-23].

— **à des synchroniseurs inefficaces** parce qu'ils ne sont pas utilisés par l'organisme : cette situation, qui est observée lorsqu'il y a diminution des contacts sociaux, diminution de l'exposition à la lumière naturelle ou encore diminution de l'activité physique, accompagne fréquemment le vieillissement [24] et se retrouve dans nombre de maladies psychiatriques [23].

— **à des synchroniseurs qui sont mal (ou non) perçus** : cécité, dégénérescence rétinienne, cataracte. Les synchroniseurs ne jouant plus leur rôle d'entraînement de l'horloge interne sur 24 heures, les rythmes circadiens des patients sont en libre cours ce qui entraîne un décalage chronique des horaires de sommeil d'une à deux heures tous les jours. Ce syndrome appelé hypernyctéméral s'observe en particulier chez les aveugles n'ayant plus de structures anatomiques sensibles à la lumière [26, 27].

— **à un défaut d'entraînement de l'horloge interne** retrouvée dans les désordres circadiens du sommeil caractérisés par un décalage du cycle veille-sommeil par rapport au système circadien du patient, ou encore par rapport à l'environnement [28].

Le syndrome d'avance de phase, qui associe un début de sommeil et un réveil précoces, s'observe essentiellement chez les personnes âgées. Il existe des formes familiales dont une anomalie génétique, la mutation dominante du gène *Per2* sur le chromosome 2q, pourrait être responsable [29].

Le syndrome de retard de phase, qui débute en général à l'adolescence, associe un endormissement et un réveil très tardifs. La plainte du patient est liée à une dette de sommeil car la durée de son sommeil est inférieure à 5 h si il est soumis aux contraintes sociales. Environ 40 % des patients ont un désordre d'origine familiale et des familles avec mutation des gènes du rythme circadien (*Per*, *Clock*, *Tim*) ont été décrites [30].

Dans cette situation, les mécanismes du sommeil paraissent non altérés, raison pour laquelle ces troubles répondent mal aux hypnotiques classiques qui interviennent sur le sommeil lui-même. Le traitement de ces désordres fait appel à des molécules, comme la mélatonine, appelées chronobiotiques car elles sont capables de resynchroniser l'horloge en agissant sur la phase du cycle veille-sommeil [31].

- **à des drogues** comme l'alcool qui entraîne une diminution de la température corporelle le jour et un effet hyperthermique la nuit d'où résulte une diminution de 50 % de l'amplitude circadienne de la température en lien, au moins en partie, avec les désordres de l'humeur et du sommeil observés chez les patients alcooliques [32, 33].
- **à des médicaments** comme le Propofol, un anesthésique général qui entraîne chez le rat comme chez l'homme une désynchronisation récemment mise en évidence par l'étude des rythmes marqueurs du système circadien, température corporelle, cycle veille-sommeil et mélatonine [34-36].

Certaines de ces causes peuvent se cumuler comme dans les désynchronisations liées au vieillissement avec la conjonction d'effets liés à des synchroniseurs ne jouant plus leurs rôles en raison de la diminution à la fois des contacts sociaux, de l'activité et du manque d'exposition à la lumière.

Un exemple différent de désynchronisation est celui observé dans le syndrome de Smith-Magenis d'origine génétique (microdélétion du bras court du chromosome 17) caractérisé par des troubles du sommeil dus à une inversion du rythme circadien de la mélatonine, et des troubles neurocomportementaux [37, 38].

Conclusion

Un organisme en bonne santé est un organisme synchronisé avec les facteurs de l'environnement. Dans le cas contraire, la désynchronisation de l'horloge interne est à l'origine de divers problèmes de santé dont certains peuvent être importants et

graves lorsque la situation de désynchronisation est chronique comme dans le travail posté et le travail de nuit [39].

RÉFÉRENCES

- [1] Klisch C, Mahr S, Meissl H. Circadian activity rhythms and phase-shifting of cultured neurons of the rat suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol Int.* 2006;23:181-90.
- [2] Okamura H. Suprachiasmatic nucleus clock time in the mammalian circadian system. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2007;72:551-6.
- [3] Brancaccio M, Enoki R, Mazuski CN, Jones J, Evans JA, Azzi A. Network-mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back. *J Neurosci.* 2014;34:15192-9.
- [4] Touitou Y. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *J Physiol Paris.* 2013;107:323-6
- [5] Zee PC, Badr MS, Kushida C, Mullington JM, Pack AI, Parthasarathy S, Redline S, Szymusiak RS, Walsh JK, Watson NF. MSc1 Strategic Opportunities in Sleep and Circadian Research: Report of the Joint Task Force of the Sleep Research Society and American Academy of Sleep. *Med Sleep.* 2014;37:219-27
- [6] Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol. (Lond)* 1996;495:289-97.
- [7] Duffy JF, Wright Jr KP. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms.* 2005;20:326-38.
- [8] LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15:443-54.
- [9] Wirtz A, Nachreiner F. The effects of extended working hours on health and social well being : a comparative analysis of four independent samples. *Chronobiol Int.* 2010;27:1124-34.
- [10] Arendt J. Shift work : coping with the biological clock. *Occup Med (Lond).* 2010;60:10-20.
- [11] Reinberg A, Riedel M, Brousse E, Le Floc'h NL, Clarisse R, Mauvieux B, Touitou Y, Smolensky MH, Marlot M, Berrez S, Mechkouri M. Circadian time organization of professional firemen: Desynchronization-tau differing from 24.0 hours-documented by longitudinal self-assessment of 16 variables. *Chronobiol Int.* 2013;30:1050-65.
- [12] Reinberg A, Smolensky MH, Riedel M, Touitou Y, Floc'h NL, Clarisse R, Marlot M, Berrez, Pelisse D, Mauvieux B. Chronobiologic perspectives of black time-Accident risk is greatest at night: An opinion paper. *Chronobiol Int.* 2015 Jul 16:1-14. [Epub ahead of print]
- [13] Lamont EW, James FO, Boivin DB, Cermakian N. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med.* 2007;8:547-56.
- [14] Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, Slepka SM, Hong HK, Oh WJ, Yoo OJ, Menaker M, Takahashi JS. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:5339-46.
- [15] Touitou Y, Coste O, Dispersyn G, Pain L. Disruption of the circadian system by environmental factors : effects of hypoxia, magnetic fields and general anesthetics agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;62:928-45.

- [16] Selmaoui B, Touitou Y. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects. a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci.* 2003;73:3339-49.
- [17] Selmaoui B, Bogdan A, Auzéby A, Lambrozo J, Touitou Y. Acute exposure to 50 Hz magnetic field does not affect hematologic or immunologic functions in healthy young men: A Circadian study. *Bioelectromagnetics.* 1996;17:364-72.
- [18] Arendt J. Managing jet lag : Some of the problems and possible new solutions. *Sleep Med Rev.* 2009;1:249-56.
- [19] Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid.* 2014;29:2303.
- [20] Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2:CD001520.
- [21] Ashkenazi IE, Reinberg AE, Motohashi Y. Interindividual differences in the flexibility of human temporal organization : pertinence to jet lag and shiftwork. *Chronobiol Int.* 1997; 14:99-113.
- [22] Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurses Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1563-68.
- [23] Park S, Nam J, Lee JK, Oh SS, Kang HT, Koh SB. Association between night work and cardiovascular diseases: analysis of the 3rd Korean working conditions survey. *Ann Occup Environ Med.* 2015;27:15
- [24] Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Exp Gerontol.* 2001;6:1083-1100.
- [25] Bunney BG, Li JZ, Walsh DM, Stein R, Vawter MP, Cartagena P, Barchas JD, Schatzberg AF, Myers RM, Watson SJ, Akil H, Bunney WE. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2015;20:48-55
- [26] Lewy AJ, Bauer VK, Hasler HP, Kendall AR, Pires ML, Sack RL. Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5 mg melatonin. *Brain Res.* 2001;918:96-100.
- [27] Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med.* 2000;343:1070-7.
- [28] Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP JR, Vitiello MV, Zhdanova IV. American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders : part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.* 2007;11 :1484-1501.
- [29] Mignot E, Takahashi JS. A circadian sleep disorder reveals a complex clock. *Cell* 2007; 128:22-3.
- [30] Jones CR, Huang AL, Ptáček LJ, Fu YH. Genetic basis of human circadian rhythm disorders. *Exp Neurol.* 2013;243:28-33
- [31] Touitou Y, Bogdan A. Promoting adjustment of the sleep-wake cycle by chronobiotics. *Physiol Behav.* 2007;90:294-300.
- [32] Danel T, Libersa C, Touitou Y. The effect of alcohol consumption on the circadian control of human core body temperature is time dependent. *Amer J Physiol.* 2001;281:R52-R55.
- [33] Danel T, Cottencin O, Tisserand L, Touitou Y. Inversion of melatonin circadian rhythm in chronic alcoholic patients, Preliminary study. *Alcohol Alcohol.* 2009;44:42-5.
- [34] Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Circadian disruption of body core temperature and rest-activity rhythms after general (propofol) anesthesia in rats. *Anesthesiology.* 2009;110:1305-15.
- [35] Dispersyn G, Touitou Y, Coste O, Jouffroy L, Lléu JC, Challet E, Pain L. Desynchronization of daily rest-activity rhythm in the days following light propofol anesthesia for colonoscopy. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:51-5.

- [36] Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Propofol anesthesia alters significantly plasma blood levels of melatonin in rats. *Anesthesiology*. 2010;112:333-7.
- [37] De Leersnyder H. Inverted rhythm of melatonin secretion in Smith-Magenis syndrome : from symptoms to treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17 :291-8.
- [38] Sloneem J, Oliver C, Udwin O, Woodcock KA. Prevalence, phenomenology, aetiology and predictors of challenging behaviour in Smith-Magenis syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2011; 55:138-51.
- [39] Touitou Y. Pollution de l'horloge interne par la lumière la nuit, un problème de santé publique. *Bull. Acad. Natle Med*. 2015;199(7).

COMMUNICATION

Pollution de l'horloge interne par la lumière la nuit, un problème de santé publique

MOTS-CLÉS : TROUBLES DU RYTHME CIRCADIEN DU SOMMEIL. HORLOGES BIOLOGIQUES. LUMIÈRE. TOLÉRANCE À L'HORAIRE DE TRAVAIL. TUMEURS DU SEIN. TUMEURS DE LA PROSTATE. INFIRMIÈRES ET INFIRMIERS

Light at night pollution of the internal clock, a public health issue

KEY-WORDS: SLEEP DISORDERS, CIRCADIAN RHYTHM. BIOLOGICAL CLOCKS. LIGHT. WORK SCHEDULE TOLERANCE. BREAST NEOPLASMS. PROSTATIC NEOPLASMS. NURSES. SHIFT WORK. MELATONIN

Yvan TOUITOU*

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

L'horloge interne localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus antérieur est sous le contrôle de la lumière, principal synchroniseur. Au niveau de l'œil, les cellules ganglionnaires rétiniennes prennent en charge le signal lumineux grâce à un photorécepteur, la mélanopsine, sensible à la raie bleue (460-480 nm) du spectre lumineux. Le signal est ensuite transmis à l'horloge interne pour aboutir, après plusieurs relais, à la glande pinéale qui sécrète la mélatonine, hormone clé considérée comme l'aiguille de l'horloge. La lumière, même de faible intensité comme celle apportée par les LED, tablettes ou téléphones portables, inhibe la sécrétion de mélatonine qui est l'hormone de l'obscurité. Un autre effet de lumière est d'avancer ou de retarder la phase du système circadien selon l'heure d'exposition. Cette notion de courbe de réponse de phase est conceptuellement importante et utile car elle est à la base de la remise à l'heure de l'horloge dans diverses situations de désynchronisation.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Unité de Chronobiologie, Fondation A. de Rothschild, 75019 — Paris
yvan.touitou@chronobiology.fr

Tirés-à-part : Yvan TOUITOU, même adresse.

Article reçu le 28 septembre 2015, accepté le 5 octobre 2015.

L'exposition à la lumière artificielle la nuit (LAN) peut avoir des effets délétères sur la santé en lien avec la désorganisation d'une horloge en conflit avec les signaux de l'environnement. En France et dans les pays industrialisés environ 75 % de la population active travaillent dans des horaires atypiques c'est-à-dire en dehors des horaires diurnes classiques. Ainsi, 15,4 % de la population active en France est en travail posté ou de nuit. Des études épidémiologiques concordantes font état d'une augmentation modérée mais significative (50 à 100 % en moyenne) du risque relatif de cancer du sein chez, en particulier, les infirmières exposées de façon chronique (3 à 20 ans selon les études) à la LAN, un nouvel agent de pollution. Il en de même du personnel navigant sur longs courriers bien que, dans ce cas, d'autres causes ne puissent être exclues (radiations...). D'autres effets délétères de la LAN, sont rapportés dans l'article. Les mécanismes proposés font intervenir l'inhibition de la sécrétion nocturne de mélatonine par la LAN et la privation de sommeil. Le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé en 2007 le travail posté qui entraîne une désorganisation circadienne dans le groupe 2A des « cancérogènes probables ». Diverses contre-mesures (mélatonine, lumière, psychotropes...) sont à l'étude dans le but d'améliorer l'adaptation au travail posté et de nuit et neutraliser la pollution de l'horloge et sa désynchronisation par la LAN.

SUMMARY

Light is the major synchronizer of the internal clock located in the suprachiasmatic nuclei of the anterior hypothalamus. Retinal ganglion cells contain melanopsin, a photoreceptor with a peak sensitivity to blue wavelength (460-480 nm). Light signal is transmitted from the eye to the clock, then to the pineal gland which produces melatonin, considered as the hand of the clock. Even a weak intensity of light (LEDs, tablets, mobile phones, computers...) is able to block the secretion of melatonin, the hormone of darkness. Light is also able to phase advance or phase delay the circadian system according to the timing of exposure. This Phase Response Curve (PRC) is used to resynchronize the clock in various situations of circadian desynchronization.

Exposure to Light at Night (LAN) results in a disruption of the circadian system which is deleterious to health. In industrialized countries, including France, 75 % of the total workforce is estimated to be involved in atypical hours, far from the classical diurnal hours of work. Of interest, shift work and night work involve 15.4 % of the French workforce. A number of epidemiologic studies, performed mainly on nurses, showed an association between sustained night work (3 to 20 years) and an increased risk of breast cancer. Health problems faced by flight attendants have also been reported, though other causes like exposure to radiations cannot be ruled out. Other deleterious effects are reported in this paper. The potential mechanisms of the deleterious effects of LAN on health are suppression of melatonin and sleep deprivation. The International Agency for Cancer Research (IARC) classified shift work that involves circadian disruption as « probably carcinogenic to humans ». Countermeasures (e.g melatonin, bright light, use of psychotropic drugs) have been proposed as a means to improve adaptation to shift work and night work and to fight “ clock pollution ” and circadian desynchronization by LAN.

HORLOGE INTERNE ET MÉLATONINE

Tous les mammifères, l'homme en particulier, présentent des rythmes qui s'étendent de la milliseconde (rythme ultradien dont la période est comprise entre la millise-

condes et 20h) à l'année (rythme infradien dont la période est comprise entre 28h et un an) mais les rythmes circadiens dont la période est égale à 24 ± 4 heures sont sans conteste ceux qui ont été le plus étudiés dans la littérature [1]. Ces rythmes sont sous la dépendance d'une horloge interne considérée comme l'horloge principale située dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN) de l'hypothalamus antérieur à côté de laquelle ont été identifiées des horloges périphériques présentes dans de nombreux tissus comme le foie, le rein, le cœur, la peau, la rétine... et capables de fonctionner de façon autonome [2, 3]. Les interrelations possibles entre l'horloge principale localisée dans les SCN et les horloges périphériques sont encore mal connues et font l'objet de travaux actuels [4].

Le fonctionnement général du système circadien correspond à un ensemble complexe qui part de l'œil pour aboutir à la glande pinéale qui produit la mélatonine, neurohormone essentielle au fonctionnement de l'horloge. Au niveau de l'œil, les cellules ganglionnaires rétinienne intrinsèquement photosensibles renferment un photorécepteur, la mélanopsine, sensible à la raie bleue de la lumière, dont le rôle est fondamental dans le fonctionnement du système circadien et l'entraînement des SCN. Il s'agit donc ici d'un système exclusivement rétinien impliqué dans des fonctions non visuelles, contrairement aux cônes et bâtonnets essentiels à la vision [5-8]. Le signal photique reçu par la rétine est transmis aux SCN par voie rétinohypothalamique, puis par des voies multisynaptiques complexes au ganglion cervical supérieur pour aboutir à la glande pinéale (Figure 1) qui sécrète la mélatonine.

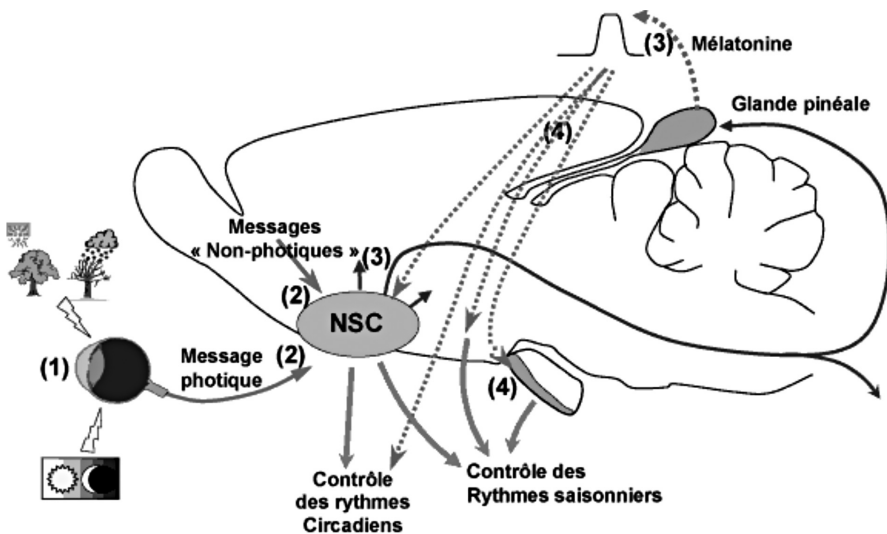


FIG. 1. — Représentation schématique du système circadien.

La caractéristique essentielle de cette hormone est sa sécrétion nocturne, conséquence d'un message neuronal atteignant la glande pinéale via les nerfs sympathiques périphériques qui l'innervent ; ce message est amorcé dans le SCN quand les neurones sont soustraits à l'effet inhibiteur de la lumière ce qui induit la libération de noradrénaline (NA) par les terminaisons nerveuses du système sympathique. La NA libérée intervient au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques qui transmettent le stimulus au système adénylate cyclase ce qui permet l'activation de la N-acétyltransférase, l'enzyme clé de la synthèse de mélatonine [9].

CONTRÔLE DU SYSTÈME CIRCADIEN PAR LA LUMIÈRE

La lumière est le synchroniseur le plus puissant chez l'homme. Elle entraîne, jour après jour, l'horloge interne de l'homme sur 24 heures car la période endogène de l'horloge n'est pas exactement égale à 24 heures mais voisine de 24,2h. La synchronisation de l'horloge par la photopériode commence dès la vie fœtale chez les mammifères en relation avec la sécrétion de mélatonine maternelle [10].

La mélatonine est considérée comme l'aiguille de l'horloge car c'est elle qui transmet à l'organisme le signal de la lumière et de l'obscurité. La lumière contrôle la sécrétion de mélatonine et agit de manière différente sur la sécrétion de mélatonine en fonction de l'heure d'exposition, de l'intensité, du spectre lumineux et de la durée d'exposition. Lorsque l'exposition a lieu la nuit au moment du pic de sécrétion (02-03 h), la sécrétion de mélatonine est totalement inhibée pendant toute la durée d'exposition en raison de la neutralisation par la lumière de l'activité de l'enzyme clé de la synthèse de l'hormone, la N-acétyltransférase (NAT) [9]. Lorsque l'exposition a lieu le matin, l'horloge se met en avance de phase, le pic du rythme circadien de la mélatonine, par exemple, étant avancé dans le temps par rapport à sa localisation temporelle habituelle. Lorsque l'exposition a lieu en fin d'après-midi, l'horloge est en retard de phase (le pic est retardé). Il y a ainsi une véritable courbe de réponse de phase (PRC ; Figure 2) conceptuellement très importante dans la mesure où elle est à l'origine du traitement des patients dont l'horloge est désynchronisée par une exposition à la lumière dans les créneaux horaires opportuns en fonction du sens (avance ou retard de phase) de la désynchronisation de ces patients [11, 12].

L'effet de la lumière dépend également de ses caractéristiques d'intensité et de durée [13, 14], comme de son spectre car la mélanopsine qui prend en relais le message photique dans la rétine est particulièrement sensible à la raie bleue de la lumière (longueur d'onde 460 nm) [5,15]. Même une intensité lumineuse faible, comme celle apportée avec la récente technologie des LED, par les écrans d'ordinateurs ou de télévisions, le téléphone portable ou les tablettes est capable d'agir sur l'horloge en entraînant un retard de phase, et de freiner la sécrétion de mélatonine [16]. Chez les adolescents, grands utilisateurs de toutes sortes de consoles à différentes heures de la journée y compris tard le soir, le retard de phase, souvent associé à terme à une dette de sommeil, est à l'origine de troubles de désynchronisation de l'horloge

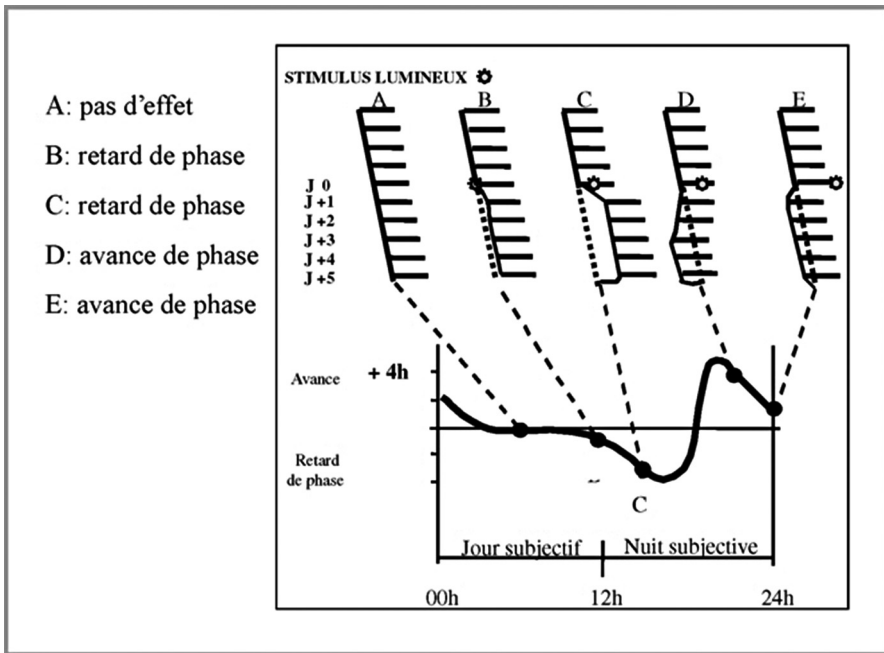


FIG. 2. — Exemple de courbe de réponse de phase (PRC) de l'activité motrice de rongeurs soumis un stimulus lumineux appliqué à différents stades circadiens. Selon l'heure d'exposition la réponse est très différente : pas d'effet, avance de phase ou retard de phase (d'après Moore-Edde).

assimilés à une sorte de *jet lag* chronique encore appelé *jet lag* social, préjudiciable à leur santé [17].

Comme la lumière est la portion visible du spectre électromagnétique, la question s'est posée de savoir si d'autres longueurs d'onde étaient susceptibles également d'intervenir sur l'horloge et il a été montré que les champs magnétiques de basse fréquence (50 Hz) ou les radiofréquences n'entraînent pas chez l'homme, comme la lumière, d'effet de désynchronisation de l'horloge ni d'effets sur la sécrétion de la mélatonine, y compris chez les travailleurs exposés de façon chronique, jusqu'à 20 ans, aux champs magnétiques dans le cadre de leurs activités [18-21].

DÉSYNCHRONISATION DU SYSTÈME CIRCADIEN ET HORAIRES ATYPIQUES DE TRAVAIL

Dans tous les cas où le cycle lumière-obscurité est modifié, comme lors des vols transméridiens portant sur plus de trois fuseaux horaires [22, 23], lors du travail posté et de nuit [24-28] ou en cas de cécité, l'horloge est en situation de désynchronisation dont l'importance est en lien avec la durée de la désynchronisation. La

désynchronisation est donc un état dans lequel le temps biologique (l'horloge) et le temps astronomique (la montre) sont dissociés [29].

Pour répondre à des exigences de production (machines fonctionnant 24h/24), de coûts ou de sécurité particulière environ 15 à 20 % de la population active, en France comme en Europe, est constituée de travailleurs postés et/ou de nuit. En effet, dans nos sociétés modernes industrialisées les horaires standards de travail de 8 h à 17 h par exemple, 5 jours par semaine sont devenus minoritaires (25 %) par rapport aux horaires dits atypiques, non standards, comme le travail posté, le travail de nuit, le travail à mi-temps, le travail pendant les week-ends etc. dont l'ensemble est pratiqué actuellement par 75 % de la population active. Les horaires atypiques de travail se retrouvent dans les métiers de services comme la santé, les transports et communications, la police, l'hôtellerie et restauration etc.

Sont donc considérés comme horaires atypiques de travail toutes les configurations de temps de travail se trouvant en dehors des horaires standards quotidiens usuels. Le travail posté et le travail de nuit sont ainsi partie intégrante des horaires atypiques. Les directives européennes (93/104/CE et 2003/88/CE) donnent la définition suivante du travail posté « tout mode d'organisation du travail en équipe selon lequel les travailleurs sont occupés successivement sur les mêmes postes de travail, selon un certain rythme, y compris le rythme rotatif, et qui peut être de type continu ou discontinu, entraînant pour les travailleurs la nécessité d'accomplir un travail à des heures différentes sur une période donnée de jours ou de semaines ».

Selon le code du travail, le travail de nuit est défini comme un travail ayant lieu entre 21 h et 6 h du matin. Réglementairement, un travailleur de nuit est un travailleur qui effectue soit au moins trois heures de travail quotidien deux fois par semaine dans cet intervalle horaire, soit 270 heures sur une période de douze mois consécutifs.

LA LUMIÈRE ARTIFICIELLE LA NUIT, UNE NOUVELLE SOURCE DE POLLUTION

Dans la majorité des études réalisées à ce jour le travail posté et/ou de nuit a été montré comme délétère pour la santé des travailleurs sur lesquels ont été décrits de nombreux troubles tels les troubles du sommeil, gastro-intestinaux, neuropsychiques, cardio-vasculaires, ou encore l'apparition de cancer. Ces effets sont considérés comme liés à la perte de synchronisation entre l'horloge interne et son environnement, l'alternance lumière obscurité essentiellement.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, IARC des anglo-saxons) souligne en 2007 qu'il y a « des preuves limitées de carcinogénicité du travail posté chez l'homme » mais qu'« une association positive a été observée entre l'exposition au travail posté et le cancer pour laquelle une interprétation causale est considérée comme crédible mais le hasard, les biais, et des facteurs confondants ne peuvent pas être éliminés ». Le CIRC a donc classé le travail posté et/ou de nuit dans

le groupe 2A des « cancérogènes probables » car ils « impliquent une désorganisation circadienne » [30, 31].

La relation entre l'exposition à lumière lors du travail posté et/ou de nuit et l'apparition d'un cancer chez les travailleurs a été l'objet de nombreux travaux scientifiques [32]. L'hypothèse du rôle de la lumière dans cet effet prend appui de façon indirecte sur les recherches montrant la diminution de la prévalence du cancer du sein chez les femmes aveugles avec cependant la réserve du faible nombre de cas étudiés [33-37] ; l'association positive avec l'éclairage domestique de la chambre la nuit, la réserve étant les biais d'usage dans ce type d'études liés au recueil d'informations déclaratives [38, 39] ; la codistribution de l'éclairage extérieur et l'incidence plus élevée de 73 % du cancer du sein observés dans deux études, l'une en Israël [40, 41], l'autre en Corée du sud [42], dans les quartiers éclairés d'une ville par rapport à ceux qui ne le sont pas, ce qui a entraîné les différents auteurs à considérer la lumière comme un agent de pollution ; enfin le temps de sommeil associé dans des études prospectives à un risque plus faible [43] qui n'est cependant pas retrouvé dans une autre étude [44].

CANCER DU SEIN

Deux études prospectives de cohortes ont porté sur les infirmières américaines (Nurse Health Study I et II) [45, 46]. Dans la première étude, ont été retenues les infirmières ayant travaillé au moins 3 nuits par mois. 78 562 infirmières ont été ainsi suivies pendant 10 ans. Un cancer du sein a été retrouvé chez 2 441 d'entre elles. L'étude indique que le risque de cancer du sein augmente avec le nombre d'années passé en poste de nuit et qu'il est significativement augmenté de 36 % lorsqu'il y a au moins 3 nuits travaillées par mois pendant 30 années [45]. Dans la seconde étude des mêmes auteurs portant sur 115 022 infirmières suivies pendant 12 ans, avec un cancer du sein diagnostiqué chez 1 352 d'entre elles, le risque relatif (RR) de cancer du sein était 1,79 chez les femmes ayant travaillé au moins 3 nuits pendant 20 ans [46]. Dans une étude cas-témoins portant sur 873 femmes travaillant de 19 h à 9 h au moins une fois par semaine pendant 10 ans, une augmentation significative du risque de 60 % a été retrouvée [47]. Une étude cas-témoins danoise rétrospective portant sur 7565 femmes indique que les femmes travaillant de façon prédominante la nuit pendant plus de 6 ans ont une augmentation significative de 70 % du risque relatif de cancer du sein, avec une tendance à l'augmentation de l'Odd Ratio (OR) lorsque la durée du travail la nuit est elle-même augmentée [48, 49]. Une étude norvégienne [50] rapporte dans une cohorte de 44 853 infirmières une augmentation significative du risque de cancer du sein (OR = 2,21) chez les infirmières ayant travaillé la nuit pendant plus de 30 ans. Dans une étude ultérieure les mêmes auteurs décrivent une augmentation significative du risque chez les infirmières ayant travaillé au moins 5 ans avec au moins 6 nuits travaillées consécutives (OR 1,8 ; intervalle de confiance : 1,1-2,8) ce qui suggère que le risque peut-être lié au nombre de nuits

consécutives [51]. En France l'étude cas-témoins CECILE rapporte une élévation significative du risque de cancer du sein (OR = 1,40) chez les femmes ayant travaillé de nuit pendant au moins 4,5 ans, en particulier celles ayant pratiqué le travail de nuit avant leur première grossesse [52].

Au total, la plupart des études épidémiologiques sur le lien entre cancer du sein et travail posté ont rapporté une augmentation de l'ordre de 50 à 100 % du risque de cancer du sein chez les femmes en poste de nuit [45-52], trois études cependant ne retrouvent pas ce lien [53-55], l'une d'entre elles portant sur un très petit nombre de cas [53]. Les études positives portant sur le risque de cancer sont souvent des études de cohortes d'infirmières en poste la nuit lorsqu'il s'agit de cancer du sein [46,49-51] ou d'opérateurs radio, par exemple, pour d'autres localisations [56]. Une méta-analyse conduite en 2005 sur le travail de nuit fait état d'une augmentation moyenne significative de 51 % du risque de cancer du sein chez la femme exposée de façon chronique à la lumière la nuit [57].

DÉSYNCHRONISATION DU PERSONNEL NAVIGANT

Un cas particulier de désorganisation circadienne est représenté par les personnels navigants qui effectuent régulièrement des vols transméridiens sur de nombreux fuseaux horaires, qui sont soumis aux effets de la lumière la nuit dans le cadre de leur travail, et qui subissent les effets des radiations ionisantes. Un certain nombre d'études ont été réalisées sur le risque de cancer du sein chez l'hôtesse de l'air travaillant sur long-courriers et traversant plusieurs fuseaux horaires. Toutes ont montré un RR significatif dont les valeurs extrêmes étaient comprises entre 1,2 et 5,4 selon les études [par exemple 58-60] alors que les études sur les équipages travaillant sur des vols domestiques ont montré moins d'effet [59, 61].

Dans une étude portant sur huit pays européens la mortalité a été trouvée légèrement augmentée chez les hôtesses de l'air sans que cette augmentation soit en lien avec la durée de l'emploi [62], résultats confirmés dans une étude islandaise et une étude finlandaise [60, 63]. Il faut souligner la difficulté dans ce type d'études concernant le personnel navigant de faire la part de ce qui revient aux effets d'une désynchronisation répétitive liée au passage de nombreux fuseaux horaires plusieurs fois par mois, aux effets de l'exposition à la lumière la nuit pendant les vols, ou encore aux effets des radiations ionisantes. Une méta-analyse sur l'incidence du cancer du sein chez les hôtesses de l'air fait le point sur la question [64].

Parallèlement, l'incidence du cancer de la prostate chez les pilotes et le personnel navigant masculin a fait l'objet d'un nombre relativement important d'études montrant une augmentation du risque qui, bien que significative, reste très modérée [par exemple 65-68].

MÉCANISMES DES EFFETS DE L'EXPOSITION NOCTURNE À LA LUMIÈRE ARTIFICIELLE

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets de la lumière dont deux paraissent essentiels : l'inhibition de la sécrétion nocturne de mélatonine par la lumière et la privation de sommeil qui impacte différents niveaux du métabolisme de l'organisme. Le premier mécanisme mis en avant est donc l'inhibition importante de la sécrétion de mélatonine lors d'une exposition à la lumière [69] qui entraîne chez les femmes en travail posté d'une part une augmentation des oestrogènes [70], important facteur de risque du cancer du sein [71] et d'autre part, la disparition des nombreux effets biologiques de l'hormone comme la fonction d'épuration des radicaux libres, l'inhibition de l'activité de l'aromatase, l'effet antioestrogénique par interaction avec les ER alpha, l'inhibition de l'activité de la télomérase, la réparation de l'ADN, la perturbation du système immunitaire et l'action oncostatique via la régulation du métabolisme de l'acide linoléique, promoteur de tumorigénèse mammaire chez l'homme et la souris [72].

De plus, les travailleurs postés et/ou de nuit ont une diminution quotidienne du temps de sommeil de 2 à 4 heures qui aboutit sur le long terme à une dette de sommeil. La privation de sommeil impacte fortement le système neuro-immuno-endocrinien qui joue un rôle important dans la régulation de la prolifération cellulaire et des défenses immunitaires incluant la production de cytokines [73-75]. Par ailleurs, le sommeil en journée est moins réparateur car il est de moins bonne qualité, morcelé, plus court et perturbé par la vie sociale extérieure. La privation de sommeil entraîne somnolence, diminution de l'attention et de la vigilance à l'origine d'un doublement du risque des accidents de la circulation, plus important lors des trajets aller avant la prise d'un poste du matin et lors des trajets retour après la fin d'un poste de nuit, et qui augmente avec des postes de travail dont la durée est supérieure à 10h. Il est intéressant de noter que la meilleure adaptation au travail posté est lié au chronotype du soir [76, 77].

AUTRES EFFETS DÉLÉTÈRES DU TRAVAIL POSTÉ SUR LA SANTÉ

Il existe très peu d'études épidémiologiques ayant trait aux relations entre travail posté et/ou travail de nuit et des localisations de cancer autres que le sein.

S'agissant du *cancer de la prostate*, deux études portent sur des cohortes prospectives [55, 78] auxquelles s'ajoute une étude cas témoin [79] dans laquelle il est fait état d'une augmentation modérée du risque de cancer de la prostate.

S'agissant du *cancer colorectal*, le nombre également très faible d'études fait état d'une augmentation modérée du risque du travail posté ou de nuit [55, 56, 80, 81]. D'autres travaux sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats

Trois autres types d'effets du travail posté et/ou de nuit paraissent avérés : les effets sur la grossesse, les maladies cardio-vasculaires et les troubles digestifs.

Le travail posté et/ou de nuit augmente de façon modérée le risque d'avortements spontanés, d'accouchements prématurés et de retard de croissance intra-utérin [82]. Le risque sur la grossesse, qui paraît avéré, nécessite des mesures de protection de la femme enceinte dans le but de lui éviter le travail posté et/ou de nuit.

Une augmentation modérée du risque de *maladies cardio-vasculaires*, d'hypertension artérielle, d'élévation des taux plasmatique de cholestérol et des triglycérides et de surpoids a été rapportée [83]. Un temps de sommeil court, de moins de 6 heures, est associé à une prise de poids et à l'augmentation de l'IMC [84, 85]. La consommation de tabac, une prise alimentaire anarchique et la diminution de l'exercice physique sont également des facteurs favorisant l'augmentation du risque cardio-vasculaire du travailleur posté.

En ce qui concerne les *troubles digestifs* une association positive a été mise en évidence entre travail posté et troubles gastro-intestinaux, ulcère duodénal et gastrique, et troubles fonctionnels intestinaux [86].

D'autres effets délétères du travail posté ont été rapportés mais les études sont relativement peu nombreuses, souvent contradictoires, et ne permettent pas d'apporter une réponse claire. Il en est ainsi de l'association *diabète-travail posté* : alors qu'un risque modéré (RR 1,28) de diabète de type 2 a été associé dans la population générale lorsque la durée de sommeil quotidien est inférieure à 6h, dans le cas du travailleur posté qui est en privation voire en dette de sommeil, les données de la littérature sur l'augmentation du risque de diabète sont contradictoires, ce qui indique une relation non formellement prouvée [87]. Il en est de même des relations avec les *performances cognitives* comme de la tendance à la dépression ou à l'anxiété [88].

ORGANISATION DU TRAVAIL POSTÉ ET LIMITATIONS MÉTHODOLOGIQUES DES ÉTUDES

Un certain nombre de facteurs caractérisent le travail posté ou le travail de nuit et devraient dorénavant être pris en considération dans toute étude afin d'aboutir à des conclusions fiables et définitives [32, 89, 90, 91] : la longueur du cycle de travail, la direction (sens des aiguilles d'une montre appelé sens horaire c'est-à-dire matin-après-midi-nuit ou antihoraire c'est-à-dire nuit-après midi-matin), le nombre de nuits travaillées d'affilée, le nombre total de nuits travaillées par mois et par an, le début et la fin du poste de travail, le nombre et la position des jours de repos, la régularité ou l'irrégularité des postes de travail, le système continu ou discontinu, la vitesse de rotation (rapide ou lente) et la liste n'est pas exhaustive (Tableau 1). La tendance actuelle est passée du système de rotation traditionnel lent (rotation toutes les semaines ou toutes les deux semaines) à un système de rotation plus rapide (de 1 à 3 jours). Ce nouveau type de rotation a impacté plutôt positivement le

TABLEAU 1. — Principaux paramètres devant être pris en considération dans les études sur le travail posté et de nuit.

Paramètres	Observations
la définition du travail de nuit	consensus à trouver sur la définition
le mode de vie du travailleur posté	rarement rapporté
l'âge d'entrée dans le travail posté ou de nuit	rarement rapporté
le poste fixe ou tournant	poste fixe moins délétère
la durée d'exposition au travail de nuit	nombre de nuits successives, total de nuits par mois, nombre d'années
la longueur du cycle de travail posté	système continu, semi-continu, discontinu
la direction : horaire ou anti horaire	sens des aiguille d'une montre ou sens contraire. La direction anti-horaire peut-être un risque plus important en l'absence de périodes de repos suffisant entre les postes permettant un réajustement circadien
la vitesse de rotation : rapide ou lente	si rotation lente: séquences successives de travail nocturne plus nombreuses d'où désynchronisation de nombreuses fonctions
le poste de travail	horaires de début et de fin du poste
le nombre de jours de repos et leur position par rapport au travail posté	rarement rapporté
la régularité ou l'irrégularité des postes de travail	
les facteurs de risque liés à la nature du travail	radiations, produits chimiques, manipulation de médicaments antinéoplasiques ...
les marqueurs biologiques	mélatonine, cortisol, activité motrice, température corporelle, profil métabolomique
le seuil limite d'exposition	non encore connu ; selon les études : de quelques années à 20-30 ans

fonctionnement du système circadien et sa désynchronisation (déplacement de la phase circadienne), la privation de sommeil, etc.

Les limitations méthodologiques des études épidémiologiques portant sur le lien entre travail posté ou travail de nuit et cancer sont nombreuses ; on peut citer, par exemple, les études rétrospectives, l'absence de groupe témoin dans certaines études,

les auto-évaluations de paramètres comme la fatigue, la somnolence et la durée ou la qualité du sommeil, etc. Des biais peuvent exister liés à la nature du travail lui-même lorsque celui-ci est susceptible d'entraîner des troubles de l'organisme par exposition aux radiations, aux produits chimiques.

Par ailleurs, un problème potentiel majeur des études sur le travail posté concerne la notion de ce qui est appelé « l'effet travailleur sain » : en raison des facteurs de sélection, un travailleur posté est une personne qui est souvent en meilleure santé, au moins au début, que les travailleurs de jour. Les études qui comparent les deux groupes de travailleurs peuvent en réalité sous-estimer les effets délétères du travail posté sur la santé [89].

La définition même du travail posté et du travail de nuit pouvant être différente d'un pays à l'autre, la nécessité s'impose aux chercheurs de recenser et décrire de façon minutieuse tous les facteurs ou paramètres qui caractérisent l'organisation du travail posté dans leurs études (Tableau 1). Bien qu'un certain nombre d'effets sur la santé aient été recensés dans les diverses études, aucun seuil limite d'exposition (5, 10 ou 15 ans, voire plus) au-delà duquel on peut décrire l'apparition d'effets délétères sur la santé n'a encore pu être fixé.

PEUT-ON AMÉLIORER L'ADAPTATION AU TRAVAIL POSTÉ ET AU TRAVAIL DE NUIT ?

Faciliter l'adaptation au travail posté ou au travail de nuit est un objectif soutenu des chercheurs. Les essais ont porté sur des agents susceptibles de resynchroniser l'horloge comme la lumière et la mélatonine, mais également sur certains médicaments psychotropes avec l'objectif, en fonction du poste de travail, d'améliorer le sommeil ou au contraire d'augmenter la vigilance.

Lumière : L'exposition à la lumière forte (environ 10 000 lux), dans un créneau horaire approprié, peut être utilisée pour ses propriétés de déplacement de la phase circadienne et de remise à l'heure de l'horloge, avec amélioration des performances et de la vigilance. L'exposition à la lumière forte avant une prise de poste tôt le matin ou avant un poste de nuit permet d'améliorer les performances et la vigilance. Il reste cependant à déterminer de façon précise l'intensité utile et la durée d'exposition les plus pertinentes [86].

En revanche, après un poste la nuit le travailleur devra éviter le plus possible toute exposition à la lumière, qu'elle soit naturelle ou domestique, afin de faciliter son sommeil. L'utilisation dans ce but de lunettes avec des verres qui filtrent la lumière bleue paraît bénéfique [92], bien que probablement difficile d'application dans la vie courante.

La sieste (30 à 50 minutes) fait partie des stratégies de lutte contre la somnolence des travailleurs lors du travail de nuit et a été associée à une diminution des accidents et à l'amélioration de la vigilance et des performances [90] en raison de son effet

bénéfique sur la récupération. Il reste cependant à déterminer sa durée et à quel moment du travail de nuit elle doit prendre place.

La caféine a été proposée comme psychostimulant pour augmenter la vigilance des travailleurs en poste la nuit auxquels il peut être conseillé de prendre une tasse de café en début de poste pour augmenter la vigilance pendant leur travail de nuit [93].

Certains médicaments psychotropes comme les hypnotiques (Triazolam et Temazepam) pour les troubles du sommeil ou le Modafinil pour les troubles de la somnolence diurne, ont été utilisés à l'étranger pour lutter contre les troubles liés au travail posté ou de nuit. En France, aucune de ces molécules n'a d'indications dans les troubles liés au travail posté ou de nuit.

La prise de mélatonine par les travailleurs de nuit a été proposée aux États-Unis [93] car c'est un agent chronobiotique qui réajuste le cycle veille-sommeil [94]. L'association mélatonine-lumière n'améliore pas l'adaptation au travail posté. La mélatonine n'a pas d'indications en France dans les troubles du travail posté ou de nuit.

En pratique il faut également avoir soin d'éviter l'exposition à la lumière 30 minutes avant le coucher, prendre un poste du matin de préférence avant 07 h, éviter de faire plus de trois nuits successives de travail nocturne, et enfin éviter le travail posté ou le travail de nuit en cas de grossesse compte tenu des risques potentiels pour la grossesse.

CONCLUSIONS

En 2012 en France, 15,4 % de la population active (21,5 % des hommes et 9,3 % des femmes) soit 3,5 millions de personnes travaillaient la nuit de façon habituelle ou occasionnelle [95].

Dans les pays industrialisés, y compris en France, environ 75 % de la population active travaillent dans des horaires atypiques c'est-à-dire en dehors des horaires classiques, schématiquement 08 h à 17 h. Le travail posté et/ou le travail de nuit, en exposant les travailleurs à la lumière artificielle la nuit et en diminuant le temps de sommeil, désorganisent la structure circadienne, le cycle du sommeil, la vie sociale, les temps de prise alimentaire ce qui entraîne une perturbation du fonctionnement de l'horloge biologique mise en évidence dans de nombreux travaux grâce à l'utilisation de marqueurs circadiens comme la mélatonine, le cortisol, et la température corporelle. Cette désynchronisation de l'horloge interne est néfaste pour la santé sur le long terme, ce que soulignent un grand nombre d'études épidémiologiques portant, en particulier, sur le risque de cancer du sein chez les femmes en travail posté ou de nuit. Il s'agit d'une véritable question de santé publique en raison du nombre important de personnes concernées.

Il est indispensable à cet égard que les chercheurs se mobilisent pour établir un protocole expérimental consensuel qui, en tenant compte de l'ensemble des facteurs à prendre en considération tels, par exemple et de façon non exhaustive, le type de

rotation, le sens de la rotation, le nombre d'années travaillées, le nombre de nuits travaillées par mois, etc. (Tableau 1) permettront de valider définitivement les résultats des nombreuses études montrant une élévation du risque du cancer du sein chez la femme exposée dans le cadre de son travail à la lumière artificielle la nuit. Des contre-mesures pourront alors être recherchées et validées pour lutter contre les effets délétères des horaires atypiques, travail posté et travail de nuit en particulier, sur la santé.

RÉFÉRENCES

- [1] Touitou Y, Haus E (Eds). *Biological rhythms in clinical and laboratory medicine*. Springer, Berlin, 2^e éd., 1994.
- [2] Stratmann M, Schibler U. Properties, entrainment, and physiological functions of mammalian peripheral oscillators. *J Biol Rhythm*. 2006;21:494-506.
- [3] Brown SA, Azzi A. Peripheral circadian oscillators in mammals. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;217:45-66.
- [4] Albrecht U. Timing to perfection : the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*. 2012;74:246-60.
- [5] Berson DM, Dunn FA, and Takao, M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002;295:1070-73.
- [6] Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau K.W. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002;295:1065-70.
- [7] Grimm C, Wenzel A, Williams T, Rol P, Hafezi F, Rome C. Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: Effect of photoreversal of bleaching. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:497-505.
- [8] Lucas RJ. Mammalian inner retinal photoreception. *Current Biol*. 2013; 23:R125-R133.
- [9] Touitou Y, Arendt J, Pevet P (eds). *Melatonin and the Pineal Gland. From Basic Science to Clinical Application* (Elsevier Science Publishers, Edit.), 1 volume, 1993.
- [10] Reppert SM, Duncan MJ, Goldman BD. Photic influences on the developing mammal. In: *Ciba Foundation Symposium 117. Photoperiodism, melatonin and the pineal*. London: Pittman;1985.p.116-28.
- [11] Lewy A. Clinical Implications of the melatonin Phase Response Curve. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3158-60.
- [12] Zeitzer JM, Fiscaro RA, Ruby NF, Heller HC. Millisecond flashes of light phase delay the human circadian clock during sleep. *J Biol Rhythms*. 2014;29:370-6.
- [13] Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* 2000;526Pt3:695-702.
- [14] Chang AM, Santhi N, St Hilaire M, Gronfier C, Bradstreet DS, Duffy JF, Lockley SW, Kronauer RE, Czeisler CA. Human responses to bright light of different durations. *J Physiol*. 2012;590 (Pt 13):3103-12.
- [15] Kuse Y, Ogawa K, Tsuruma K, Shimazawa M, Hara H. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci Rep*. 2014;4:1-12.

- [16] Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:1232-7.
- [17] Touitou Y. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *J Physiol Paris* 2013;107:323-326.
- [18] Selmaoui B, Bogdan A, Auzéby A, Lambrozo J, Touitou Y. Acute exposure to 50 Hz magnetic field does not affect hematologic or immunologic functions in healthy young men: a circadian study. *Bioelectromagnetics* 1996;7:364-72.
- [19] Touitou Y. Magnetic field and the melatonin hypothesis. A study of workers chronically exposed to 50-Hz magnetic fields. *Amer. J. Physiol.* 2003;284:R1529-R1535.
- [20] Touitou Y. Is melatonin the hormonal missing link between magnetic field effects and human diseases? *Cancer Causes Control*. 2006;17:547-52.
- [21] De Seze R, Ayoub J, Peray P, Miro L, Touitou Y. Evaluation in humans of the effects of radiocellular telephones on the circadian patterns of melatonin secretion, a chronobiological rhythm marker. *J Pineal Res.* 1999;27:237-42.
- [22] Arendt J. Managing jet lag : Some of the problems and possible new solutions. *Sleep Med Rev.* 2009;1:249-56.
- [23] Herxheimer A. Jet lag. *BMJ Clin Evid.* 2014 April 29;pii: 2303.
- [24] Ashkenazi IE, Reinberg AE, Motohashi Y. Interindividual differences in the flexibility of human temporal organization : pertinence to jet lag and shiftwork. *Chronobiol Int.* 1997;14:99-113.
- [25] Arendt J. Shift work : coping with the biological clock. *Occup Med (Lond)*, 2010; 60:10-20.
- [26] Wirtz A, Nachreiner F. The effects of extended working hours on health and social well being : a comparative analysis of four independent samples. *Chronobiol Int.* 2010;27:1124-34.
- [27] Reinberg A, Riedel M, Brousse E, Floc'h NL, Clarisse R, Mauvieux B, Touitou Y *et al.* Circadian time organization of professional firemen: Desynchronization-tau differing from 24.0 hours-documented by longitudinal self-assessment of 16 variables. *Chronobiol Int.* 2013;30:1050-65.
- [28] Reinberg A, Smolensky MH, Riedel M, Touitou Y, Floc'h NL, Clarisse R *et al.* Chronobiologic perspectives of black time-Accident risk is greatest at night: An opinion paper. *Chronobiol Int.* 2015;16:1-14.
- [29] Touitou Y, Coste O, Dispersyn G, Pain L. Disruption of the circadian system by environmental factors : effects of hypoxia, magnetic fields and général anesthetic agents. *Adv Drug Del Rev.* 2011;62:928-45.
- [30] Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan BE, Ghissassi FE, Bouvard V, *et al.* Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007;8:1065-6.
- [31] Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ *et al.* Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies : IARC Working Group Report *Occup Environ Med.* 2011;68:54-162.
- [32] Costa, Haus E, Stevens R. Shiftwork and cancer. Considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36:163-79.
- [33] Hahn RA. Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer. *Epidemiology.* 1991;2:208-10.
- [34] Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology.* 1998;9:490-4.
- [35] Pukkala E, Verkasalo PK, Ojamo M, Rudanko SL. Visual impairment and cancer: a population-based cohort study in Finland. *Cancer Causes Control.* 1999; 10:13-20.

- [36] Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. *Br J Cancer*. 2001;84:397-9.
- [37] Flynn-Evans EE, Stevens RG, Tabandeh H, Schernhammer ES, Lockley SW. Total visual blindness is protective against breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(9):1753-6.
- [38] Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1557-62.
- [39] O'Leary ES, Schoenfeld ER, Stevens RG, Kabat GC, Henderson K, Grimson R et al. Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. *Am J Epidemiol*. 2006;164:358-66.
- [40] Kloog I, Haim A, Stevens RG, Barchana M, Portnov BA. Light at night co-distributes with incident breast but not lung cancer in the female population of Israel. *Chronobiol Int*. 2008;25:65-81.
- [41] Kloog I, Stevens RG, Haim A, Portnov BA. Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide. *Cancer Causes Control*. 2010;21:2059-2068.
- [42] Kim YJ, Lee E, Lee HS, Kim M, Park MS. High prevalence of breast cancer in light polluted areas in urban and rural regions of South Korea: An ecologic study on the treatment prevalence of female cancers based on National Health Insurance data. *Chronobiol Int*. 2015;32:657-67.
- [43] Verkasalo PK, Lillberg K, Stevens RG, Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M et al.. Sleep duration and breast cancer : a prospective cohort study. *Cancer Res*. 2005; 65:9595-600.
- [44] Pinheiro SP, Schernhammer ES, Tworoger SS, Michels KB. A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women. *Cancer Res*. 2006;66:5521-5.
- [45] Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurses Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1563-1568.
- [46] Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2006;17:108-11.
- [47] Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shiftwork, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1557-62.
- [48] Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*. 2001;12:74-77.
- [49] Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. *Eur J Cancer*. 2012;48:1722-9.
- [50] Lie JA, Andersen A, Kjaerheim K. Cancer risk among 43000 Norwegian nurses. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33:66-73.
- [51] Lie JA, Kjuus H, Zienolddiny S, Haugen A, Stevens RG, Kjaerheim K. et al. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *Am J Epidemiol* 2011;173:1272-9.
- [52] Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P et al. Night work and breast cancer: A population-based case—control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer*. 2013;132:924-931.
- [53] Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, et al. Night work and breast cancer — results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health*. 2013;39:448-55.
- [54] Pronk A, Ji BT, Shu XO, Xue S, Yang G, Li HL, Rothman N, Gao YT, Zheng W, Chow WH. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *Am J Epidemiol*. 2010;171:953-9.

- [55] Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33:336-43.
- [56] Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AL, Haldorsen T. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control* 1996;7:197-204.
- [57] Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2005; 41:2023-32.
- [58] Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *BMJ*. 1995;311:649-52.
- [59] Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE, Hurley S. Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control*. 2002; 13:317-24.
- [60] Rafnsson V, Sulem P, Tulinius H, Hrafnkelsson J. Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case-control study in Iceland. *Occup Environ Med*. 2003; 60:807-9.
- [61] Blettner M, Zeeb H, Langner I, Hammer G, Schafft T. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Germany, 1960-1997. *Am J Epidemiol*. 2002;156:556-65.
- [62] Zeeb H, Blettner M, Langner I, Hammer GP, Ballard TG, Santaquilani M, et al. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries. *Am J Epidemiol*. 2003;158:35-46.
- [63] Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occup Environ Med*. 2005;62:488-93.
- [64] Tokumaru O, Haruki K, Bacal K, Katagiri T, Yamamoto T, Sakurai Y. Incidence of cancer among female flight attendants: a meta-analysis. *J Travel Med*. 2006; 13:127-32.
- [65] Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Coldman AJ, Gallagher RP, et al. cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol*. 1996;143:137-43.
- [66] Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H. Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med*. 2000;57:175-9.
- [67] Hammar N, Linnarsjö A, Alfredsson L, Dammström BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline and military pilots in Sweden 1961-1996. *Aviat Space Environ Med*. 2002;73:2-7.
- [68] Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, et al. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Environ Med*. 2003;74:699-706.
- [69] Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*. 1980;210:1267-9.
- [70] Schernhammer ES, Rosner B, Willett WC, Laden F, Colditz GA, Hankinson SE. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:936-43.
- [71] Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Posthormone replacement therapy : scientific review. *JAMA*. 2002;288:872-81.
- [72] Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *J Pineal Res*. 2004; 37:213-4.
- [73] Dimitrov S, Lange T, Tiekens S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun*. 2004; 18:341-8.
- [74] Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1193:48-59.
- [75] Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk : potential mechanistic rôles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2013; 17:273-84.

- [76] Saksvik IB, Bjorvatn B, Hetland H, Sandal GM, Pallesen S. Individual differences in tolerance to shift work — A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2011; 15:221-35.
- [77] Ramin C, Devore EE, Pierre-Paul J, Duffy JF, Hankinson SE, Schernhammer ES. Chronotype and breast cancer risk in a cohort of US nurses. *Chronobiol Int.* 2013;30:1181-6.
- [78] Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, Miki T et al., Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol.* 2006; 164:549-555.
- [79] Conlon M, Lightfoot N, Kreiger N. Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology.* 2007;18:182-3.
- [80] Schernhammer E, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al., Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:825-8.
- [81] Thompson CL, Larkin EK, Patel S, Berger NA, Redline S, Li L et al., Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. *Cancer.* 2011 ; 15:841-7.
- [82] Quansah R, Jaakkola JJ. Occupational exposures and adverse pregnancy outcomes among nurses: a systematic review and meta-analysis *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19:1851-62.
- [83] Brown DL, Feskanich D, Sánchez BN, Rexrode KM, Schernhammer ES, Lisabeth LD. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol* 2009;1069:1370-7.
- [84] Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weitz M, Morris JM, Haim A, Nelson RJ. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:18664-9.
- [85] van Drongelen A, Boot CR, Merkus SL, Smid T, van der Beek AJ. The effects of shift work on body weight change — a systematic review of longitudinal studies. *Scand J Work Environ Health.* 2011;37:263-75.
- [86] Caruso CC, Lusk SL, Gillespie BW. Relationship of work schedules to gastrointestinal diagnoses, symptoms, and medication use in auto factory workers. 586-598. *Am J Ind Med.* 2004;46:586-98.
- [87] Knutsson, Kempe A. Shift work and diabetes — A systematic review. *Chronobiol Int.* 2014;31:1146-51.
- [88] Oyane N, Pallesen S, Moen B, Akerstedt T, Bjorvatn B . Associations Between Night Work and Anxiety, Depression, Insomnia, Sleepiness and Fatigue in a Sample of Norwegian Nurses. *PLoS ONE.* 2013;8:e70228.
- [89] Pallesen S, Bjorvatn B, Mageroy N, Saksvik IB, Waage S, Moen BE. Measures to counteract the negative effects of night work. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36:109-20.
- [90] Zee PC, Goldstein CA. Treatment of shift work and jet lag. *Curr Treatment Options Neurol.* 2010;12:396-411.
- [91] Société Française de Médecine du Travail. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit. Rapport Mai 2012.
- [92] Sasseville A, Hébert M. Using blue-green light at night and blue-blockers during the day to improve adaptation to night work: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:1236-42.
- [93] Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Sleep.* 2007;30:1445-58.
- [94] Touitou Y, Bogdan A. Promoting adjustment of the sleep-wake cycle by chronobiotics. *Physiol Behav.* 2007;90:294-300.
- [95] Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES), Ministère du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social. Analyses, Août 2014 n° 062.

COMMUNICATION

Désordre circadien du sommeil de l'adolescent : rôle du multimédia

MOTS-CLÉS : RYTHME CIRCADIEN. HORLOGES BIOLOGIQUES. TROUBLES DU COMPORTEMENT EN SOMMEIL PARADOXAL. ADOLESCENT. LUMIÈRE. MULTIMÉDIA. COGNITION. PSYCHIATRIE

Circadian disorders of sleep in adolescence: impact of the multimedia

KEY-WORDS: CIRCADIAN RHYTHM. BIOLOGICAL CLOCKS. REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER. ADOLESCENT. LIGHT. MULTIMEDIA. COGNITION. PSYCHIATRIE

Carmen M. SCHRÖDER*

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

L'adolescence représente une période de vulnérabilité particulière pour les désynchronisations de l'horloge interne. Au-delà de la simple prédisposition génétique, la puberté s'accompagne d'un décalage significatif de la phase circadienne du sommeil, responsable de difficultés croissantes à l'endormissement le soir ainsi qu'au lever matinal. La prévalence du syndrome de décalage de phase du sommeil est alors élevée dans cette population, touchant environ 16 % des adolescents. Etant donné que les besoins de sommeil restent stables, ce décalage de la phase circadienne entraîne une privation de sommeil chronique et en conséquence une fatigue voire une somnolence diurne, mais également des anomalies métaboliques, des troubles neurocognitifs avec baisse des résultats scolaires, ou encore des troubles de l'humeur.

Alors que l'importance des facteurs génétiques et biologiques a été démontrée par de nombreuses études scientifiques, la recherche sur les facteurs sociaux, cognitivo-comportementaux et psychologiques est encore émergente. Parmi ces facteurs, la révolution

* Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Pôle Psychiatrie et Santé Mentale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1, Place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex. CNRS UPR 3212 (Equipe 9), " Lumière, Rythmes Circadiens, Homéostasie du Sommeil et Neuropsychiatrie ", Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (INCI), 5, rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg Cedex. E-mail : schroderc@unistra.fr

Tirés-à-part : Carmen SCHRÖDER, Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1, Place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex.

Article reçu le 28 septembre 2015, accepté le 5 octobre 2015.

technologique des dernières décennies a nettement modifié le comportement de nos adolescents, et notamment leur temps passé devant les écrans. Dans le cadre de cet article, nous discuterons à travers les dernières recherches l'intrication de ces différents facteurs mais en particulier le rôle du multimédia dans les désordres circadiens du sommeil à l'adolescence.

SUMMARY

The teenage years are a period of particular vulnerability to the desynchronization of the biological clock. Beyond genetic factors, puberty is associated with a significant delay in the circadian phase of sleep, responsible for increasing difficulties with sleep onset at night and thus with awakening in the morning. The prevalence of Delayed Sleep Phase Syndrome (DSPS) is high in the adolescent population, affecting up to 16 % of teenagers. As sleep needs remain remarkably stable, adolescent sleep phase delay causes chronic sleep deprivation and subsequently daytime fatigue or even excessive daytime sleepiness, and also metabolic disturbances, neurocognitive problems associated with decreased school performance, as well as mood disorders.

Whereas genetic and biological factors have been investigated by a number of studies, research on social, cognitive-behavioural or psychological factors is still limited to date. Among the latter, the technological revolution of the past decades, most importantly exposure to screens- has significantly modified adolescent behavior. This article discusses the latest research on the complex interaction of these different factors. It focusses particularly on the impact of media use on circadian disorders of sleep in adolescence.

INTRODUCTION

Les années de l'adolescence (englobant la deuxième décennie de vie) s'accompagnent quasi-systématiquement d'un décalage des comportements de veille et de sommeil. De très nombreux sondages et études épidémiologiques du monde entier rapportent des horaires de coucher de plus en plus tardifs ainsi qu'une évolution similaire pour les horaires de lever, à l'exception des jours d'école [1-5]. Ces modifications du comportement veille-sommeil sont associées à un changement progressif de la préférence circadienne ou chronotype qui sera de plus en plus « du soir » en fonction du développement pubère [6-8]. Les mécanismes sous-jacents sont à la fois liés au changement du processus circadien [9, 10] qu'à celui du processus homéostatique [11-13]. Pourtant, comme l'ont montré Carskadon et collaborateurs (pour revue cf. [14]), le besoin de sommeil ne diminue pas de manière significative durant l'adolescence : il se maintient autour de 9 heures par nuit en moyenne entre l'âge de 10 et 17 ans. Étant donné que les rythmes scolaires ne se décalent pas parallèlement aux modifications du comportement veille-sommeil et celles des rythmes circadiens sous-jacents, les études transversales et longitudinales indiquent de manière consistante une réduction progressive du temps total de sommeil à l'adolescence [3, 15-18]. La restriction de sommeil durant la semaine est alors compensée le week-end, notamment par un lever très tardif [7, 19], ce qui majore encore le décalage des horaires de coucher à la fin du week-end. Ce cercle vicieux entraîne une privation de sommeil chronique chez beaucoup d'adolescents, ainsi que des répercussions diurnes multiples : somnolence diurne, troubles de l'humeur, inattention et difficul-

tés scolaires, troubles du comportement et abus de substances, surcharge pondérale (pour revue cf. [20, 21]). Dans sa forme clinique, le syndrome de retard de phase de sommeil touche environ 16 % des adolescents [22].

Les facteurs psycho-sociaux et psychophysiologiques sont des paramètres majeurs des désordres circadiens du sommeil à l'adolescence. Parmi ces facteurs, la révolution technologique des dernières décennies s'est accompagnée d'une très nette augmentation de l'utilisation d'appareils électroniques par les adolescents, notamment dans leur chambre le soir ou encore pendant la nuit [18, 23, 24]. Le rôle des multimédia dans le désordre circadien à l'adolescence doit être analysé sous plusieurs angles, psycho-sociologique (renforcement des activités sociales à toute heure) mais aussi psychophysiologique. L'utilisation des multimédia s'associe à une exposition à la lumière et cette exposition à la lumière a des effets très significatifs sur le décalage de phase chez l'adolescent si elle est vespérale ou nocturne [25], en retardant davantage la phase circadienne du sommeil [26] et en renforçant de ce fait le cercle vicieux de la dette chronique du sommeil à l'adolescence.

Dans cet article, nous discuterons à travers les dernières recherches l'intrication de ces différents facteurs mais en particulier le rôle du multimédia dans les désordres circadiens du sommeil à l'adolescence, qui présente aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique.

DÉCALAGE DE LA PHASE DE SOMMEIL À L'ADOLESCENCE

De nombreuses études ont mis en évidence la modification des comportements de veille et de sommeil à l'adolescence pour des horaires plus tardifs [1, 3-5, 7, 15]. Afin d'expliquer ces changements, plusieurs études ont analysé la contribution respective des deux systèmes qui interviennent dans la régulation du sommeil, le processus circadien (ou *processus C*) et le processus homéostatique (ou *processus S*) [27, 28].

Les rythmes circadiens à l'adolescence

Chaque individu adopte une relation temporelle spécifique aux synchronisateurs externes ou *Zeitgeber* auxquels il est exposé (notamment au rythme lumière-obscurité). Cette relation entre temporalité « externe » et temporalité « interne » est décrite par la *phase d'entraînement* [29, 30]. La différence inter-individuelle dans la phase d'entraînement s'exprime par une différence de la préférence circadienne, aussi appelée *chronotype*. Afin d'analyser les rythmes circadiens à l'adolescence, certains chercheurs se sont intéressés à la trajectoire des chronotypes durant l'adolescence. Tandis que le questionnaire « Morningness-Eveningness » (MEQ, [31]) analyse la préférence circadienne de base, le Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ, [7, 32]) reflète avec précision non seulement le chronotype, mais aussi le conflit entre temporalité 'interne' (la préférence circadienne) et temporalité « externe » (c'est-à-dire le rythme imposé par l'école ou par le travail). La figure 1

démontre l'évolution du chronotype avec l'âge [7]. Cette étude menée sur plus de 55 000 sujets met en évidence notamment un décalage de la préférence circadienne de plus de deux heures entre l'âge de 10 et de 20 ans (cf. également [33]). On note une différence liée au sexe avec un décalage plus important chez les garçons — cette différence a été confirmée par certains auteurs mais pas par tous [33, 34].

Les propriétés circadiennes des organismes vivants dépendent de génotypes spécifiques, et ces gènes d'horloge sont décrits ailleurs dans ce bulletin. Les gènes de l'horloge déterminent une préférence circadienne de base (être « du soir » ou plutôt « du matin » par rapport aux pairs du même âge), mais le chronotype de base est soumis à des variations dans le temps liées à l'âge (cf. Figure 1) — même si un sujet donné conserve, durant sa vie entière, la même position dans la distribution de la population [7, 32].

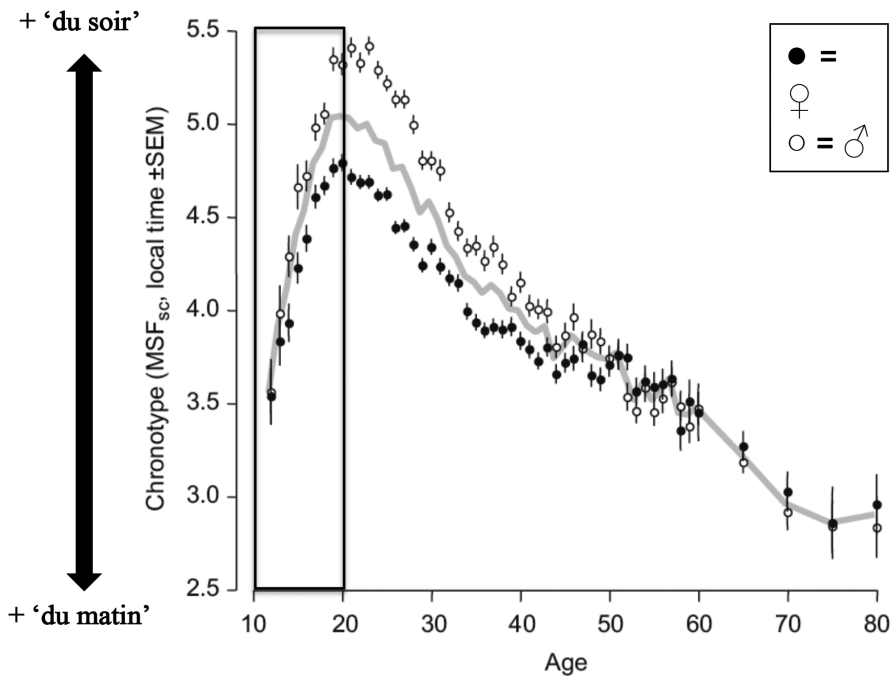


FIG. 1. — Évolution du chronotype (c'est-à-dire de la préférence circadienne) en fonction de l'âge, selon le Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ, (7)) rempli par >55 000 personnes. Les enfants sont des chronotypes généralement 'du matin' et se décalent progressivement durant l'adolescence (cf. encadré), atteignant leur maximum de décalage (être 'du soir') vers 19.5 ans pour les femmes et vers 21 ans pour les hommes. MSF_{sc} : *mid-sleep on free days* (milieu du sommeil les jours de repos), ajusté pour la dette de sommeil accumulée durant les jours de travail. D'après Roenneberg et al., 2007 [7].

Enfin, des modifications dans le profil des marqueurs circadiens ont été décrites durant l'adolescence. Carskadon et *al.* étaient les premiers à démontrer que la phase circadienne endogène, mesurée par le début de la sécrétion de la mélatonine salivaire sous exposition contrôlée à la lumière de faible intensité (*Dim Light Melatonin Onset* — DLMO), était décalée durant l'adolescence et positivement corrélée aux stades de Tanner, c'est-à-dire à la maturation pubère [10]. Ces données ont été confirmées ultérieurement par des études transversales [9] et longitudinales [33].

Homéostasie du sommeil à l'adolescence

Le système homéostatique du sommeil reflète l'augmentation de la propension au sommeil avec l'allongement du temps de veille, et son déclin exponentiel durant le sommeil qui s'en suit. Ainsi, il traduit l'information sur la pression de sommeil en fonction du sommeil et de la veille préalable. Jenni et *al.* ont mis en évidence une moindre augmentation de la pression de sommeil au cours d'une période de 36 heures de veille durant l'adolescence [11], tandis que le déclin du processus homéostatique au cours du sommeil de récupération qui suit la durant le sommeil de récupération après privation de sommeil de 36 heures ne semble pas modifié au début de l'adolescence [35] mais possiblement à la fin de l'adolescence [36]. Ces données et d'autres plus récentes [12, 37] expliquent pourquoi les adolescents plus matures vont présenter de plus longues latences d'endormissement comparés aux adolescents plus jeunes, et cela même après une période de veille prolongée. De manière intéressante, ces résultats concordent avec ceux de Taillard et *al.* obtenus chez les jeunes volontaires sains qui démontrent une moindre augmentation de la pression de sommeil durant la veille prolongée chez les chronotypes « du soir » comparativement aux chronotypes « du matin » [38].

Répercussion du décalage de phase chez l'adolescent

Les modifications au niveau des deux processus de régulation du sommeil décrites ci-dessus sont responsables d'une diminution de la durée du sommeil durant l'adolescence (nombreuses études, pour revue cf. [21]), en dépit d'un besoin de sommeil qui reste stable [14], dont résulte une privation de sommeil chronique. D'autres auteurs avancent que c'est surtout la qualité du sommeil qui serait altérée durant l'adolescence [39]. Que ce soit la privation de sommeil chronique ou la moindre qualité du sommeil, on note pour un grand nombre d'adolescents un *social jetlag*, c'est-à-dire un conflit entre l'horloge sociale et l'horloge biologique, qui est associé à une fatigue voire une somnolence diurne et une réduction des performances cognitives [39, 40], à des troubles métabolique avec surcharge pondérale [41], à une plus grande utilisation d'alcool, de nicotine et de caféine, ainsi qu'à un risque accru de troubles de l'humeur comme la dépression [14, 42-44]. Décrire davantage ces répercussions dépasserait le cadre de cet article.

Le trouble du sommeil clinique qui reflète l'ensemble de cette symptomatologie est le Syndrome de Retard de Phase du Sommeil (SRPS) qui touche jusqu'à 16 % des

adolescents [22]. Le SRPS est caractérisé par un retard du *timing* habituel du cycle veille-sommeil de plus de deux heures par rapport à l'horaire conventionnel. Les patients se plaignent d'un trouble d'endormissement à un moment « socialement acceptable », tel que requis pour obtenir une durée de sommeil suffisante sur une nuit précédant l'école ou le travail. Ils éprouvent également des difficultés lors d'un réveil à un horaire « socialement acceptable », tel que requis pour se préparer pour l'école ou le travail. Lorsque le patient est autorisé à suivre son horaire de prédilection, son rythme de sommeil est retardé. La figure 2 démontre un enregistrement actimétrique sur 14 jours d'un rythme activité-repos chez un jeune patient de 17 ans avec SRPS.

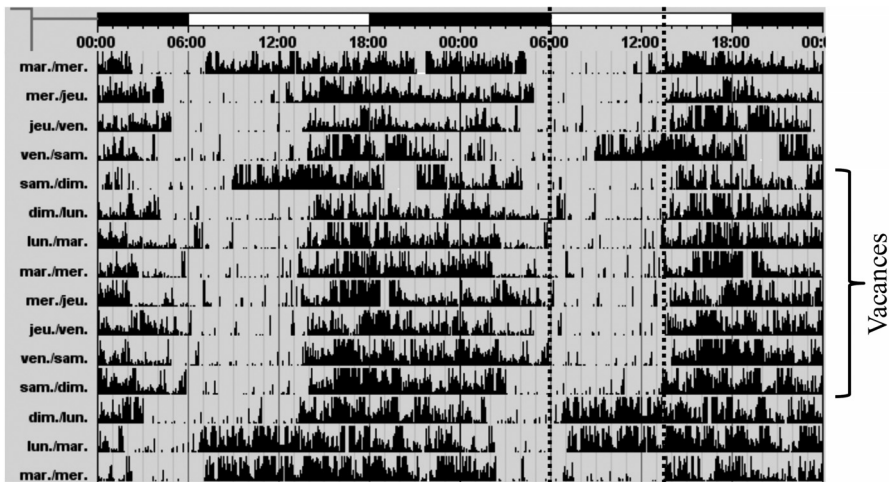


FIG. 2. — Enregistrement actimétrique sur 14 jours d'un jeune patient de 17 ans présentant un Syndrome de Retard de Phase du Sommeil (SRPS). La semaine du milieu est une semaine de vacances, précédée et suivies d'une période en rythme scolaire. Durant la période de vacances, les horaires de coucher et de lever sont stables (coucher vers 6h00, lever vers 13h30, cf. lignes pointillés) avec une durée du sommeil d'environ 7.5 heures par nuit. En période scolaire, les horaires de coucher sont plus variables (entre 2h00 et 4h00) et en conséquence la durée du sommeil nocturne est réduite. Ce décalage entre le chronotype interne et celui imposé par l'environnement crée un *social jetlag* et une privation de sommeil chronique avec répercussions diurnes (cf. texte). *Données personnelles.*

Les personnes atteintes de SRPS peuvent présenter une inertie du sommeil excessive le matin (c'est-à-dire une extrême difficulté à se réveiller avec confusion) en raison d'un temps de sommeil réduit et d'un réveil au cours d'une phase circadienne à forte propension au sommeil. Elles peuvent présenter des prévalences plus élevées de troubles psychiatriques, notamment des troubles de l'humeur ou des symptômes dépressifs. Les patients consomment davantage d'alcool, de sédatifs, d'hypnotiques le soir ou des substances stimulantes la journée pour soulager les symptômes

d'insomnie et de somnolence diurne excessive, perpétuant ainsi leur trouble du sommeil sous-jacent.

Hypothèses mécanistiques

Crowley et *al.* [33] ont fait la synthèse des modifications circadiennes et homéostatiques décrites ci-dessus, en proposant que les adolescents se décaleraient progressivement dans leur phase circadienne de sommeil (décalage du DLMO pendant l'adolescence), mais que la plus faible augmentation de la pression de sommeil pendant la journée leur permettrait également de rester plus longtemps réveillés après le début de la sécrétion de la mélatonine (endormissement seulement 2 h après le DLMO pour les adolescents matures comparé à un endormissement 1 h après le DLMO en début de l'adolescence).

Plusieurs autres hypothèses ont été avancées pour expliquer les modifications du comportement de veille et de sommeil au cours de l'adolescence. À noter que Hagenauer et *al.* [45] décrivent le décalage de phase du sommeil au cours de la puberté chez d'autres mammifères, un argument en faveur de l'implication de processus biologiques intrinsèques plutôt que de pures modifications psychosociales ou comportementales.

Une hypothèse souvent avancée est que la période circadienne, i.e. la longueur de la journée interne, serait allongée durant l'adolescence. Des périodes circadiennes intrinsèques plus longues ont été décrites chez des rats mâles pubères comparés aux rats adultes [46], et une étude chez l'homme démontre une période allongée chez un groupe d'adolescents par rapport à un groupe d'adultes [47]. Une explication alternative serait que le système circadien manifeste une sensibilité accrue à la lumière, notamment au cours de certaines phases circadiennes spécifiques (p. ex. le soir, quand la lumière provoque un décalage de la phase du sommeil) [25, 45], comme l'a également démontré dans une étude chez le rongeur [48]. Une étude sous press confirme que pendant les premières années d'adolescence (9-15 ans), comparés aux adolescents plus âgés (11.5-16 ans), le système circadien est particulièrement sensible aux effets de décalage par la lumière (mesurés par la capacité de la lumière à faible intensité, 15 lux, 50 lux et 500 lux, à supprimer la sécrétion de la mélatonine) [25]. C'est ce dernier mécanisme qui joue un rôle central dans l'intrication entre désordre circadien du sommeil à l'adolescence et un phénomène sociétal : l'utilisation importante et radicalement différente des nouveaux média par les adolescents de nos jours.

UTILISATION DU MULTIMÉDIA À L'ADOLESCENCE

Les adolescents d'aujourd'hui ont grandi dans une ère électronique. Un rapport de la Fondation pour la Famille de l'assurance médicale américaine Kaiser [49] rapporte qu'entre 1999 et 2009, la durée d'exposition des adolescents âgés de 8 à 18 ans

aux multimédia (télévision, musique/audio, ordinateur, films, jeux vidéo, etc.) avait augmenté de 7 h 29 à 10 h 45 par jour, avec une proportion plus importante de multi-tâche (29 % par rapport à 16 % au préalable). Entre 2004 et 2009, on voit surtout une augmentation très importante de l'utilisation des téléphones portables (*smartphones*). En 2009, 84 % des adolescents ont un accès internet à la maison, 59 % en wifi et 33 % dans leur chambre à coucher [49]. En 2013, plus de 80 % des adolescents américains possèdent un compte facebook [50]. En France, d'après une étude du Centre de Liaison de l'Enseignement et des Médias d'Information (CLEMI) sur plus de 4000 collégiens de l'Académie de Dijon, 65 % possèdent un compte Facebook [51]. Nous sommes témoins d'une véritable révolution technologique et face à une génération d'adolescents ultra-connectés, en permanence, théorisée brillamment par Michel Serres [52] et de nombreux autres auteurs. Quels sont les repercussions sur le sommeil de cette utilisation multimédia ?

Il n'est pas surprenant que plusieurs études démontrent que l'exposition aux appareils électroniques le soir fragmente potentiellement le sommeil. Ainsi, l'utilisation de multiples appareils électroniques en même temps a été associée à une durée de sommeil nocturne diminuée et à une plus grande somnolence diurne (p. ex. [53, 54]). L'utilisation de la télévision ou de l'ordinateur dans la chambre est associée à des horaires de coucher plus tardifs, à des latences d'endormissement allongées, à des horaires de réveils plus tardifs le week-end ou encore à une augmentation de la somnolence diurne [55-58]. Très récemment, Falbe et al. [59] ont complété ces données par une étude sur des téléphones portables dans l'environnement du sommeil et leur impact sur le sommeil. Parmi les 2048 enfants et adolescents (8-13 ans) étudiés, ceux qui dormaient à côté d'un petit écran rapportaient 20.6 minutes de moins de sommeil par nuit en moyenne. Enfin, Do et al. [60] démontre qu'une forte utilisation de l'internet associée à une courte durée de sommeil majore tous les risques de santé, notamment de surcharge pondérale et obésité, mais aussi de santé mentale (symptômes dépressifs et idées suicidaires).

À l'occasion de la 15^e journée de sommeil en mars 2015, le Réseau Morphée (réseau de santé consacré à la prise en charge des troubles du sommeil) a présenté les résultats d'une étude menée dans l'année scolaire 2013-2014 auprès de collégiens franciliens [24]. 33 % des adolescents passaient plus d'une heure sur un écran après le dîner, essentiellement sur les ordinateurs et les *smartphones*. 15 % envoyaient des SMS en cours de nuit et 11 % se connectaient aux réseaux sociaux au cours de la nuit. Pour 30 % des adolescents, le lever était extrêmement difficile le matin, et 23 % se disaient somnolents ou déclaraient s'endormir en classe [24]. Il y aurait donc un lien direct entre utilisation vespérale des nouvelles technologies, les troubles du sommeil et la performance diurne.

LIEN ENTRE UTILISATION DU MULTIMÉDIA ET DÉSORDRE CIRCA- DIEN DU SOMMEIL À L'ADOLESCENCE : RÔLE DE LA LUMIÈRE

Le rôle des multimédia dans le désordre circadien à l'adolescence s'explique à la fois par le comportement psycho-sociologique, i.e. la difficulté de se « déconnecter » au sens littéral du terme le soir, de se protéger des sollicitations et des stimulations de la vie diurne afin de favoriser un sommeil de bonne qualité.

Au-delà de ces aspects [52], l'utilisation des multimédia s'associe aussi à une exposition aberrante à la lumière. La lumière est le plus important des synchronisateurs externes (ou *Zeitgeber*) chez l'Homme et permet un entraînement des horloges circadiennes sur environ 24 heures [32]. Ce processus d'entraînement assure une synchronisation stable de l'horloge biologique aux *Zeitgeber* externes. En fonction de la phase circadienne, le système répond différemment aux stimuli par le *Zeitgeber* lumière. Si la lumière est administrée après le minimum de température du corps (fin de nuit et tôt le matin), elle va avancer la phase de sommeil, alors que si elle est administrée avant le minimum de température (dans la soirée ou en première partie de nuit), elle va retarder la phase circadienne [61-63]. Chez l'adolescent, nous avons vu que leur système circadien est davantage sensible à l'effet de décalage de phase de la lumière en soirée [25].

L'impact de la lumière sur le système circadien dépend également de son spectre [64]. Jusqu'au début des années 2000, les fonctions non-visuelles de la lumière étaient sous-estimées. Avec la découverte de la mélanopsine, un photopigment rétinien localisé dans un sous-groupes de cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles (ipRGCs), un nouvel axe de recherche s'est développé pour analyser le relais de l'information sur l'intensité de la lumière ambiante à des structures impliquées dans la régulation du sommeil, de la veille et des rythmes circadiens (en particulier, les noyaux supra-chiasmatiques, SCN, et l'aire préoptique ventrolatérale, VLPO) [65-67]. C'est ce système qui est en grande partie impliqué dans les effets de la lumière sur le décalage de la phase circadienne [68-70]. La mélanopsine ayant son peak de sensibilité à la lumière à 460-480 nm, les fonctions physiologiques dépendant de ce système sont particulièrement sensible à la lumière enrichie en bleu [71-73].

Ces recherches sont la base d'une étude séminale de Cajochen *et al.* démontrant que la lumière émanant des écrans LED de dernière génération, enrichie dans le spectre bleue, avait un effet plus puissant sur le système circadien par rapport aux écrans fluorescents ([26], cf. figure 3), et de ce fait le potentiel de renforcer davantage le cercle vicieux de la dette chronique du sommeil à l'adolescence. Il démontre également, comme nous l'avons postulé ailleurs [28, 64, 74] que la lumière a non seulement un effet sur le système circadien, mais également un effet direct sur la vigilance et la cognition [75]. Par ailleurs, comme nous l'avons décrit chez l'animal, il y a des aujourd'hui des arguments en faveur d'un impact de la lumière aussi sur le système homéostatique [74, 76].

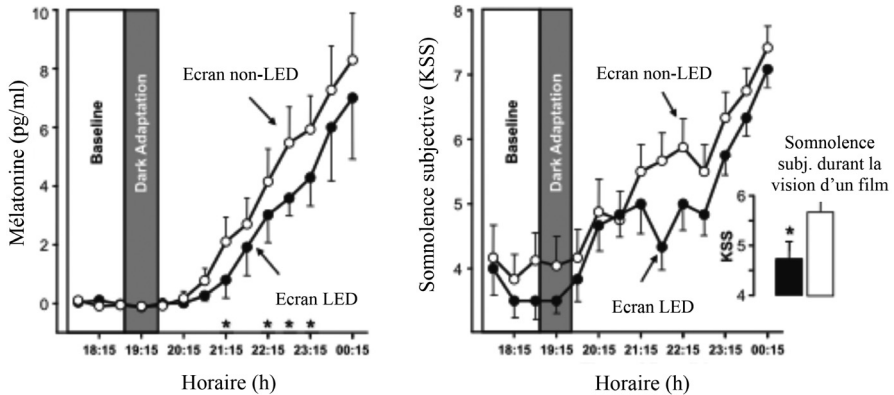


FIG. 3. — Profil de la mélatonine salivaire (à gauche) et de la somnolence subjective (à droite) durant une exposition de sujets jeunes soit à un écran non-LED (cercles clairs) ou à un écran LED (cercles noirs). L'exposition à la lumière enrichie dans le spectre bleu (dans le cas des écrans LED) retarde la sécrétion de mélatonine, et diminue la somnolence subjective. KSS : Karolinska Sleepiness Scale. D'après Cajochen *et al.*, 2011 (26).

Chez l'adolescent, la lumière émanant des écrans le soir aurait donc un triple effet psychophysiologique [64, 74] : un effet direct qui augmenterait la vigilance diurne (et retarderait l'endormissement), un effet sur le système circadien (décalage de la phase du DLMO) ainsi qu'un possible effet sur l'homéostasie du sommeil, pouvant renforcer la faible augmentation de la propension du sommeil observée chez le grand adolescent en condition de veille prolongée [11]. L'ensemble de ces effets de la lumière a le potentiel d'aggraver le retard de phase et la mauvaise qualité du sommeil à l'adolescence, et de ce fait la privation chronique de sommeil.

CONTREMESURES

Quelles seraient de possibles contre-mesures face au désordre circadien du sommeil à l'adolescence, et à la privation chronique de sommeil qui en résulte ?

Une mesure proposée par de nombreux cliniciens-chercheurs en chronobiologie serait d'adapter le rythme social au rythme biologique, notamment avec un changement des horaires d'école pour débiter la journée scolaire plus tardivement [14, 21] afin de diminuer le *social jetlag* à cet âge. Des premiers résultats de ce type d'approche sont prometteurs.

D'autres approches visent à prévenir l'effet néfaste de la lumière aberrante sur la vigilance et le système circadien, notamment en filtrant le spectre bleu de la lumière le soir, via le port de lunettes spécifiques. Enfin, le futur sera la création de systèmes d'illumination dynamiques permettant de moduler non seulement le spectre de la lumière émanant des écrans mais aussi plus globalement la lumière artificielle afin

qu'elle corresponde à chaque moment de la journée aux besoins circadiens spécifiques des adolescents.

Enfin, en cas de décalage de phase avéré avec répercussions diurnes importantes (troubles de l'attention et décrochage scolaire, somnolence diurne, symptomatologie dépressive...), d'autres chronothérapeutiques peuvent être indiquées, notamment un traitement par mélatonine le soir [77, 78]. En tant que chronohypnotique et chronobiotique, la mélatonine favorise une régularisation des rythmes circadiens et une phase de sommeil avancée, avec une amélioration de la latence d'endormissement le soir, et de ce fait une augmentation de la durée du sommeil nocturne.

CONCLUSION

Les importantes modifications des comportements de veille et de sommeil à l'adolescence se manifestent par un décalage progressif des horaires de coucher et de lever dont résulte fréquemment une privation chronique de sommeil associée à des répercussions diurnes multiples. Ces modifications sont explicables par un ensemble de paramètres, dont des facteurs génétiques, des changements au niveau du système circadien et homéostatique à l'adolescence, mais aussi par une utilisation accrue de nouvelles technologies et notamment une exposition importante aux écrans, surtout en soirée, qui agit en synergie avec les facteurs biologiques pour accentuer le décalage de phase et alors la privation de sommeil. Connaître l'interaction complexe entre ces différents facteurs permettra de développer des approches préventives et interventionnelles, et ainsi de limiter les effets néfastes sur le développement et le bien-être des adolescents d'aujourd'hui.

RÉFÉRENCES

- [1] Yang CK, Kim JK, Patel SR, Lee JH. Age-related changes in sleep/wake patterns among Korean teenagers. *Pediatrics*. 2005;115(1 Suppl):250-6.
- [2] Wolfson AR, Carskadon MA. Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child development*. 1998;69(4):875-87.
- [3] Sadeh A, Dahl RE, Shahar G, Rosenblat-Stein S. Sleep and the transition to adolescence: a longitudinal study. *Sleep*. 2009;32(12):1602-9.
- [4] Laberge L, Petit D, Simard C, Vitaro F, Tremblay RE, Montplaisir J. Development of sleep patterns in early adolescence. *J Sleep Res*. 2001;10(1):59-67.
- [5] Crowley SJ, Acebo C, Carskadon MA. Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Med*. 2007;8(6):602-12.
- [6] Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*. 1993;16(3):258-62.
- [7] Roenneberg T, Kuehnele T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*. 2007;11(6):429-38.

- [8] Frey S, Balu S, Greusing S, Rothen N, Cajochen C. Consequences of the timing of menarche on female adolescent sleep phase preference. *PLoS One*. 2009;4(4):e5217.
- [9] Carskadon MA, Acebo C, Jenni OG. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1021:276-91.
- [10] Carskadon MA, Acebo C, Richardson GS, Tate BA, Seifer R. An approach to studying circadian rhythms of adolescent humans. *J Biol Rhythms*. 1997;12(3):278-89.
- [11] Jenni OG, Achermann P, Carskadon MA. Homeostatic sleep regulation in adolescents. *Sleep*. 2005;28(11):1446-54.
- [12] Tarokh L, Carskadon MA, Achermann P. Dissipation of sleep pressure is stable across adolescence. *Neuroscience*. 2012;216:167-77.
- [13] Campbell IG, Grimm KJ, de Bie E, Feinberg I. Sex, puberty, and the timing of sleep EEG measured adolescent brain maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(15):5740-3.
- [14] Carskadon MA. Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatric clinics of North America*. 2011;58(3):637-47.
- [15] Wolfson AR, Carskadon MA, Acebo C, Seifer R, Fallone G, Labyak SE, et al. Evidence for the validity of a sleep habits survey for adolescents. *Sleep*. 2003;26(2):213-6.
- [16] Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*. 2003;111(2):302-7.
- [17] Fredriksen K, Rhodes J, Reddy R, Way N. Sleepless in Chicago: tracking the effects of adolescent sleep loss during the middle school years. *Child development*. 2004;75(1):84-95.
- [18] National Sleep Foundation Sleep in America Poll: Sleep in the Modern Family. [Internet]. 2014.
- [19] SOFRES INdSedIV. Enquête: Le sommeil des adolescents. 2005.
- [20] Schröder CM, Franco P. Les troubles du sommeil de l'enfant. In: Danion-Grilliat A, Bursztejn C, editors. *Psychiatrie de l'Enfant*: Lavoisier;2011.
- [21] Owens J, Adolescent Sleep Working G, Committee on A. Insufficient sleep in adolescents and young adults: an update on causes and consequences. *Pediatrics*. 2014;134(3):e921-32.
- [22] Medicine AAoS. International Classification of Sleep Disorders — Third Edition (ICSD-3). AASM Ressource Library;2014.
- [23] Cain N, Gradisar M. Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. *Sleep Med*. 2010;11(8):735-42.
- [24] L'adolescent et son sommeil [press release]. 2015.
- [25] Crowley SJ, Cain SW, Burns AC, Acebo C, Carskadon MA. Increased sensitivity of the circadian system to light in early/mid puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;jc20152775.
- [26] Cajochen C, Frey S, Anders D, Spati J, Bues M, Pross A, et al. Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *J Appl Physiol*. 2011;110(5):1432-8.
- [27] Borbely AA, Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1(3):205-10.
- [28] Schröder CM, Bourgin P. Pathologie psychiatrique et sommeil, équilibre mental et sommeil. In: Billiard M, Dauvilliers Y, editors. *Les Troubles du Sommeil*: Masson;2011.
- [29] Duffy JF, Wright KP, Jr. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms*. 2005;20(4):326-38.
- [30] Wright KP, Jr., Gronfier C, Duffy JF, Czeisler CA. Intrinsic period and light intensity determine the phase relationship between melatonin and sleep in humans. *J Biol Rhythms*. 2005; 20(2):168-77.

- [31] Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97-110.
- [32] Roenneberg T, Daan S, Mellow M. The art of entrainment. *J Biol Rhythms.* 2003 ; 18(3):183-94.
- [33] Crowley SJ, Van Reen E, LeBourgeois MK, Acebo C, Tarokh L, Seifer R, et al. A longitudinal assessment of sleep timing, circadian phase, and phase angle of entrainment across human adolescence. *PLoS One.* 2014;9(11):e112199.
- [34] Van Reen E, Sharkey KM, Roane BM, Barker D, Seifer R, Raffray T, et al. Sex of college students moderates associations among bedtime, time in bed, and circadian phase angle. *J Biol Rhythms.* 2013;28(6):425-31.
- [35] Jenni OG, Carskadon MA. Spectral analysis of the sleep electroencephalogram during adolescence. *Sleep.* 2004;27(4):774-83.
- [36] Tarokh L, Van Reen E, LeBourgeois M, Seifer R, Carskadon MA. Sleep EEG provides evidence that cortical changes persist into late adolescence. *Sleep.* 2011;34(10):1385-93.
- [37] Campbell IG, Darchia N, Higgins LM, Dykan IV, Davis NM, de Bie E, et al. Adolescent changes in homeostatic regulation of EEG activity in the delta and theta frequency bands during NREM sleep. *Sleep.* 2011;34(1):83-91.
- [38] Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *J Sleep Res.* 2003;12(4):275-82.
- [39] Kronholm E, Puusniekka R, Jokela J, Villberg J, Urrila AS, Paunio T, et al. Trends in self-reported sleep problems, tiredness and related school performance among Finnish adolescents from 1984 to 2011. *J Sleep Res.* 2015;24(1):3-10.
- [40] Burgess HJ, Legasto CS, Fogg LF, Smith MR. Can small shifts in circadian phase affect performance? *Applied ergonomics.* 2013;44(1):109-11.
- [41] Roenneberg T, Allebrandt KV, Mellow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012; 22(10):939-43.
- [42] Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int.* 2006;23(1-2):497-509.
- [43] Levandovski R, Dantas G, Fernandes LC, Caumo W, Torres I, Roenneberg T, et al. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int.* 2011; 28(9):771-8.
- [44] Carskadon MA, Sharkey KM, Knopik VS, McGeary JE. Short sleep as an environmental exposure: a preliminary study associating 5-HTTLPR genotype to self-reported sleep duration and depressed mood in first-year university students. *Sleep.* 2012;35(6):791-6.
- [45] Hagenauer MH, Perryman JI, Lee TM, Carskadon MA. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Developmental neuroscience.* 2009;31(4):276-84.
- [46] McGinnis MY, Lumia AR, Tetel MJ, Molenda-Figueira HA, Possidente B. Effects of anabolic androgenic steroids on the development and expression of running wheel activity and circadian rhythms in male rats. *Physiol Behav.* 2007;92(5):1010-8.
- [47] Carskadon MA, Labyak SE, Acebo C, Seifer R. Intrinsic circadian period of adolescent humans measured in conditions of forced desynchrony. *Neurosci Lett.* 1999;260(2):129-32.
- [48] Weinert D, Eimert H, Erkert HG, Schneyer U. Resynchronization of the circadian corticosterone rhythm after a light/dark shift in juvenile and adult mice. *Chronobiol Int.* 1994;11(4): 222-31.
- [49] Rideout VJ, Foehr UG, Roberts DF. Generation M2: Media in the lives of 8- to 18-years olds. 2010.

- [50] US Facebook Users by Age, 2009-2013 [Internet]. 2013.
- [51] (CLEMI) CdLdlEedMdI. Utilisation de Facebook par les collégiens de l'Académie de Dijon. 2012.
- [52] Serres M. Petite Poucette. Pommier EL, editor 2012. 84 p.
- [53] Calamaro CJ, Mason TB, Ratcliffe SJ. Adolescents living the 24/7 lifestyle: effects of caffeine and technology on sleep duration and daytime functioning. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1005-10.
- [54] Munezawa T, Kaneita Y, Osaki Y, Kanda H, Minowa M, Suzuki K, et al. The association between use of mobile phones after lights out and sleep disturbances among Japanese adolescents: a nationwide cross-sectional survey. *Sleep*. 2011;34(8):1013-20.
- [55] Shochat T, Flint-Bretler O, Tzischinsky O. Sleep patterns, electronic media exposure and daytime sleep-related behaviours among Israeli adolescents. *Acta Paediatr*. 2010;99(9):1396-400.
- [56] Higuchi S, Motohashi Y, Liu Y, Maeda A. Effects of playing a computer game using a bright display on presleep physiological variables, sleep latency, slow wave sleep and REM sleep. *J Sleep Res*. 2005;14(3):267-73.
- [57] Choi K, Son H, Park M, Han J, Kim K, Lee B, et al. Internet overuse and excessive daytime sleepiness in adolescents. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(4):455-62.
- [58] Dworak M, Schierl T, Bruns T, Struder HK. Impact of singular excessive computer game and television exposure on sleep patterns and memory performance of school-aged children. *Pediatrics*. 2007;120(5):978-85.
- [59] Falbe J, Davison KK, Franckle RL, Ganter C, Gortmaker SL, Smith L, et al. Sleep duration, restfulness, and screens in the sleep environment. *Pediatrics*. 2015;135(2):e367-75.
- [60] Do YK, Shin E, Bautista MA, Foo K. The associations between self-reported sleep duration and adolescent health outcomes: what is the role of time spent on Internet use? *Sleep Med*. 2013;14(2):195-200.
- [61] Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, Thomas KH, Cutler NL, Singer CM, et al. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int*. 1998;15(1):71-83.
- [62] Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2007;11(1):59-70.
- [63] St Hilaire MA, Gooley JJ, Khalsa SB, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW. Human phase response curve to a 1 h pulse of bright white light. *J Physiol*. 2012;590(Pt 13):3035-45.
- [64] Stephenson KM, Schroder CM, Bertschy G, Bourgin P. Complex interaction of circadian and non-circadian effects of light on mood: shedding new light on an old story. *Sleep Med Rev*. 2012;16(5):445-54.
- [65] Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci*. 2008;31(1):27-36.
- [66] Guler AD, Ecker JL, Lall GS, Haq S, Altimus CM, Liao HW, et al. Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature*. 2008; 453(7191):102-5.
- [67] Hannibal J, Hindersson P, Ostergaard J, Georg B, Heegaard S, Larsen PJ, et al. Melanopsin is expressed in PACAP-containing retinal ganglion cells of the human retinohypothalamic tract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(11):4202-9.
- [68] Ruby NF, Brennan TJ, Xie X, Cao V, Franken P, Heller HC, et al. Role of melanopsin in circadian responses to light. *Science*. 2002;298(5601):2211-3.
- [69] Silva MM, Albuquerque AM, Araujo JF. Light-dark cycle synchronization of circadian rhythm in blind primates. *J Circadian Rhythms*. 2005;3:10.

- [70] Panda S, Sato TK, Castrucci AM, Rollag MD, DeGrip WJ, Hogenesch JB, et al. Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science*. 2002; 298(5601):2213-6.
- [71] Cajochen C, Munch M, Kobialka S, Krauchi K, Steiner R, Oelhafen P, et al. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1311-6.
- [72] Munch M, Kobialka S, Steiner R, Oelhafen P, Wirz-Justice A, Cajochen C. Wavelength-dependent effects of evening light exposure on sleep architecture and sleep EEG power density in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(5):R1421-8.
- [73] Cajochen C, Jud C, Munch M, Kobialka S, Wirz-Justice A, Albrecht U. Evening exposure to blue light stimulates the expression of the clock gene PER2 in humans. *Eur J Neurosci*. 2006; 23(4):1082-6.
- [74] Hubbard J, Ruppert E, Gropp CM, Bourgin P. Non-circadian direct effects of light on sleep and alertness: lessons from transgenic mouse models. *Sleep Med Rev*. 2013;17(6):445-52.
- [75] Vandewalle G, Maquet P, Dijk DJ. Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends Cogn Sci*. 2009;13(10):429-38.
- [76] Tsai JW, Hannibal J, Hagiwara G, Colas D, Ruppert E, Ruby NF, et al. Melanopsin as a sleep modulator: circadian gating of the direct effects of light on sleep and altered sleep homeostasis in *Opn4(-/-)* mice. *PLoS Biol*. 2009;7(6):e1000125.
- [77] Schröder CM, Touitou Y. Physiologie des Rythmes Biologiques. In: *Sommeil, rythmes et psychiatrie*. Dunod 2016; Eds CM Schröder & I Poirot.
- [78] Schröder CM. Troubles du sommeil et des rythmes circadiens en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. *La lettre du psychiatre* 2016; Vol. XII, n°s 2-3:48-53

COMMUNICATION

Gènes d'horloge : de la drosophile à l'homme

MOTS-CLÉS : HORLOGES BIOLOGIQUES. RYTHME CIRCADIEN. TROUBLES DU SOMMEIL. DROSOPHILA. LUMIÈRE

Clock genes: from Drosophila to humans

KEY-WORDS: BIOLOGICAL CLOCKS. CIRCADIAN RHYTHM. SLEEP DISORDERS. DROSOPHILA. LIGHT

François ROUYER*

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

L'horloge circadienne qui gouverne les rythmes veille-sommeil repose sur une petite série de gènes communément appelés gènes d'horloge et fortement conservés au cours de l'évolution. Chez les insectes comme chez les mammifères, une boucle de rétroaction transcriptionnelle génère des oscillations moléculaires d'une période de 24h. Deux activateurs de transcription majeurs dirigent l'expression de gènes codant pour des répresseurs dont l'accumulation conduit quelques heures plus tard à l'inhibition de la transcription. Cette transcription cyclique est au cœur de l'oscillateur circadien et régule également un nombre important de gènes cibles (environ 5 % du génome), dont la nature varie d'un organe à l'autre en fonction de la physiologie des tissus considérés. La période de l'oscillation moléculaire dépend de la vitesse d'accumulation des répresseurs, de leur transfert dans le noyau de la cellule, de leur capacité à inhiber la transcription et de leur durée de vie. Ces différents paramètres reposent en grande partie sur des régulations post-traductionnelles mises en œuvre par une batterie de gènes codant en particulier pour des kinases, phosphatases et ubiquitine ligases. Plusieurs syndromes affectant le rythme veille-sommeil ont été caractérisés dans la population humaine. En particulier, des décalages du rythme par rapport aux cycles jour-nuit ont été identifiés et associés à des mutations dans des gènes d'horloge. Ces mutations perturbent non seulement l'horloge cérébrale qui gouverne les rythmes veille-sommeil mais également l'organisation temporelle de nombreux processus physiologiques (métabolisme, détoxification etc.) au travers des horloges qui sont présentes dans les différents types cellulaires de l'organisme.

* Université Paris-Saclay, Université Paris Sud, CNRS, UMR9197. Institut des Neurosciences Paris-Saclay, 1 av. de la terrasse, 91190 Gif-sur-Yvette. E-mail : francois.rouyer@inaf.cnrs-gif.fr

Tirés-à-part : François ROUYER, même adresse.

Article reçu le 25 septembre 2015, accepté le 5 octobre 2015.

SUMMARY

The circadian clock that governs sleep-wake rhythms stems from a small set of genes, called clock genes, that are highly conserved during evolution. In insects as in mammals, a transcriptional feedback loop generates 24 h molecular oscillations. Two major transcriptional activators direct the expression of genes encoding repressors the accumulation of which leads a few hours later to transcriptional inhibition. This cyclic transcription is the core of the circadian oscillator and controls a large number of target genes (about 5 % of the genome), the nature of which varies from one organ to another depending on the physiology of the tissues. The period of the molecular oscillations relies on the accumulation rate of the repressors, their transfer into the cell nucleus, their ability to inhibit transcription, and their lifetime. These various parameters are largely based on post-translational regulations that depend on genes encoding kinases, phosphatases and ubiquitin ligases for a large fraction of them. Several syndromes that affect the sleep-wake rhythm were characterized in the human population. In particular, shifts of the sleep-wake rhythms compared to day-night cycles have been identified and associated with mutations in clock genes. These mutations disrupt not only the brain clock that governs sleep-wake rhythms but also the temporal organization of many physiological processes (metabolism, detoxification etc.) through the clocks that are present in the different cell types of the body.

INTRODUCTION

Les organismes vivants sont soumis aux cycles jour-nuit de 24 h imposés par la rotation de la terre. Ils ont développé une horloge circadienne qui permet d'anticiper les changements environnementaux de façon à adapter la physiologie et le comportement à cet environnement cyclique [1]. Les horloges sont présentes dans l'ensemble du monde vivant, y compris chez certains procaryotes (cyanobactéries), et montrent une étonnante similitude des mécanismes qui permettent de générer une oscillation moléculaire. Dans le monde animal, la conservation des gènes d'horloge est importante et une bonne partie d'entre eux jouent le même rôle chez les insectes et les mammifères.

Les caractéristiques de *Drosophila melanogaster* en ont fait un modèle animal important pour de nombreux domaines de la biologie. Avec un temps de génération de dix jours (environ 200 descendants par femelle) et quatre chromosomes, la drosophile a permis de valider la théorie chromosomique de l'hérédité et de dresser les premières cartes génétiques au début du xx^e siècle. Le séquençage du génome dès 2000 a révélé environ 15 000 gènes dont plus de la moitié présentent des similitudes avec les gènes de mammifères. Des mutants sont disponibles pour une grande partie d'entre eux et la mise à profit des systèmes naturels de transposons a permis le développement de techniques sophistiquées de modification du génome. Ces techniques permettent de manipuler l'expression des gènes avec un contrôle spatial et temporel de plus en plus fin, ce qui est particulièrement important pour l'étude des bases cellulaires et moléculaires du comportement. L'étude de la génétique des rythmes circadiens est une illustration assez spectaculaire de l'intérêt du modèle drosophile. Dans les années 1960, l'idée longtemps débattue d'un contrôle des

rythmes circadiens par une horloge interne a été définitivement acceptée, en particulier grâce aux travaux de Colin Pittendrigh, aux États-Unis, sur l'émergence des drosophiles adultes après la métamorphose [2]. Les propriétés majeures des horloges circadiennes ont été clairement définies: période d'environ 24 h persistant en conditions environnementales constantes, invariabilité de la période dans la gamme des températures physiologiques (compensation), synchronisation de la phase de l'horloge sur les cycles jour/nuit (la phase pouvant par exemple être définie par l'heure du pic d'activité locomotrice). La génétique des rythmes circadiens a débuté avec l'isolement des premiers mutants chez le champignon *Neurospora crassa* (rythme de différenciation cellulaire) et la drosophile (émergence) au début des années 70 [3, 4]. Les mutants de drosophile présentaient un rythme à période courte (20 h), à période longue (28 h) ou une absence de rythme. Le rythme activité/repos s'est montré affecté de la même manière que le rythme d'émergence, suggérant qu'un mécanisme moléculaire unique contrôle les deux rythmes. Les mutations qui affectent le gène *period* (*per*) montrent que le changement d'un seul aminé peut conduire à une période circadienne de 20 ou 28 h au lieu de 24. Des allèles de *per* et d'autres gènes d'horloge isolés ultérieurement montrent des périodes courtes jusque 16 h ou des périodes longues jusque 33 h, indiquant une grande tolérance de l'oscillateur moléculaire à la variation de période. Le gène *timeless* fut isolé au début des années 90 dans un crible génétique basé sur le rythme activité-repos [5, 6]. Sa découverte a été une étape clé de la compréhension des bases génétiques de l'horloge : la similitude des phénotypes comportementaux et moléculaires associés aux mutations affectant les deux gènes et la mise en évidence d'interactions entre les protéines [7] a indiqué l'existence d'un complexe répresseur de la transcription qui s'avère central dans le fonctionnement de l'horloge.

Le gène *per*, bien que cloné au début des années 80 chez la drosophile, a longtemps résisté aux recherches chez les mammifères mais trois gènes apparentés, *per 1*, *2* et *3*, ont fini par être identifiés [8-10]. Le dysfonctionnement du gène *per2* en particulier, provoque un raccourcissement de la période suivi d'une perte des rythmes veille-sommeil chez la souris [11]. Contrairement à *per*, le gène *tim* ne semble pas avoir de vrai orthologue chez les mammifères. En revanche, une protéine caractérisée comme photorécepteur à lumière bleue chez les plantes et apparentée aux photolyases bactériennes, le Cryptochrome (CRY), est présente dans l'horloge des insectes comme dans celle des mammifères [12]. Le gène *cry* de drosophile est impliqué dans la synchronisation de l'horloge par la lumière bleue : les mutants *cry* sont rythmiques mais se synchronisent plus difficilement sur les cycles jour-nuit [13, 14]. Une surprise est apparue lorsque des souris dépourvues des gènes *cry1* et *2* ont été générées: l'absence des protéines CRY induit une arrhythmicité et les deux protéines jouent un rôle similaire à celui de la protéine TIM de drosophile en s'associant avec les protéines PER [15, 16]. L'analyse des gènes *cry* chez différents insectes indique que certains d'entre eux, telle l'abeille, possèdent un gène *cry* proche du gène de mammifère mais pas de gène *tim*, tandis que d'autres (moustique, ver à soie) possèdent à la fois un gène *cry* de type drosophile et un gène *cry* de type mammifère. Cette

deuxième catégorie d'insectes pourrait donc refléter une situation ancestrale ayant évolué différemment chez la mouche et chez les mammifères [17].

La conservation au cours de l'évolution est particulièrement forte pour les activateurs de la transcription. Le gène *Clock* qui code pour un facteur de transcription contenant un domaine bHLH a d'abord été isolé chez la souris [7, 18, 19], puis chez la drosophile [20]. Il en est de même pour le gène codant pour le partenaire moléculaire de CLOCK, nommé *Bmall* chez les mammifères [21] et *cycle* chez la drosophile [22]. En dehors des facteurs de transcription, nombre d'enzymes qui régulent la fonction de ces facteurs et ont une contribution majeure dans la détermination de la période circadienne sont également conservées entre drosophile et mammifères [23, 24]. Des mutations qui affectent les gènes d'horloge sont associées chez l'homme à différents défauts des cycles veille-sommeil ainsi qu'à des syndromes métaboliques [25, 26]. Les recherches actuelles visent à comprendre l'origine moléculaire de ces défauts, et en particulier à déterminer s'ils sont la conséquence de défauts de l'horloge circadienne ou reflètent de nouvelles fonctions des gènes d'horloge.

LES BASES MOLÉCULAIRES DE L'HORLOGE CIRCADIENNE

Une boucle de rétroaction transcriptionnelle au cœur du mécanisme

L'étude de la régulation de l'expression du gène *per* de drosophile a montré que les quantités d'ARNm et de protéine oscillent avec une période de 24 h, l'oscillation de la protéine étant retardée de 5-6 h par rapport à celle de l'ARNm (Figure 1). Les oscillations de l'ARNm sont générées par un contrôle négatif exercé par la protéine PER sur la transcription de son propre gène [27]. L'accumulation retardée de la protéine PER permet de définir une phase de transcription active du gène (production de l'ARNm en absence de protéine) et une phase de répression (baisse de la quantité d'ARNm en présence de la protéine). La génétique a permis d'isoler un certain nombre de composants impliqués dans le contrôle de cette boucle de rétroaction [28, 29] et un modèle de l'oscillateur moléculaire a été proposé (Figure 1). Un complexe constitué des facteurs de transcription CLOCK (CLK) et CYCLE (CYC), active l'expression des gènes *per* et *tim* en fin de journée. Les protéines PER et TIM s'accumulent dans le cytoplasme de la cellule et forment des complexes au cours de la nuit, puis elles sont transférées dans le noyau. Le rôle exact de la protéine TIM reste mal connu mais elle est requise pour l'accumulation nocturne du répresseur PER et sa localisation nucléaire. Après disparition de TIM, l'association de PER avec l'activateur CLK induit son décrochage de l'ADN, qui conduit à la baisse de transcription du gène *per* et à une diminution de la quantité d'ARNm en fin de nuit. La disparition progressive de PER le matin, permet le démarrage d'un nouveau cycle de transcription en fin de journée.

Chez les mammifères, les facteurs de transcription CLK et BMAL1 jouent le même rôle que leurs orthologues de drosophile mais activent la transcription des gènes *per*

et de *Cry2* le matin [7, 30, 31] (Figure 2). Néanmoins, les rythmes veille-sommeil ne sont pas totalement abolis chez les souris dépourvues de CLK et une protéine paralogue, NPAS2 semble apporter une certaine redondance au système dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN), siège de l'horloge gouvernant les rythmes veille-sommeil et les rythmes de température corporelle, ainsi que dans d'autres régions du cerveau [32-34]. Les protéines PER et CRY s'accumulent ensuite avec un certain retard pour réprimer l'activité de CLK/NPAS2 et BMAL1, comme le font les protéines PER et TIM chez la drosophile [7, 30, 31, 35]. Un contrôle phasique supplémentaire a été mis en évidence pour le gène *Cry1*, dont les éléments de régulation transcriptionnelle provoquent une accumulation des ARNm le soir qui semble indispensable à la génération d'une oscillation pérenne [36]. Au sujet de la phase des oscillations moléculaires, on notera que les espèces diurnes ou nocturnes montrent des oscillations des produits des gènes d'horloge dans le SCN qui sont phasées de façon similaire, indiquant que le caractère diurne ou nocturne est codé en aval de l'horloge circadienne [37]. Une illustration intéressante de ce couplage à géométrie variable est fournie par le cerveau de drosophile où les neurones responsables des pics d'activité matinale et vespérale observés en cycles jour-nuit (séparés d'environ 12h) ont une phase identique de leurs oscillations moléculaires [38, 39].

Une différence notable entre les gènes *clk* et *cyc* de drosophile et les gènes *Clk* et *Bmal1* de mammifères réside dans la régulation de leur transcription. Chez la mouche, une seconde boucle de régulation contrôle l'expression du gène *Clk*, dont la transcription est régulée par l'activateur PDP1e et le répresseur VRILLE [40]. Chez les mammifères, le gène *Clk* semble peu régulé mais la seconde boucle agit sur l'expression du gène *Bmal1*, via les récepteurs nucléaires orphelins REV-ERB (alpha/beta) et ROR (alpha) qui ne sont pas apparentés aux protéines VRI et PDP1 [41, 42]. En plus de son action majeure dans l'oscillateur circadien, CLK semble impliqué dans le contrôle homéostatique du sommeil [43], comme d'autres gènes d'horloge [44]. Dans l'état actuel des études, il semble assez difficile de savoir si ces phénotypes d'homéostasie du sommeil, également rapportés chez la drosophile, sont des conséquences de défauts de la physiologie circadienne ou s'ils reflètent des fonctions nouvelles des protéines d'horloge [45-48]. Les souris mutantes pour *Per2* montrent ainsi une sensibilité accrue à la cocaïne [49], une consommation élevée d'alcool [50] ainsi que des défauts comportementaux apparentés à la dépression qui semblent être la conséquence de perturbations du métabolisme de la dopamine [51]. Des phénotypes similaires observés avec d'autres mutants de l'horloge tels que ceux qui affectent *Clk* [52, 53] suggèrent qu'ils sont la conséquence d'un dysfonctionnement du système circadien plus que des défauts liés à de nouvelles fonctions de PER2 [44].

Les techniques d'analyse du transcriptome à grande échelle montrent que l'activité cyclique des complexe CLK-CYC/BMAL1 ne contrôle pas seulement les gènes d'horloge, mais régule toute une batterie de gènes sous contrôle circadien qui représentent 5-10 % du génome chez la mouche comme chez les mammifères [54-57]. Les études transcriptomiques réalisées à partir différents organes chez les

mammifères montrent que la fraction des gènes rythmiques diffère de façon très importante entre les tissus, selon les fonctions physiologiques auxquelles ils sont associés. Le développement des techniques permettant d'isoler quelques cellules particulières et d'en analyser le transcriptome indique par exemple que différents neurones d'horloge qui contrôlent le rythme veille-sommeil de l'animal montrent des spécificités importantes, liées par exemple à leur système de neurotransmission [58]. Chez la souris, la comparaison des analyses de transcription d'une part et de quantités d'ARNm d'autre part indique qu'une partie non négligeable des oscillations d'ARNm résulte de contrôles post-transcriptionnels ou bien que ceux-ci interviennent pour modifier la phase de l'oscillation générée par la transcription [59, 60]. Les mécanismes post-transcriptionnels incluent par exemple le contrôle de la stabilité des ARNm et celui de leur traductibilité en protéine par des micro-ARNs [61, 62] ou par la régulation de leur polyadénylation [63]. On notera enfin que l'horloge circadienne des hépatocytes contrôle la biogénèse des ribosomes, particulièrement coûteuse en énergie pour la cellule [64].

De multiples contrôles post-traductionnels régulent la durée d'un cycle

Le contrôle temporel du cycle moléculaire dépend de la régulation fine de la durée de vie, de la localisation subcellulaire et de l'activité des protéines mises en jeu [65, 66]. La séparation des étapes d'activation et de répression transcriptionnelles repose en particulier sur l'accumulation retardée des protéines PER et TIM puis leur disparition en fin de cycle (Figure 1). Un facteur clé réside dans les modifications post-traductionnelles qui contrôlent la durée de vie des protéines. Chez la drosophile, une quinzaine de gènes dont l'altération modifie la période circadienne ont été isolés. Ils régulent la phosphorylation, l'ubiquitylation et autres modifications des composants de la boucle de rétroaction transcriptionnelle.

Le contrôle post-traductionnel de l'activateur CLK reste mal connu mais son état de phosphorylation a un effet majeur sur son activité. La formation de complexes PER-CLK qui résulte de l'entrée de PER dans le noyau en fin de nuit, induit une phosphorylation de CLK qui semble être la cause de sa perte d'affinité pour l'ADN, conduisant à l'arrêt de la transcription [67]. Par ailleurs, sa phosphorylation par la kinase CK2 provoque à la fois l'activation de sa capacité transcriptionnelle et sa déstabilisation, limitant ainsi la fenêtre d'expression de *per* et *tim* [68]. Plusieurs enzymes modifient son ubiquitylation et contrôlent ainsi à la fois sa stabilité et son activité [69, 70]. Les protéines PER et TIM sont soumises à des phosphorylations qui les rendent instables et précipitent leur dégradation cytoplasmique ou nucléaire. Leur état de phosphorylation est contrôlé par un équilibre entre différentes kinases et phosphatases qui détermine en particulier l'ajout de chaînes d'ubiquitine et la dégradation via le protéasome. La phosphorylation de PER par la caséine kinase CK1 ϵ ou DOUBLE-TIME (DBT) [71, 72] et son ubiquitylation par l'ubiquitine ligase SLMB [73, 74] sont des déterminants majeurs de la stabilité de PER, via sa dégradation par le protéasome. Ainsi, une étude récente montre que toute une

gamme de périodes comportementales peut être obtenue en modifiant chacun des différents acides aminés constituant un site de phosphorylation clé pour le contrôle de l'ubiquitylation de PER par SLMB [75]. Ce site est d'ailleurs la localisation de la mutation perS qui raccourcit la période circadienne d'environ 4 h, ce qui s'explique par le fait qu'il a une action inhibitrice sur un autre site cible du couple DBT/SLMB qui promeut la dégradation de la protéine. Chez les mammifères (Figure 2), la CK1 (isoformes delta ou epsilon) phosphoryle également PER [76], ce qui contrôle son ubiquitylation par l'ubiquitine ligase betaTrCP (orthologue de SLMB) et sa dégradation par le protéasome [77, 78]. Le couple PER/CK1 est mis en cause dans le syndrome familial d'avance de phase du sommeil (FASP), corrélé avec une période circadienne inférieure à 24 h [79, 80]. Dans une famille, l'avance de phase ségrège avec une mutation du gène *Per2* qui affecte le site de phosphorylation de la protéine PER2 par la CK1epsilon [81]. Dans une autre famille, l'avance est corrélée à une mutation qui touche le gène codant pour la CK1delta [82]. Dans les deux cas, l'introduction de la mutation dominante dans une souris transgénique induit un raccourcissement de la période du rythme veille-sommeil en accord avec le phénotype décrit chez l'homme, indiquant le caractère causal des mutations [82, 83]. D'autres polymorphismes des gènes *per* ont été associés à des phénotypes plus légers de tendance matinale ou vespérale ou encore de perturbations du sommeil [25, 80].

La stabilité de PER dépend en grande partie de son interaction avec TIM, mais les mécanismes qui contrôlent l'accumulation et la dégradation de TIM sont encore peu connus. L'analyse des défauts moléculaires de l'horloge chez les mutants *slmb* et *culline3* indique que deux complexes d'ubiquitylation différents contrôlent la stabilité de TIM au cours du cycle: les complexes CULLIN3 semblent contrôler la stabilité des formes peu phosphorylées au début de la nuit, tandis que les complexes SCF auxquels appartient SLMB induisent la dégradation des formes hautement phosphorylées présentes en fin de nuit [84]. Un partage des tâches entre deux ubiquitine ligases codées par des gènes paralogues a récemment été mis en évidence pour les répresseurs CRY des mammifères [85, 86]. FBXL3 promeut la dégradation de CRY dans le noyau en fin de cycle, tandis que FBLX21 favorise la dégradation de CRY dans le cytoplasme et inhibe l'action de FBXL3 dans le noyau. La vitesse de l'oscillateur dépend donc de l'équilibre entre ces deux activités ubiquitine ligase qui ralentissent (FBXL21) et accélèrent (FBXL3) le cycle des répresseurs CRY. En conséquence, les souris mutantes pour *Fbx11* ont une période courte tandis que les mutants pour *Fbx13* ont une période longue. CRY1 et CRY2 ne sont pas régulées de la même façon par le système d'ubiquitylation et en réponse aux dommages créés dans l'ADN par les UV, FBLX3 induit la dégradation de CRY2 tandis que CRY1 est stabilisé par l'action de l'ubiquitine protéase USP7 [87]. Le changement du rapport CRY1/CRY2 qui en résulte modifie la transcription dépendante du complexe CLK-BMAL1, donc la phase de l'horloge dans les cellules affectées par les dommages des UV [87].

Synchronisation de l'horloge cérébrale par la lumière

La synchronisation des horloges cérébrales avec les cycles jour-nuit s'effectue principalement via les changements de lumière et de température. En laboratoire, les mouches se synchronisent en l'espace d'une journée sur un décalage de plusieurs heures du cycle lumière-obscurité [88, 89]. Cette efficacité enviable repose sur l'utilisation conjointe du système visuel et de la protéine photoréceptrice CRY qui est exprimé dans la plupart des neurones d'horloge. Contrairement aux mammifères, chez lesquels la perte de la connexion entre l'œil et le cerveau rend l'horloge aveugle, les mutants de drosophile qui ne développent pas d'yeux gardent la capacité à synchroniser leurs cycles activité-repos, bien qu'ils le fassent plus lentement. Les mutants du gène *cry* se synchronisent également plus lentement et seules les mouches mutantes dépourvues à la fois du système visuel et de *cry* s'avèrent incapables de se synchroniser sur les cycles jour/nuit [90]. La façon dont le système visuel recale l'oscillateur moléculaire n'est pas connue chez la drosophile, mais le mécanisme faisant appel au cryptochrome commence à être élucidé (Figure 1). Dans les neurones d'horloge, qui perçoivent la lumière au travers de la cuticule translucide, la capture d'un photon par la protéine CRY induit la formation d'un complexe CRY-TIM. Ce complexe recrute l'ubiquitine ligase JETLAG qui induit la dégradation de TIM par le protéasome [91, 92]. La disparition brutale de TIM sous l'action de la lumière modifie ainsi la phase des oscillations moléculaires. Chez les mammifères, la lumière est perçue au niveau de la rétine, soit par les opsines des cônes et des bâtonnets, soit par la mélanopsine, une opsine sensible dans le bleu dont le mode de fonctionnement est très proche de celles des invertébrés et qui est exprimée par une petite population de cellules ganglionnaires [93, 94]. Celles-ci convoient l'ensemble des informations lumineuses via le nerf optique et innervent les neurones du SCN par le biais d'une transmission glutamatergique [95]. En réponse à ce signal, plusieurs voies de signalisation semblent intervenir pour produire un changement d'expression des gènes *Per 1* et *2* [96]. En particulier, l'augmentation des niveaux d'AMP cyclique déclenche la phosphorylation du facteur de transcription CREB qui induit directement les gènes *Per* [97] (Figure 2). Des mécanismes différents (dégradation d'une protéine chez la drosophile et activation transcriptionnelle de gènes chez les mammifères) aboutissent donc à un phénomène du même type : le changement de concentration d'une protéine d'horloge qui induit un changement de phase de l'oscillateur moléculaire.

Les horloges périphériques et leur synchronisation

L'existence d'un CRY photorécepteur a une conséquence capitale sur l'organisation du système circadien chez la drosophile: toutes les cellules d'horloge sont capables de percevoir la lumière indépendamment du cerveau qui seul reçoit les afférences rétinienne. Ainsi il est possible de synchroniser les oscillateurs circadiens des cellules de pattes, d'œil ou d'antenne en exposant les organes en culture à des cycles jour/nuit [98]. L'insecte a donc adopté une organisation circadienne décentralisée,

où la lumière synchronise les oscillateurs circadiens des différents organes *via* le photorécepteur CRY. Chez les mammifères, une horloge est également présente dans tous les types cellulaires et les horloges non cérébrales (horloges périphériques) utilisent le même oscillateur moléculaire [99, 100]. L'analyse des oscillations moléculaires dans les fibroblastes de personnes décrivant un chronotype matinal ou vespéral, montre une corrélation du chronotype avec la période moléculaire des fibroblastes, bien que d'autres facteurs tels que l'amplitude des oscillations varient également [101, 102]. Une caractéristique importante des horloges périphériques est néanmoins leur incapacité à se synchroniser *via* la lumière en l'absence du SCN qui transmet donc les informations lumineuses à l'ensemble de l'organisme [103-106]. Différentes voies de communication sont utilisées par le SCN pour synchroniser les horloges périphériques tels que l'innervation par le système nerveux autonome ou les glucocorticoïdes [107]. Une voie prépondérante semble être la température corporelle car des cycles de température d'une amplitude d'environ 2° C chez la souris sont suffisants pour synchroniser les oscillations moléculaires dans les tissus périphériques, plus sensibles à la température que le SCN lui-même [108-110]. Les mécanismes qui assurent la synchronisation par la température impliquent en particulier la protéine de réponse aux chocs de température HSF1 [111]. Le lien entre SCN et horloges périphériques dépasse la simple synchronisation car les hépatocytes de souris dépourvues d'horloge dans le SCN mais possédant une horloge intacte dans le foie perdent les oscillations de certains ARNm dont *Per2* tout en conservant les oscillations de l'expression d'autres gènes cycliques (ces oscillations persistent dans des hépatocytes en culture), indiquant que les oscillateurs périphériques reposent à la fois sur des mécanismes intrinsèques et sur la présence d'informations systémiques [112].

Le métabolisme joue un rôle très important dans la synchronisation non photique des horloges périphériques [26, 113-115]. Des rats exposés à un cycle jour-nuit et auxquels la nourriture n'est présentée que le jour (stimuli anti-phasiques) montrent des oscillations moléculaires synchronisées sur le cycle jour-nuit dans le SCN et sur la prise de nourriture dans le foie [116]. Différents senseurs du métabolisme tels que le co-activateur transcriptionnel PGC-1 [117], la kinase AMPK [118] ou la poly(ADP-ribose) polymérase PARP1 [119] interagissent avec les composants de l'horloge pour modifier leur activité et affecter les oscillations. L'état redox des cellules influence également l'oscillateur tout en étant lui-même régulé par ce dernier. D'une part, les niveaux de NAD cyclent de par le contrôle circadien du gène codant pour l'enzyme NAMPT [120, 121]. D'autre part, l'activité de la déacétylase SIRT1, qui dépend du NAD⁺, induit la déacétylation de PER2 et BMAL1 pour modifier la transcription circadienne [122, 123]. Le nombre considérable de gènes exprimés de façon cyclique dans les différents tissus et la diversité des interactions entre horloge circadienne et métabolisme montrent à quel point le système circadien occupe une place importante dans la physiologie de l'organisme. Des syndromes métaboliques ont été décrits chez les mutants *C/κ* qui deviennent obèses [124] et des liens ont été suggérés entre certains polymorphismes associés au gène humain et

l'obésité [125]. Les souris déficientes pour *Clk* ou *Bmal1* développent du diabète et celui-ci serait la conséquence d'un défaut d'horloge dans le pancréas dans lequel l'absence de ces facteurs de transcription provoque de grandes perturbations du transcriptome [26, 126]. En lien avec le métabolisme et l'état redox de la cellule, une découverte aussi inattendue qu'intéressante a été rapportée récemment. Des oscillations biochimiques de période 24 h sont observées dans les érythrocytes pourtant dépourvus de noyau [127]. L'oscillation est celle de la forme oxydée d'une peroxyredoxine, qui participe à la détoxification de la cellule en réduisant différents peroxydes nocifs. Les oscillations présentent les caractéristiques des rythmes circadiens: persistence en conditions constantes, entraînement par des stimuli environnementaux et compensation pour la température. La mise en évidence des oscillations de peroxyredoxine dans des organismes eucaryotes très variés suggèrent l'idée que cet oscillateur circadien putatif est apparu dans l'évolution avant les mécanismes basés sur les boucles de rétroaction transcriptionnelles [128, 129]. La fonction des oscillations de peroxyredoxine, leurs liens avec le métabolisme et l'état redox de la cellule ainsi qu'avec l'horloge circadienne décrite dans cette revue restent à clarifier [130].

CONCLUSION

Quarante ans d'approches génétiques et moléculaires après la découverte des premiers gènes d'horloge chez la drosophile ont apporté un cadre incomplet mais structurant pour la compréhension du système circadien chez l'homme. La conservation des gènes d'horloge au cours de l'évolution a permis une progression rapide des recherches en chronobiologie dans les modèles mammifères et chez l'homme grâce à une confrontation permanente des données expérimentales et des hypothèses entre organismes. Pour autant, la connaissance que nous avons du fonctionnement des oscillateurs eucaryotes est limitée. Une compréhension fine des mécanismes mis en jeu dans le fonctionnement d'une horloge circadienne n'a été obtenue qu'avec un modèle biologique non évoqué dans cette revue, la cyanobactérie, dont le cœur de l'oscillateur est un complexe protéique doué d'une autophosphorylation procédant selon un cycle de 24h et qui a pu être reproduit *in vitro* [131]. Même si les gènes d'horloge ne sont pas conservés à cette échelle évolutive, ce système maintenant étudié à un niveau atomique, apporte des informations très pertinentes sur les mécanismes biochimiques pouvant être mis en jeu dans les oscillateurs circadiens eucaryotes [132]. Pour l'analyse de ces derniers, le niveau atomique paraît très lointain et le niveau moléculaire reste fragmentaire. Par ailleurs, l'intégration de différents signaux synchronisateurs par la machinerie moléculaire des cellules d'horloge et la modification résultante de leur physiologie est mal comprise. La manière dont ces signaux sont perçus puis intégrés dans le message circadien émis par les réseaux de neurones qui constituent les horloges cérébrales est également peu connue. L'utilisation de différents modèles animaux est plus que jamais requise pour poser ces questions dans les paradigmes expérimentaux les plus variés et se donner

la possibilité de confronter les résultats obtenus dans ces modèles aux données des études cliniques et enquêtes de population concernant la chronobiologie humaine.

RÉFÉRENCES

- [1] Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey PJ, editors. Chronobiology. Biological Timekeeping.
- [2] Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol.* 1993;55:16-54.
- [3] Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68:2112-2116.
- [4] Feldman JF, Hoyle MN. Isolation of circadian clock mutants of *Neurospora crassa*. *Genetics.* 1973;75:605-613.
- [5] Sehgal A, Price JL, Man B, Young MW. Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the *Drosophila* mutant *timeless*. *Science.* 1994;263:1603-1606.
- [6] Voshall LB, Price JL, Sehgal A, Saez L, Young MW. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, *timeless*. *Science.* 1994;263:1606-1609.
- [7] Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science.* 1998;280:1564-1569.
- [8] Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski LF, Jr., Reppert SM. Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron.* 1997;19:1261-1269.
- [9] Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y et al. Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. *Nature.* 1997;389:512-516.
- [10] Sun ZS, Albrecht U, Zhuchenko O, Bailey J, Eichele G, Lee CC. RIGUI, a putative mammalian ortholog of the *Drosophila* period gene. *Cell.* 1997;90:1003-1011.
- [11] Zheng B, Larkin DW, Albrecht U et al. The mPer2 gene encodes a functional component of the mammalian circadian clock. *Nature.* 1999;400:169-173.
- [12] Cashmore AR. Cryptochromes: enabling plants and animals to determine circadian time. *Cell.* 2003;114:537-543.
- [13] Stanewsky R, Kaneko M, Emery P et al. The cryb mutation identifies cryptochrome as a circadian photoreceptor in *Drosophila*. *Cell.* 1998;95:681-692.
- [14] Emery P, So WV, Kaneko M, Hall JC, Rosbash M. CRY, a *Drosophila* clock and light-regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity. *Cell.* 1998;95:669-679.
- [15] van der Horst GT, Muijtjens M, Kobayashi K et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature.* 1999;398:627-630.
- [16] Kume K, Zylka MJ, Sriram S et al. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell.* 1999;98:193-205.
- [17] Yuan Q, Metterville D, Briscoe AD, Reppert SM. Insect cryptochromes: gene duplication and loss define diverse ways to construct insect circadian clocks. *Mol Biol Evol.* 2007;24:948-955.
- [18] Antoch MP, Song EJ, Chang AM et al. Functional identification of the mouse circadian Clock gene by transgenic BAC rescue. *Cell.* 1997;89:655-667.

- [19] King DP, Zhao YL, Sangoram AM et al. Positional cloning of the mouse circadian Clock gene. *Cell*. 1997;89:641-653.
- [20] Allada A, White NE, So WV, Rosbash M, Hall JC. A Mutant *Drosophila* Homolog of Mammalian Clock Disrupts Circadian Rhythms and Transcription of *period* and *timeless*. *Cell*. 1998;93:791-804.
- [21] Hogenesch JB, Gu YZ, Jain S, Bradfield CA. The basic-helix-loop-helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:5474-5479.
- [22] Rutila JE, Suri S, Le M, So WV, Rosbash M, Hall JC. CYCLE is a Second bHLH-PAS Clock Protein Essential for Circadian Rhythmicity and Transcription of *Drosophila period* and *timeless*. *Cell*. 1998;93:805-814.
- [23] Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature*. 2002;417:329-35.
- [24] Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet*. 2005;6:544-556.
- [25] Zhang L, Jones CR, Ptacek LJ, Fu YH. The genetics of the human circadian clock. *Adv Genet*. 2011;74:231-247.
- [26] Dibner C, Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med*. 2015;277:513-527.
- [27] Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila period* gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*. 1990;343:536-540.
- [28] Allada R, Chung BY. Circadian organization of behavior and physiology in *Drosophila*. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:605-624.
- [29] Ozkaya O, Rosato E. The circadian clock of the fly: a neurogenetics journey through time. *Adv Genet*. 2012;77:79-123.
- [30] Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9:764-775.
- [31] Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*. 2013.
- [32] Reick M, Garcia JA, Dudley C, McKnight SL. NPAS2: an analog of clock operative in the mammalian forebrain. *Science*. 2001;293:506-9.
- [33] DeBruyne JP, Weaver DR, Reppert SM. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock. *Nat Neurosci*. 2007;10:543-545.
- [34] DeBruyne JP, Noton E, Lambert CM, Maywood ES, Weaver DR, Reppert SM. A clock shock: mouse CLOCK is not required for circadian oscillator function. *Neuron*. 2006;50:465-477.
- [35] Sato TK, Yamada RG, Ukai H et al. Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nat Genet*. 2006;38:312-319.
- [36] Ukai-Tadenuma M, Yamada RG, Xu H, Ripperger JA, Liu AC, Ueda HR. Delay in feedback repression by cryptochrome 1 is required for circadian clock function. *Cell*. 2011;144:268-281.
- [37] Vosko AM, Hagenauer MH, Hummer DL, Lee TM. Period gene expression in the diurnal degu (*Octodon degus*) differs from the nocturnal laboratory rat (*Rattus norvegicus*). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:R353-61.
- [38] Grima B, Chélot E, Xia R, Rouyer F. Morning and evening peaks of activity rely on different clock neurons of the *Drosophila* brain. *Nature*. 2004;431:869-873.
- [39] Stoleru D, Peng P, Agosto J, Rosbash M. Coupled oscillators control morning and evening locomotor behavior of *Drosophila*. *Nature*. 2004;431:862-868.

- [40] Cyran SA, Buchsbaum AM, Reddy KL et al. *vrille*, *Pdp1*, and *dClock* Form a Second Feedback Loop in the *Drosophila* Circadian Clock. *Cell*. 2003;112:329-341.
- [41] Preitner N, Damiola F, Luis Lopez M et al. The Orphan Nuclear Receptor REV-ER α Controls Circadian Transcription within the Positive Limb of the Mammalian Circadian Oscillator. *Cell*. 2002;110:251-260.
- [42] Sato TK, Panda S, Miraglia LJ et al. A functional genomics strategy reveals *Rora* as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*. 2004;43:527-537.
- [43] Naylor E, Bergmann BM, Krauski K et al. The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. *J Neurosci*. 2000;20:8138-43.
- [44] Zhang L, Ptacek LJ, Fu YH. Diversity of human clock genotypes and consequences. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;119:51-81.
- [45] Andretic R, Franken P, Tafti M. Genetics of sleep. *Annu Rev Genet*. 2008;42:361-388.
- [46] Kilduff TS, Lein ES, de la Iglesia H, Sakurai T, Fu YH, Shaw P. New developments in sleep research: molecular genetics, gene expression, and systems neurobiology. *J Neurosci*. 2008;28:11814-11818.
- [47] Franken P. A role for clock genes in sleep homeostasis. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23:864-872.
- [48] Yu X, Zecharia A, Zhang Z et al. Circadian Factor BMAL1 in Histaminergic Neurons Regulates Sleep Architecture. *Curr Biol*. 2014;24:2838-2844.
- [49] Abarca C, Albrecht U, Spanagel R. Cocaine sensitization and reward are under the influence of circadian genes and rhythm. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:9026-9030.
- [50] Spanagel R, Pendyala G, Abarca C et al. The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med*. 2005;11:35-42.
- [51] Hampf G, Ripperger JA, Houben T et al. Regulation of monoamine oxidase a by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Curr Biol*. 2008;18:678-683.
- [52] McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M et al. Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the *Clock* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:9377-9381.
- [53] Roybal K, Theobald D, Graham A et al. Mania-like behavior induced by disruption of *CLOCK*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:6406-6411.
- [54] Miller BH, McDearmon EL, Panda S et al. Circadian and *CLOCK*-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:3342-3347.
- [55] Hughes ME, Ditacchio L, Hayes KR et al. Harmonics of circadian gene transcription in mammals. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000442.
- [56] Hughes ME, Grant GR, Paquin C, Qian J, Nitabach MN. Deep sequencing the circadian and diurnal transcriptome of *Drosophila* brain. *Genome Res*. 2012;22:1266-1281.
- [57] Abruzzi KC, Rodriguez J, Menet JS et al. *Drosophila* *CLOCK* target gene characterization: implications for circadian tissue-specific gene expression. *Genes Dev*. 2011;25:2374-2386.
- [58] Nagoshi E, Sugino K, Kula E et al. Dissecting differential gene expression within the circadian neuronal circuit of *Drosophila*. *Nat Neurosci*. 2010;13:60-68.
- [59] Menet JS, Rodriguez J, Abruzzi KC, Rosbash M. Nascent-Seq reveals novel features of mouse circadian transcriptional regulation. *elife*. 2012;1:e00011.
- [60] Koike N, Yoo SH, Huang HC et al. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science*. 2012;338:349-354.
- [61] Kadener S, Menet JS, Sugino K et al. A role for microRNAs in the *Drosophila* circadian clock. *Genes Dev*. 2009;23:2179-2191.

- [62] Cheng HY, Papp JW, Varlamova O *et al.* microRNA Modulation of Circadian-Clock Period and Entrainment. *Neuron*. 2007;54:813-829.
- [63] Kojima S, Sher-Chen EL, Green CB. Circadian control of mRNA polyadenylation dynamics regulates rhythmic protein expression. *Genes Dev*. 2012;26:2724-2736.
- [64] Jouffe C, Cretenet G, Symul L *et al.* The circadian clock coordinates ribosome biogenesis. *PLoS Biol*. 2013;11:e1001455.
- [65] Weber F, Zorn D, Rademacher C, Hung HC. Post-translational timing mechanisms of the *Drosophila* circadian clock. *FEBS Lett*. 2011;585:1443-1449.
- [66] Tataroglu O, Emery P. The molecular ticks of the *Drosophila* circadian clock. *Curr Opin Insect Sci*. 2015;7:51-57.
- [67] Yu W, Zheng H, Houl JH, Dauwalder B, Hardin PE. PER-dependent rhythms in CLK phosphorylation and E-box binding regulate circadian transcription. *Genes Dev*. 2006;20:723-733.
- [68] Szabo A, Papin C, Zorn D *et al.* The CK2 kinase stabilizes CLOCK and represses its activity in the *Drosophila* circadian oscillator. *PLoS Biol*. 2013;11:e1001645.
- [69] Lamaze A, Lamouroux A, Vias C, Hung HC, Weber F, Rouyer F. The E3 ubiquitin ligase CTRIP controls CLOCK levels and PERIOD oscillations in *Drosophila*. *EMBO Rep*. 2011;12:549-557.
- [70] Luo W, Li Y, Tang CH *et al.* CLOCK deubiquitylation by USP8 inhibits CLK/CYC transcription in *Drosophila*. *Genes Dev*. 2012;26:2536-2549.
- [71] Price JL, Blau J, Rothenfluh A, Abodeely M, Kloss B, Young MW. double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*. 1998;94:83-95.
- [72] Kloss B, Price JL, Saez L *et al.* The *Drosophila* clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase Iepsilon. *Cell*. 1998;94:97-107.
- [73] Grima B, Lamouroux A, Chélot E, Papin C, Limbourg-Bouchon B, Rouyer F. The F-box protein SLIMB controls the levels of clock proteins PERIOD and TIMELESS. *Nature*. 2002;429:178-182.
- [74] Chiu JC, Vanselow JT, Kramer A, Ederly I. The phospho-occupancy of an atypical SLIMB-binding site on PERIOD that is phosphorylated by DOUBLETIME controls the pace of the clock. *Genes Dev*. 2008;22:1758-1772.
- [75] Chiu JC, Ko HW, Ederly I. NEMO/NLK Phosphorylates PERIOD to Initiate a Time-Delay Phosphorylation Circuit that Sets Circadian Clock Speed. *Cell*. 2011;145:357-370.
- [76] Meng QJ, Logunova L, Maywood ES *et al.* Setting clock speed in mammals: the CK1epsilon^{tau} mutation in mice accelerates circadian pacemakers by selectively destabilizing PERIOD proteins. *Neuron*. 2008;58:78-88.
- [77] Eide EJ, Woolf MF, Kang H *et al.* Control of Mammalian Circadian Rhythm by CKI{varepsilon}-Regulated Proteasome-Mediated PER2 Degradation. *Mol Cell Biol*. 2005;25:2795-2807.
- [78] Shirogane T, Jin J, Ang XL, Harper JW. SCFbeta-TRCP controls clock-dependent transcription via casein kinase 1-dependent degradation of the mammalian period-1 (Per1) protein. *J Biol Chem*. 2005;280:26863-26872.
- [79] Jones CR, Campbell SS, Zone SE *et al.* Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med*. 1999;5:1062-1065.
- [80] Chong SY, Ptacek LJ, Fu YH. Genetic insights on sleep schedules: this time, it's PERSONAL. *Trends Genet*. 2012;28:598-605.
- [81] Toh KL, Jones CR, He Y *et al.* An hPer2 Phosphorylation Site Mutation in Familial Advanced Sleep-Phase Syndrome. *Science*. 2001;291:1040-1043.

- [82] Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE et al. Functional consequences of a CKIdelta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*. 2005;434:640-644.
- [83] Xu Y, Toh KL, Jones CR, Shin JY, Fu YH, Ptacek LJ. Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock regulation by PER2. *Cell*. 2007;128:59-70.
- [84] Grima B, Dognon A, Lamouroux A, Chelot E, Rouyer F. CULLIN-3 Controls TIMELESS Oscillations in the Drosophila Circadian Clock. *PLoS Biol*. 2012;10:e1001367.
- [85] Hirano A, Yumimoto K, Tsunematsu R et al. FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of cryptochromes. *Cell*. 2013;152:1106-1118.
- [86] Yoo SH, Mohawk JA, Siepka SM et al. Competing E3 ubiquitin ligases govern circadian periodicity by degradation of CRY in nucleus and cytoplasm. *Cell*. 2013;152:1091-1105.
- [87] Papp SJ, Huber AL, Jordan SD et al. DNA damage shifts circadian clock time via Hausp-dependent Cry1 stabilization. *Elife*. 2015;4
- [88] Saunders DS. *Insect clocks*. Amsterdam: Elsevier Science;2002:576.
- [89] Dubruille R, Emery P. A plastic clock: how circadian rhythms respond to environmental cues in Drosophila. *Mol Neurobiol*. 2008;38:129-145.
- [90] Helfrich-Förster C, Winter C, Hofbauer A, Hall JC, Stanewsky R. The circadian clock of fruit flies is blind after elimination of all known photoreceptors. *Neuron*. 2001;30:249-61.
- [91] Koh K, Zheng X, Sehgal A. JETLAG resets the Drosophila circadian clock by promoting light-induced degradation of TIMELESS. *Science*. 2006;312:1809-1812.
- [92] Peschel N, Chen KF, Szabo G, Stanewsky R. Light-dependent interactions between the Drosophila circadian clock factors cryptochrome, jetlag, and timeless. *Curr Biol*. 2009;19:241-247.
- [93] Berson DM. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci*. 2003; 26:314-320.
- [94] Hatori M, Panda S. The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light. *Trends Mol Med*. 2010;16:435-446.
- [95] Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:551-577.
- [96] Jakubcakova V, Oster H, Tamanini F et al. Light Entrainment of the Mammalian Circadian Clock by a PRKCA-Dependent Posttranslational Mechanism. *Neuron*. 2007;54:831-843.
- [97] Gau D, Lemberger T, von Gall C et al. Phosphorylation of CREB Ser142 regulates light-induced phase shifts of the circadian clock. *Neuron*. 2002;34:245-53.
- [98] Plautz JD, Kaneko M, Hall JC, Kay SA. Independent photoreceptive circadian clocks throughout Drosophila. *Science*. 1997;278:1632-1635.
Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*. 1998;93:929-937.
- [99] Liu AC, Welsh DK, Ko CH et al. Intercellular coupling confers robustness against mutations in the SCN circadian clock network. *Cell*. 2007;129:605-616.
- [100] Brown SA, Fleury-Olela F, Nagoshi E et al. The Period Length of Fibroblast Circadian Gene Expression Varies Widely among Human Individuals. *PLoS Biol*. 2005;3:e338.
- [101] Brown SA, Kunz D, Dumas A et al. Molecular insights into human daily behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:1602-1607.
- [102] Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:5339-5346.

- [103] Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The Mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:517-549.
- [104] Hogenesch JB, Ueda HR. Understanding systems-level properties: timely stories from the study of clocks. *Nat Rev Genet.* 2011;12:407-416.
- [105] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:445-462.
- [106] Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science.* 2000;289:2344-7.
- [107] Brown S, Zimbrunn G, Fleury-Olela F, Preitner N, Schibler U. Rhythms of Mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks. *Curr Biol.* 2002;12:1574.
- [108] Buhr ED, Yoo SH, Takahashi JS. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science.* 2010;330:379-385.
- [109] Saini C, Morf J, Stratmann M, Gos P, Schibler U. Simulated body temperature rhythms reveal the phase-shifting behavior and plasticity of mammalian circadian oscillators. *Genes Dev.* 2012;26:567-580.
- [110] Reinke H, Saini C, Fleury-Olela F, Dibner C, Benjamin IJ, Schibler U. Differential display of DNA-binding proteins reveals heat-shock factor 1 as a circadian transcription factor. *Genes Dev.* 2008;22:331-345.
- [111] Kornmann B, Schaad O, Bujard H, Takahashi JS, Schibler U. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biol.* 2007;5:e34.
- [112] Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science.* 2010;330:1349-1354.
- [113] Asher G, Schibler U. Crosstalk between Components of Circadian and Metabolic Cycles in Mammals. *Cell Metab.* 2011;13:125-137.
- [114] Asher G, Sassone-Corsi P. Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. *Cell.* 2015;161:84-92.
- [115] Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.* 2000;14:2950-61.
- [116] Liu C, Li S, Liu T, Borjigin J, Lin JD. Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature.* 2007;447:477-481.
- [117] Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science.* 2009;326:437-440.
- [118] Asher G, Reinke H, Altmeyer M, Gutierrez-Arcelus M, Hottiger MO, Schibler U. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 participates in the phase entrainment of circadian clocks to feeding. *Cell.* 2010;142:943-953.
- [119] Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD+ biosynthesis. *Science.* 2009;324:651-654.
- [120] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD+ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science.* 2009;324:654-657.
- [121] Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B et al. The NAD± dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell.* 2008;134:329-340.
- [122] Asher G, Gatfield D, Stratmann M et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell.* 2008;134:317-328.

- [123] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 2005;308:1043-1045.
- [124] Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueño A, Castaño G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1606-1615.
- [125] Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*. 2010;466:627-631.
- [126] O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature*. 2011;469:498-503.
- [127] Edgar RS, Green EW, Zhao Y et al. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature*. 2012;485:459-464.
- [128] O'Neill JS, van Ooijen G, Dixon LE et al. Circadian rhythms persist without transcription in a eukaryote. *Nature*. 2011;469:554-558.
- [129] Milev NB, Reddy AB. Circadian redox oscillations and metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:430-437.
- [130] Nakajima M, Imai K, Ito H et al. Reconstitution of circadian oscillation of cyanobacterial KaiC phosphorylation *in vitro*. *Science*. 2005;308:414-415.
- [131] Eglı M, Johnson CH. A circadian clock nanomachine that runs without transcription or translation. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 ; 23:732-740.

DISCUSSION

Avez-vous eu l'opportunité de observer des répercussions sur l'horloge d'une souche de Drosophile NINA E dont le photorécepteur à la rhodopsine de l'ommatidie est détruit par la lumière ?

Les drosophiles porteuses de la mutation *ninaE* n'ont pas de Rhodopsine 1 ce qui induit en effet une dégénerescence des photorécepteurs concernés avec le temps. Ces mouches se synchronisent néanmoins très bien avec les cycles jour-nuit, d'une part grâce à la présence d'autres photorécepteurs rétiniens exprimant d'autres rhodopsines (cinq sont présentes dans la rétine), d'autre part grâce à la molécule photoréceptrice Cryptochrome qui est présente dans la grande majorité des cellules d'horloge.

Séance thématique : « Innovations pédagogiques en médecine : mannequins, jeux de rôle et avatars »

Introduction

Michel COSSON *, Gilles CRÉPIN **

Je voudrais vous dire aujourd'hui notre plaisir au Professeur Gilles Crépin comme à moi-même de pouvoir organiser cette séance de l'Académie de médecine portant sur les innovations pédagogiques dans l'enseignement de la médecine.

Intitulée « innovations pédagogiques en médecine, mannequins, jeux de rôles et avatars » cette séance permettra de découvrir de nouvelles modalités d'enseignement de la médecine dans notre pays.

Les orateurs sont tous à la pointe de ces innovations. Ils en sont les acteurs quotidiens et reconnus et les pratiquent dans leurs facultés respectives.

Ces innovations pédagogiques ont été rendues nécessaires du fait :

- de l'augmentation importante du nombre d'étudiants et des contraintes budgétaires des facultés et universités ;
- des modifications de comportement de nos étudiants ; il n'est que de voir le nombre minime d'étudiants écrivant encore leurs notes à la main ;
- de la pression budgétaire mais également scientifique sur les enseignants avec les scores de publications SIGAPS, ou la nécessité d'une année de mobilité qui consacre un éloignement du champ des soins. Il s'y ajoute une dévalorisation de l'importance accordée aux capacités pédagogiques des enseignants souhaitant embrasser la carrière universitaire.

Enfin nos patients ont bien changé et exigent de plus en plus d'être soignés par des médecins déjà formés, au point que l'HAS a recommandé de ne jamais réaliser pour la première fois un geste sur un patient

Dans ce contexte difficile la médecine française a pourtant réussi à faire preuve d'une capacité d'innovation pédagogique majeure, inspirée parfois par les expériences nord américaines et canadiennes. La transformation observée depuis plusieurs

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

** Membre de l'Académie nationale de médecine

années est ainsi stupéfiante et représente une vraie révolution malgré le coût majeur en temps d'enseignants pour la mise en place de ces innovations.

Ces innovations pédagogiques concernent les contenus numériques hébergés par exemple par l'Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé et du Sport.

Les formations qui en découlent associent à la fois développement des formations en ligne autant que des formations innovantes en présentiel. Elles portent sur tous les savoirs, académiques mais également les savoir faire et les savoir être.

Elles sont illustrées par un foisonnement de techniques et de modalités d'enseignement dont nous aurons aujourd'hui une première idée.

Elles ont pour conséquence un changement des pratiques de formation des étudiants qui développent des compétences nouvelles informatiques mais également en travail de groupe.

Nous ne prétendons pas faire une revue exhaustive des innovations pédagogiques en deux heures, et notamment celles qui concernent les domaines de l'évaluation et de la docimologie des examens eux-mêmes, sur tablettes ou sur mannequins voire sur patients simulés, autant de sujets qui mériteraient à eux seuls une future séance de l'Académie.

Reste que ces innovations se développent car elles sont à la croisée des demandes des étudiants, de la société mais également des enseignants. En témoigne le plaisir des étudiants et des enseignants lors de ces séances de formation pour comprendre qu'en les réconciliant il ramène vers nous les étudiants absents des amphithéâtres et ressoude le binôme étudiants enseignants qui n'aurait jamais du se fissurer.

COMMUNICATION

Les évolutions pédagogiques liées au numérique dans le champ de la santé

Pedagogical developments linked to digital technologies in health care

Patrick LÉVY *, Jean-Paul ROMANET **, Olivier PALOMBI ***, Daniel PAGONIS ***

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt avec le contenu de cet article.

REPENSER LES APPRENTISSAGES

L'université s'inscrit dans un monde complexe et globalisé. De son adaptation à cet environnement et à ses évolutions futures dépend en grande partie sa compétitivité et son avenir. Faire de nos universités des institutions attractives dans l'avenir pour les étudiants, les chercheurs et les enseignants chercheurs issus du territoire et venant d'autres régions et d'autres pays, tel est l'enjeu. Cette attractivité est certainement multifactorielle. La qualité des infrastructures d'enseignement et de recherche, des services, du transport et du logement ou de l'environnement naturel et urbain y compris les possibilités d'épanouissement culturel et sportif, sont autant de paramètres importants. Les résultats objectifs de la formation (taux de succès dans le cursus universitaire, employabilité, niveau moyen de rémunération) comme la réputation en recherche et en formation sont aussi regardés très attentivement, par les

* Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Physiologie. Président de l'Université Joseph Fourier, Grenoble. Président de l'Université Francophone des Sciences de la Santé et du Sport (UNF3S). Président de la Communauté d'Universités et d'Établissements Grenoble Alpes. Vice-président de la commission santé de la Conférence des Présidents d'Université ; e-mail : Patrick.levy@ujf-grenoble.fr

** Doyen de la Faculté de médecine de Grenoble, Université Grenoble Alpes

*** Faculté de médecine de Grenoble, Université Grenoble Alpes

Tirés à part : Professeur Patrick LÉVY

Article reçu et accepté le 2 octobre 2015

futurs étudiants notamment. Cependant, il semble aujourd’hui crucial de dessiner une stratégie à court et moyen terme qui permette de repenser notre façon d’enseigner et de former. L’accès à l’information s’est radicalement transformé dans les dernières années du fait des outils numériques et des objets communicants. Les méthodes de travail dans les entreprises ont également été bouleversées. Pourtant, notre façon d’enseigner reste largement en décalage avec ces révolutions. C’est cette transformation, cette révolution pédagogique utilisant toutes les techniques modernes de communication et d’échange que nous voulons mettre en œuvre.

De par le monde, les universités, notamment les universités nord-américaines, ont lancé des initiatives ambitieuses. La plate-forme Coursera, lancée par l’université Stanford connaît un développement très rapide, en partenariat avec une centaine d’institutions académiques, dont plusieurs hors du périmètre anglo-saxon, plus de 500 cours en ligne et touchant environ 5 millions d’étudiants. De même, le MIT et Harvard ont créé la plate-forme EdX qui offre des cours en ligne interactifs et des MOOCs des meilleures universités mondiales (MIT, Harvard, Berkeley...) dans des champs variés de la connaissance : biologie, business, chimie, informatique, économie, médecine, physique, philosophie, droit, etc. Une ambition nationale a été affichée par la ministre de l’enseignement supérieur et de la recherche, en particulier par le lancement de l’initiative France Université Numérique. Les objectifs sont multiples. Le premier est d’utiliser les outils numériques pour transformer la production et l’organisation du savoir et pas seulement sa diffusion. Le deuxième est d’utiliser le numérique pour renforcer la réussite des étudiants en améliorant l’orientation, en plaçant le numérique au cœur de la pédagogie, et en l’utilisant comme modèle d’enseignement par la recherche. Enfin, le troisième objectif est de faire du numérique un outil du *smart power* pour l’enseignement supérieur et la recherche français en dessinant une stratégie notamment, mais pas exclusivement vis-à-vis du monde francophone, en concevant une université ouverte à la française et en rendant visibles et disponibles les formations numériques de l’ESR français sous toutes leurs formes sur un maximum de supports numériques, tenant compte des nouveaux usages.

Dans ce contexte, la Conférence des Présidents d’Université a tenu en mai 2015 son colloque annuel à Strasbourg sur le thème Université 3.0 : nouveaux enjeux, nouvelles échelles à l’ère numérique. Parmi les propositions faites, certaines sont directement connectées à la nécessaire transformation pédagogique utilisant les outils numériques, disponible sur : <http://www.cpu.fr/actualite/colloque-annuel-de-la-cpu-les-10-propositions/>

— Inciter les enseignants à investir de *nouvelles postures et pratiques pédagogiques intégrant les capacités des technologies numériques au bénéfice des étudiants*. Dans cette optique, il faut repenser la manière de définir les obligations de service pour prendre en compte l’usage des nouvelles technologies et le développement de la formation continue ; intégrer cette dimension dans les évolutions de carrière ; développer la formation continue des enseignants.

- Développer dans les établissements *des tiers lieux d'apprentissage et de vie qui favorisent l'échange, le collaboratif et l'innovation.*
- *Développer une offre de formation renouvelée vers de nouveaux publics, internationaux et francophones, autour de l'enseignement à distance et de sa combinaison avec le présentiel.* Dans ce cadre, il faut : promouvoir les initiatives visant à développer et fédérer les diplômés à distance certifiant et diplômant ; lancer une étude comparative pour mieux maîtriser les coûts des nouveaux formats pédagogiques ; définir une stratégie de visibilité et de réputation de chaque établissement via les réseaux sociaux.
- *Permettre l'acquisition des compétences attendues par le monde professionnel en termes de culture et d'usages liés au numérique* : développer les certifications niveaux 1 et 2, et C3i pour le doctorat ; intégrer au moins une unité de cours à distance dans chaque cursus universitaire ; renforcer les liens avec les branches professionnelles pour adapter continuellement l'offre de formation à l'évolution du marché.

DEUX EXEMPLES CONCRETS DE PÉDAGOGIE NUMÉRIQUE APPLIQUÉE AU CHAMP DE LA SANTÉ

1) Mise en place de la Première Année Commune des Études de Santé (PACES) « numérique » à Grenoble.

Jusqu'à l'année 2005, les cours étaient des cours magistraux, dispensés en grand amphithéâtre peu favorable à l'interaction entre les enseignants et les étudiants.

L'étudiant restait isolé face à une somme de travail titanesque : que doit-il apprendre et surtout comment apprendre ? Les enseignants eux ne disposaient d'aucun outil pour suivre efficacement le travail des étudiants. Par ailleurs, il fallait faire face à une augmentation continue des effectifs avec dépassement des capacités physiques d'accueil. Ceci venait aggraver une prise en charge pédagogique médiocre des étudiants, le faible rendement pédagogique des enseignements et une méthode pédagogique « archaïque » (apprentissage passif, apprentissage par cœur, sans bonne compréhension).

Une organisation nouvelle est imaginée pour la première année des études médicales sur Grenoble. L'enseignement est restructuré en profondeur en utilisant les possibilités des nouvelles technologies d'information et de la communication en enseignement (TICE) et en privilégiant les supports multimédias associés au tutorat. Les objectifs étaient de remédier aux insuffisances pédagogiques, renforcer l'équité entre les étudiants (notamment vis-à-vis des structures privées de préparation au concours), résoudre le problème des capacités d'accueil, tout en conservant le concours en l'état selon les dispositions réglementaires.

La modalité pédagogique depuis 2006 est la classe inversée (*flipped classroom*).

L'enseignement d'un cycle s'organise sur 4 activités consécutives hebdomadaires.

La première activité hebdomadaire est l'auto-apprentissage sur support numérique (DVD) ou en ligne sur Internet. L'étudiant doit s'approprier des supports de cours de deux matières et en faire des résumés de synthèse. La seconde semaine est consacrée à la possibilité de poser des questions en ligne via le module FLQ (formulation de question en ligne) uniquement sur ces cours, par l'intermédiaire de la plate-forme de formation et d'évaluation. La troisième semaine est le premier contact avec l'enseignant responsable de la matière avec la réalisation d'une SEPI (Séance Explicative Présentielle Interactive) par matière, par groupe de 120 environ.

Enfin, la dernière activité correspond au tutorat par groupe de 30, encadré par deux étudiants de 2^e ou 3^e année, supervisé par l'enseignant responsable, sur les matières du cycle avec une série de QCM réalisé dans les mêmes conditions que celles du concours final. Ces QCM sont corrigés et les résultats servent de suivi à l'étudiant comme à l'institution. L'avis des étudiants est pris en compte permettant une analyse du déroulement de la séquence. Les étudiants disposent d'un portail dédié à la PACES, qui est à la fois site d'information, mais aussi plateforme qui permet l'accès au planning des cours, la possibilité de poser des questions, de s'entraîner sur les annales des QCM, de donner son avis sur le dispositif et surtout de suivre ses propres résultats.

Les cours ont tous été numérisés sous la forme de diaporamas sonorisés, de manière professionnelle. 20 à 30 % des cours sont réenregistrés chaque année. Les 220h d'écoute représentent 440h d'enseignement présentiel en amphithéâtre avant la réforme. Le gain lié au passage au numérique est donc de 50 % en termes d'écoute. L'aspect prédictif du tutorat est très important. Il y a une parfaite correspondance entre les évaluations du tutorat et le classement du concours. C'est ce qui en assure le succès avec un temps de fréquentation qui ne faiblit pas au cours des années. 98 % des admis au concours ont suivi plus de 10 cycles sur 12 de tutorat. Parmi ceux ayant suivi les 12 cycles, 25 % ont été admis au concours.

Cette transformation pédagogique a montré que des cours magistraux en grands amphithéâtres peuvent être remplacés avec succès par des enseignements en plus petits groupes utilisant des supports multimédias associés au tutorat. L'équité entre étudiants a été grandement améliorée. Ainsi le profil de réussite des étudiants a changé depuis la réforme. Avant 2005, pour réussir au concours, l'étudiant devait être issu d'une famille aisée, être passé dans une filière mathématique, avec une mention élevée au Baccalauréat, ne pas être boursier et enfin avoir redoublé sa première année. L'étude du profil de l'étudiant qui réussit le concours montre qu'il existe plus d'équité et moins de prédétermination. De plus, ceci a sensiblement diminué l'influence des structures commerciales d'aide à la préparation du concours. Enfin des étudiants à profils spécifiques tels que des sportifs de haut niveau, ou des étudiants porteurs de handicaps se sont inscrits en première année à

Grenoble, la pédagogie numérique leur permettant de mieux organiser leur travail personnel et leurs activités.

2) Le projet SIDES et la numérisation des Épreuves Classantes Nationales (ECNi)

SIDES (système informatique distribué d'information en santé, <http://side-sante.org/>) est un projet pédagogique national, s'appuyant sur les outils numériques, destinés initialement à préparer les étudiants de 2^e cycle (DFASM) aux épreuves classantes nationales informatisées qui débiteront en 2016. Très rapidement, les objectifs de ce projet ont été dépassés et ont touché la formation des étudiants en médecine de la 2^e à la 6^e année en termes de nouvelles modalités pédagogiques (blended learning ou apprentissage hybride), de docimologie plus pertinente, plus intelligente tout en améliorant le passage et la correction des examens sous une forme dématérialisée.

La plateforme SIDES est une plateforme utilisée actuellement par toutes les facultés de médecine de France. Près de 8 000 enseignants se sont formés et ont été ainsi certifiés. 35 000 étudiants en médecine sont inscrits sur la plateforme et s'en servent régulièrement. Celle-ci est utilisée aussi bien pour l'enseignement que pour le contrôle des connaissances. Depuis septembre 2014, c'est plus de 1 000 séances d'enseignement qui ont eu comme support la plateforme et par son intermédiaire plus de 1 200 examens ont été passés sur tablette. Cette plateforme a réuni dans une même volonté de progrès et d'innovation pédagogique les enseignants, les étudiants, mais aussi les responsables administratifs des facultés, les personnels de scolarité et les personnels informatiques. Jamais un projet n'avait mobilisé autant d'acteurs, transformation pédagogique d'envergure à laquelle contribuent toutes les universités. Il s'agit d'un projet national mené par la Conférence des Doyens de Médecine, le pilotage technique étant assuré l'Université Grenoble Alpes via son UFR de Médecine.

La plate-forme SIDES une structure complexe qui comprend un cloud de serveurs, une équipe d'ingénieurs informaticiens de haut niveau, une cellule de pilotage pédagogique et technique, des acteurs et utilisateurs au sein des facultés de médecine, enseignants chercheurs hospitalo-universitaires, mais aussi personnels de scolarité et personnels informaticiens. Plusieurs serveurs distants accessibles par Internet sont dédiés, affectés uniquement à SIDES. Ils ont des tâches différentes : production, bases de données, tests, développement, identité, domaine, sauvegarde. Ce cloud informatique doit d'être opérationnel 24h/24h toute l'année. Il est redondant permettant en cas de panne d'un serveur, de redémarrer sur un autre serveur de manière transparente et non pénalisante pour l'utilisateur. En outre, il permet un stockage illimité des données et offre une sécurisation maximale.

Chaque faculté dispose de sa propre plateforme. Elle organise ses examens validants. Les enseignants saisissent sur la plateforme les contenus docimologiques et les étudiants réalisent les examens sur tablettes. Les « bons » examens sont basculés sur une banque nationale d'entraînement. Tous les étudiants de France ont à

disposition cette banque nationale depuis novembre 2013 qui comprend plus de 1200 dossiers cliniques d'entraînement.

La docimologie qui a été discutée puis retenue par les étudiants et les enseignants comprend :

- Des dossiers progressifs qui sont une suite de questions isolées, où il est impossible de revenir sur la question précédente dès sa validation. Ce qui permet de proposer des histoires cliniques proches de la réalité.
- Des questions isolées de type question à réponse ouverte et courte et questions à réponses multiples.
- Des lectures critiques d'article qui prennent la forme d'un dossier progressif.
- Des tests de concordance de script qui permettent d'évaluer les compétences dans un contexte d'incertitude (2017).

La mise en œuvre concerne toutes les universités et il a fallu former et certifier 8 000 enseignants à la nouvelle docimologie. Un enseignement sous forme de cours sonorisés a été mis en place dans toutes les facultés ainsi qu'une certification sous forme de questions isolées. Les référents de chaque faculté ont ainsi certifié la plus grande partie des enseignements des facultés de médecine.

Il y a en fait deux projets bien distincts. SIDES correspond aux examens validants dans chaque faculté mis en œuvre pour le 2^e cycle (4^e, 5^e, 6^e années) depuis septembre 2013. ECNi correspond aux Epreuves Classantes Nationales informatisées qui ont été organisées par le CNG (Centre National de Gestion) depuis 2016. SIDES est un projet national sous la coordination de la conférence des doyens et de l'ANEMF (Association nationale des étudiants en médecine de France), l'organisation opérationnelle étant assurée par l'Université Grenoble Alpes. Les ECNi seront organisées en 2016 par le CNG sous la tutelle des deux ministères de la Santé et des Affaires Sociales et de l'Education Nationale et de l'Enseignement Supérieur. Le projet ECNi utilise les acquis de SIDES, mais se met en œuvre en partenariat avec les universités, sous la responsabilité du CNG.

SIDES a d'ores et déjà profondément transformé non seulement le deuxième, mais aussi le premier cycle des études médicales. On peut d'ailleurs penser que la plateforme SIDES constitue un outil prometteur pour la formation continue.

CONCLUSIONS

La transformation pédagogique numérique est en marche. Les formes les plus médiatisées telles que les MOOCS ne sont que la partie émergée de ce nouveau continent. Le rapport établissant une proposition de stratégie pour l'enseignement supérieur (STRANES) réaffirme clairement la nécessité de cette révolution pédagogique (http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/STRANES/12/2/STRANES_entier_bd_461122.pdf)

Les formations très professionnalisantes, telles que celles dans le champ de la santé, s'adaptent tout particulièrement à des outils qui permettent de mettre au cœur de la pédagogie des objectifs ciblés de raisonnement et d'apprentissage. Il est remarquable de constater que ceci suscite un élan très fédérateur incluant les étudiants comme les personnels enseignants et administratifs. C'est un encouragement formidable à l'innovation pédagogique et à l'adaptation aux nécessités de la pratique des professions de santé.

COMMUNICATION

Mannequins simples et complexes pour l'enseignement initial et continu des gestes

MOTS-CLÉS : FORMATION PAR SIMULATION

Simple and complex mannequins for the initial and continuing education actions

KEY-WORDS: SIMULATION TRAINING

Émilie DUBURCQ-GURY *, Julien POISSY *, Mercè JOURDAIN *

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

L'apprentissage des gestes et des comportements est indispensable à la formation des étudiants et des médecins. Cependant, l'évolution sociétale rend dorénavant difficile leur enseignement par une réalisation encadrée directement au lit du malade. La simulation, qui permet un premier enseignement pratique sans risque pour le patient, est ainsi devenue incontournable. Plus ou moins complexes, les mannequins sont à disposition dans les centres de simulation afin de permettre d'une part l'apprentissage et la répétition des gestes, mais également leur réalisation dans le cadre d'une prise en charge plus globale, éventuellement en situation de crise, permettant ainsi d'intégrer l'acquisition de compétences techniques et non techniques au cours de mises en situation. Le centre de simulation en santé PRESAGE (Plateforme de Recherche et d'Enseignement par la Simulation pour l'apprentissage des Attitudes et des Gestes) de la faculté de médecine de Lille, Université de Lille 2, permet de former les étudiants en médecine aux gestes techniques sur mannequin. Ce centre a été créé sous l'impulsion du Doyen Gosset en 2012. Depuis, l'offre de formation proposée pour les différents cycles d'apprentissage et la formation médicale continue dans le cadre du déve-

* Centre de simulation en santé PRESAGE : Plateforme de Recherche et d'Enseignement par la Simulation pour l'apprentissage des Attitudes et des Gestes. Faculté de Médecine de Lille — Université Lille 2. Pôle recherche — 1, place de Verdun 59045 Lille Cedex
Centre de Réanimation — Hôpital Roger Salengro — CHRU de Lille

Tirés à part : Professeur Mercè JOURDAIN, même adresse

Article reçu et accepté le 26 novembre 2015

loppement personnel continu rencontrent un vif succès tant auprès des étudiants que des enseignants.

SUMMARY

Learning gestures and behaviors is essential for the students' and doctors' formation. However, teaching at the bedside can be an ethical problem. Simulation, allowing a first practical without risk for the patient, became inevitable. More or less complex, lots of models are available in simulation centers to permit repetition of gestures and also their implementation in the context of a more comprehensive care, possibly in crisis thus permitting acquisition of technical and non-technical skills. The medical simulation center PRESAGE (Platform Research and Teaching by simulation for learning attitudes and gestures) of Lille Medical school from Lille University is a beautiful example of the use of simulation as a complementary educational tool. The proposed training offers to all students and medicine doctors a personal development.

INTRODUCTION

La simulation se définit comme « l'utilisation d'un matériel (mannequin ou simulateur procédural), de la réalité virtuelle ou d'un patient standardisé pour reproduire des situations ou des environnements de soins ; enseigner des procédures diagnostiques et thérapeutiques et permettre de répéter le processus, des situations cliniques ou des prises de décision par un professionnel de santé ou une équipe de professionnels » [1].

Le premier modèle de simulation sur mannequin en médecine a été élaboré en obstétrique au XVIII^e siècle par Angélique du Coudray qui sillonnât la France pour former des milliers de sages-femmes à l'accouchement. La simulation en santé verra ses domaines d'application s'étendre aux autres spécialités médicales à partir des années 1970, en s'inspirant des expériences menées notamment dans le domaine de l'aéronautique.

Utilisée de manière routinière dans l'enseignement initial des professions médicales et paramédicales en Amérique du Nord, la simulation est en cours de généralisation en Europe et devient indispensable à la formation des professionnels de santé. En ce qui concerne plus spécifiquement les gestes, l'évolution de la société rend dorénavant impensable la réalisation des gestes « la première fois sur le patient », comme en témoignent de nombreuses recommandations notamment récemment par la ministre de la santé Marisol Touraine. La formation des futurs médecins nécessite donc une première approche des gestes sur mannequins. Par ailleurs, dans le cadre de prises en charge plus globales, l'utilisation de mannequins complexes permet d'envisager l'apprentissage et la réalisation de ces gestes dans des situations de crise, où il est indispensable d'apprendre à savoir mobiliser dans le même temps des compétences techniques, non techniques et des capacités de gestion d'équipe. La simulation

permet ainsi de se préparer en amont à la gestion de ces situations critiques. Forte de ces constats, la Haute Autorité de Santé a émis un rapport de mission dans le but de promouvoir le développement de la simulation et permettre sa structuration [2].

OBJECTIFS

La simulation médicale a plusieurs objectifs :

1. Objectifs fondamentaux : améliorer la qualité et la sécurité des soins aux patients et prévenir les risques. En effet, la décision médicale est le fruit d'un équilibre entre connaissances médicales, expérience, relation médecin-patient et travail d'équipe. Cette décision médicale doit aboutir à la bonne prise en charge des patients en toute sécurité, idéalement sans morbi-mortalité. Le risque d'erreur n'est pas nul, et le rapport « *to err is human* » [3] expose les conséquences des erreurs médicales aux Etats unis, tandis que le rapport ENEIS 2009 en France recense 275 000 à 395 000 effets indésirables graves par an soit un effet indésirable grave tous les 5 jours dans un service de 30 lits, dont 30 % sont jugés évitables. L'apprentissage de connaissances et de compétences pratiques par la simulation peut permettre d'améliorer les prises en charge et ainsi prévenir les risques en santé. Par ailleurs, comme déjà souligné, l'utilisation de la simulation permet de respecter les impératifs éthiques. Tout geste technique comporte des risques. L'apprentissage de ces gestes sur mannequin permet d'appréhender le matériel et d'apprendre à réaliser le geste avant de le réaliser pour une première fois chez un patient.
2. Objectif pédagogique : la simulation doit permettre l'évaluation des acquis, l'apprentissage de compétences techniques et de connaissances, en complément de l'apprentissage théorique à la faculté. L'apprentissage pratique au lit du malade reste encore un des piliers de la pédagogie médicale.
3. Objectif psychologique : la simulation permet également d'appréhender le travail en équipe, d'adapter ses attitudes et comportements, d'améliorer la communication entre soignants et d'apprendre à gérer une situation de crise.

AVANTAGES

La simulation permet la répétition des gestes et des situations dans un environnement sécurisant et adapté. Les étudiants peuvent s'exposer à des situations graves ou rares, permettant une reconnaissance de celles-ci et une formation à leur survenue. Elle présente l'avantage certain de s'intégrer à un enseignement programmé (et ne pas attendre qu'une situation clinique survienne pour réaliser l'enseignement). Les résultats sont immédiats et la possibilité de s'entraîner en équipe est offerte [4, 5]. Elle permet également de s'assurer que les étudiants aient tous utilisé le matériel et pratiqué les gestes simples et complexes considérés comme indispensables. Ils sont

tous ainsi au même niveau d'apprentissage. Ceci en complément de leur formation à l'hôpital.

INTÉRÊT ET EFFICACITÉ

L'effet positif de la simulation pour l'apprentissage des gestes techniques sur mannequin et l'amélioration des compétences procédurales des apprenants n'est plus à démontrer [6]. L'apprentissage par simulation s'avère plus efficace que l'apprentissage classique dans bien des domaines (réanimation cardio-pulmonaire, laparoscopie, thoracoscopie, insertion de cathéter de dialyse, intubation) [7-9]. L'impact clinique de l'apprentissage par simulation est difficile à mettre en évidence. Cependant, Capella et *al.* recensent une meilleure organisation d'équipe au lit du patient, une diminution des temps d'attente avant la réalisation du scanner, de la mise au bloc opératoire et de l'intubation dans un « trauma center » après passage sur simulateur [10]. Le taux de succès de pose de voie centrale est supérieur après formation sur simulateur également avec significativement moins de complications à type de ponction artérielle ou de pneumothorax [11]. Une réduction de 74 % des infections de cathéter central était même observée après entraînement des internes à l'insertion de cathéter sur mannequin [12]. Outre l'impact clinique pour le patient, l'amélioration des performances par la simulation peut également avoir un effet positif sur le coût des soins : un gain de 700 000 dollars était estimé en évitant les infections de cathéter [13]. Cependant, il convient de pondérer ces données enthousiasmantes par le fait que pour l'instant si les études qui évaluent la simulation en santé permettent de mettre en évidence une amélioration des connaissances et des compétences techniques et non techniques chez les professionnels ainsi formés, elles peinent à montrer un bénéfice immédiat pour la prise en charge des patients [6].

L'EXPÉRIENCE LILLOISE ET LE CENTRE PRESAGE

Le centre de simulation PRESAGE a été créé en 2012 au sein de la faculté de médecine Henri Warembourg sous l'impulsion du Doyen Didier Gosset. Il est dédié à la simulation dans le domaine de la santé. Il mutualise des formations sur trois plateformes de la faculté de médecine (la plateforme animalière, le laboratoire d'anatomie et le centre de simulation).

Matériel :

Mannequins simples :

Au sein du centre, quatre salles sont dédiées à l'enseignement des gestes simples. Ainsi, 450 mannequins simples sont disponibles pour l'apprentissage des gestes techniques. Au cours des deuxième et troisième années des études médicales, les

gestes enseignés sont : la ponction veineuse, les injections intramusculaires, la pose de cathéter veineux périphérique et la mise en place d'une perfusion, les gaz du sang artériels, la pose de sondes urinaires et naso-gastriques, le massage cardiaque externe, la ventilation à l'Ambu[®], l'auscultation cardio-pulmonaire, la prise de tension artérielle au brassard, l'examen gynécologique, la réalisation de frottis cervico-vaginaux, l'otoscopie, la suture cutanée et la biopsie cutanée au punch, la ponction lombaire, l'examen clinique du nouveau né et la manipulation adéquate des nourrissons. Les mannequins utilisables sont représentés sur la figure 1. La formation des étudiants en médecine se fait en ateliers de 4 à 6 apprenants encadrés par un formateur compétent, médical et/ou paramédical. Des têtes d'intubation de sophistication variable sont aussi disponibles pour apprendre l'intubation simple et difficile et les techniques alternatives à la laryngoscopie directe.

Simulateurs de pointe :

Certains examens techniques plus complexes à visée diagnostique et/ou thérapeutique peuvent aussi faire l'objet d'un apprentissage avant leur utilisation chez nos patients. Pour la chirurgie, six simulateurs de laparoscopie et un simulateur de chirurgie vaginale sont mis à disposition (Pelvi-trainers[®], Pelvic Mentor[®]). Les médecins en formation de gastro-entérologie et de pneumologie peuvent être formés en endoscopie simulée gastrique, recto-colique et bronchique grâce à l'utilisation du Simbionix[®]. Pour la formation à l'échocardiographie, le centre a acquis le simulateur Heartworks[®] qui permet, en outre, la visualisation du cœur en trois dimensions et en coupe afin de mieux se repérer dans l'espace. Ce simulateur est utilisable pour l'apprentissage de l'échographie cardiaque trans-thoracique et trans-oesophagienne.

Hôpital simulé :

Pour l'apprentissage et l'amélioration du travail d'équipe et de la communication, l'immersion des apprenants dans un cadre réaliste est indispensable. Ainsi, cinq chambres d'hôpital accueillant huit mannequins complexes ont été reconstituées à l'identique. Les univers reconstitués sont variés : bloc opératoire, chambre de réanimation, chambre de médecine en secteur conventionnel, bloc obstétrical, salle de réanimation néo natale, salle de consultation. La mise en situation est faite selon un scénario précis et piloté par les formateurs. Les objectifs pédagogiques sont clairement définis. Le briefing et le débriefing sont indissociables de la mise en situation. Ils permettent d'immerger l'apprenant dans la situation et de fixer les objectifs pédagogiques. Le déroulement des séances est standardisé.

Apprenants, de la formation initiale à la formation continue :

2120 professionnels de santé et étudiants ont été formés au centre PRESAGE en 2014 dont 950 étudiants en médecine du 1^{er} et 2^e cycle, 380 étudiants de 3^e cycle, 167 étudiants des écoles (infirmière, sage-femme, IADE et puéricultrice) et 147 praticiens et professionnels de santé (infirmières, aide-soignantes, sages-femmes



FIG. 1. — Exemple des mannequins simples utilisés pour l'apprentissage des gestes de base. A) Pose de SNG. — B) Pelvis masculin pour pose de sonde urinaire. — C) Bras pour ponction veineuse et cathéter veineux périphérique. — D) Pelvis féminin pour examen gynécologique et frottis.



FIG. 2. — Chambre de réanimation reproduite avec mannequin complexe pour des mises en situation.

et autres). En un an, le centre a pu accueillir 25 % d'apprenants supplémentaires. On notera que l'enseignement par la simulation est maintenant pleinement intégré à la maquette pédagogique des étudiants.

Nous avons vu que l'apprentissage de ces gestes doit s'intégrer dans une prise en charge plus complexe, associant la bon savoir être et la gestion d'équipe. Pour illustrer cela, les étudiants en MED6 ont récemment bénéficié du projet « Prends-garde » proposé à la fin de leur deuxième cycle, avant la prise de fonction d'interne. Ce projet a pour objectif de préparer le futur interne à la gestion de crise en situation d'incertitude lors d'une garde. Ainsi 225 étudiants ont joué des scénarii pratiques d'arrêt cardio-respiratoire, de crise convulsive, et d'état d'agitation par groupe de trois, encadrés par 18 formateurs chef de clinique assistant des universités. Pour cela, deux mannequins haute-fidélité étaient utilisés ainsi qu'un jeu de rôle avec la participation d'un acteur professionnel qui jouait le rôle d'un patient présentant un état d'agitation aigu psychiatrique.

Le centre PRESAGE n'est pas réservé aux étudiants en formation initiale, mais s'inscrit largement dans le programme de formation continue des professionnels de santé en exercice. En effet, plus de douze formations sont d'ores et déjà proposées dans le cadre du développement personnel continu (DPC). Les formations sont élaborées avec des référents médicaux et parfois en lien avec des industriels de la santé.

Satisfaction :

La formation des étudiants au centre de simulation pour l'apprentissage initial génère plus de 90 % de satisfaction pour les apprenants que ce soit sur le détail de la formation, le contenu ou le statut des formateurs. Les enseignants jugent également que cet enseignement est de bonne qualité [15].

CONCLUSION

La simulation en santé est un outil indispensable à tous les niveaux de formation initiale et continue des professionnels de santé. Elle comporte de nombreux avantages et complète la formation théorique avant la mise en situation concrète au lit du patient. Elle permet une approche de la réalisation des gestes techniques et des comportements y compris dans le cadre de scénarii complexes permettant de les intégrer dans le cadre d'une prise en charge globale nécessitant la mobilisation de compétences non techniques. Elle permet la répétition des erreurs pour que celles-ci ne soient pas effectuées sur le patient. L'impact sur la qualité des soins est difficile à mettre en évidence, mais plusieurs études suggèrent un effet bénéfique sur la qualité de la prise en charge. Toutes s'accordent pour promouvoir son implication dans le projet pédagogique des étudiants en médecine mais également des professionnels de santé.

RÉFÉRENCES

- [1] Society for Simulation in Healthcare. Council for accreditation of healthcare simulation programs, accreditation standards and measurement criteria. Minneapolis/ : SSH ; 2010.
- [2] Rapport de mission/ : état de l'art (national et international) en matière de pratiques de simulation dans le domaine de la santé 2012. [Internet]. [cité 2 oct 2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/simulation_en_sante_rapport.pdf
- [3] Institute of Medicine. To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC ; 2000.
- [4] Grenvik A, Schaefer JJ, DeVita MA, Rogers P. New aspects on critical care medicine training. *Curr Opin Crit Care*. août 2004;10(4):233-7.
- [5] Gaba DM. Anaesthesiology as a model for patient safety in health care. *BMJ/ : British Medical Journal*. 2000 ; 320(7237):785-788. [Internet]. [cité 1 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC1117775/pdf/785.pdf>
- [6] Cook DA, Hatala R, Brydges R, Zendejas B, Szostek JH, Wang AT, et al. Technology-enhanced simulation for health professions education: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;306(9):978-88.
- [7] McGaghie WC, Issenberg SB, Cohen ER, Barsuk JH, Wayne DB. Does Simulation-Based Medical Education With Deliberate Practice Yield Better Results Than Traditional Clinical

- Education? A Meta-Analytic Comparative Review of the Evidence: Acad Med. juin 2011;86(6):706-11.
- [8] Frengley RW, Weller JM, Torrie J, Dzendrowskyj P, Yee B, Paul AM, et al. The effect of a simulation-based training intervention on the performance of established critical care unit teams. Crit Care Med. déc 2011;39(12):2605-11.
- [9] Kennedy CC, Cannon EK, Warner DO, Cook DA. Advanced airway management simulation training in medical education: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. janv 2014;42(1):169-78. Capella J, Smith S, Philp A, Putnam T, Gilbert C, Fry W, et al. Teamwork training improves the clinical care of trauma patients. J Surg Educ. déc 2010;67(6):439-43.
- [10] Barsuk JH, McGaghie WC, Cohen ER, O'Leary KJ, Wayne DB. Simulation-based mastery learning reduces complications during central venous catheter insertion in a medical intensive care unit. Crit Care Med. oct 2009;37(10):2697-701.
- [11] Barsuk JH, Cohen ER, Potts S, Demo H, Gupta S, Feinglass J, et al. Dissemination of a simulation-based mastery learning intervention reduces central line-associated bloodstream infections. BMJ Qual Saf. sept 2014;23(9):749-56.
- [12] Cohen ER, Feinglass J, Barsuk JH, Barnard C, O'Donnell A, McGaghie WC, et al. Cost savings from reduced catheter-related bloodstream infection after simulation-based education for residents in a medical intensive care unit. Simul Healthc J Soc Simul Healthc. avr 2010;5(2):98-102.
- [13] Dreifuerst KT. The essentials of debriefing in simulation learning: a concept analysis. Nurs Educ Perspect. avr 2009;30(2):109-14.
- [14] Piessen G, Louvet A, Robriquet L, Bailleux E, Jourdain M, Cosson M. Mise en place et évaluation d'un apprentissage par simulation des examens gynécologiques. Gynécologie Obstétrique Fertil. sept 2014;42(9):591-6.

DISCUSSION

M. Jean-Jacques HAUW

Les simulations peuvent-elles prendre en compte d'une part les variations anatomiques et, d'autre part, les polyopathologies si fréquentes ?

Les séances peuvent prendre en compte ces différentes variations dans la description des scénarii. Un ajout de la simulation virtuelle peut aider également à les prendre en compte. Cependant rien ne remplacera la pratique clinique.

Les autopsies médico-scientifiques continuent à montrer, aujourd'hui, près de 10 % d'erreurs de type I. Les simulations permettent-elles de prendre en compte l'erreur diagnostique et d'y préparer l'étudiant, pour lui permettre de la prévoir ?

La simulation est un moyen permettant de répéter les erreurs pouvant survenir en situation clinique. Elle permet d'affiner les comportements en situation clinique. Envisager les différents diagnostics au cours des séances de simulation est un des objectifs pédagogiques.

M. Jean-François ALLILAIRE

Plusieurs orateurs ont fait allusion à la technique de « la glace sans tain » qui a été largement utilisée par les psychiatres dès les années 60 et 70 pour les thérapies familiales, les entretiens de patients, annonces de diagnostic évolutif et autres, et dont la valeur opérationnelle pour la formation était à la fois puissante et très efficace grâce à l'immersion dans la situation qu'elle implique aussi bien pour l'examineur que pour le spectateur. Où en est l'utilisation de cette méthode à l'heure actuelle ?

Notre centre de simulation est équipé de glaces sans tain dans toutes ses salles. Cette utilisation reste courante. Cependant l'utilisation de la vidéo permet de bénéficier d'un rendu de ce qui se passe dans la salle de simulation tout a fait similaire.

COMMUNICATION

Jeux sérieux et avatars

MOTS-CLÉS : SIMULATION MALADIE. SIMULATION NUMÉRIQUE. FORMATION PROFESSIONNELLE EN SANTÉ PUBLIQUE. ORGANISMES DE CERTIFICATION

New insights into virtual medical education and assessment, Serious Games, and Digital Platforms

KEY-WORDS: PATIENT SIMULATION. COMPUTER SIMULATION. EDUCATION, PUBLIC HEALTH PROFESSIONAL. SPECIALTY BOARDS

Pierre PASQUIER, Stéphane GAUDRY, Antoine TESNIERE, Alexandre MIGNON*

Pierre PASQUIER et Stéphane GAUDRY déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Les autres auteurs déclarent des activités d'évaluation scientifiques et de recherche sur la structure iLUMENS, Département de Pédagogie Médicale de Sorbonne Paris Cité.

Alexandre MIGNON est fondateur et conseiller scientifique d'une startup française Medusims travaillant sous convention avec iLUMENS/Université Paris Descartes, en conformité avec la Commission de Déontologie de la Fonction Publique.

RÉSUMÉ

L'enseignement médical et son évaluation, pour la formation initiale comme continue des professionnels de santé, subissent de profonds changements conceptuels et techniques à l'ère de la société numérique. Utilisant les concepts de pédagogie active et mélangée (Blended Learning), l'acquisition et le maintien de connaissances, compétences et savoir être (KSA des anglo-saxons) passent désormais par un travail en amont de la Faculté de Médecine sur des plateformes virtuelles de ressources pédagogiques interactives, puis par la restitution dans des classes inversées pour résoudre des problèmes et apprendre à apprendre, et in fine

* ILUMENS, 45 Rue des Saints-Pères, Faculté de Médecine des Saints-Pères, 75006 Paris ;
e-mail : alexandre.mignon@ilumens.org

Tirés-à-part : Professeur Alexandre MIGNON, même adresse.

Article reçu et accepté le 14 octobre 2015

par l'entraînement et l'évaluation sur des mannequins (avatars) dans des environnements virtuels, sans risques pour les patients et les acteurs. Nous présentons ici quelques exemples de cette révolution, et leurs perspectives.

SUMMARY

Medical education and evaluation, for both initial and continuing medical training of healthcare professionals, is experiencing profound conceptual and technical changes in the era of the digital society and economy. Using the concepts of active and blended learning, acquisition and maintenance of knowledge, skills and attitudes (KSA) now passes through upstream work before entering the Faculty of Medicine on Internet (MOOC, SPOC, OER), restitution in flipped and contextualized classrooms to solve problems and learn to learn, and ultimately on virtual platforms using mannequins (avatars) in virtual environments, without risk to patients and actors. Here we provide some examples of this revolution, and their development prospects.

INTRODUCTION

Le nouveau défi des éducateurs est moins de fournir des contenus d'apprentissage, déjà largement disponibles sur Internet (et cela ne va aller qu'en s'amplifiant), que de trouver de nouveaux vecteurs pour optimiser l'efficacité d'apprentissage. Les jeux sérieux, ou Serious Games des anglo-saxons, combinent tous les avantages liés au processus de « ludification » (gamification en anglais) qui peuvent rendre « addicts » les utilisateurs, avec ceux liés à une efficacité pédagogique et les caractères modulables, évolutifs, soutenables, et économiquement viables, en complément de la simulation sur plateforme. Revoyons ensemble quelques éléments de contexte, de définitions, et de perspectives à leur sujet.

TRANSFORMATION DE LA PÉDAGOGIE ET DE L'ÉVALUATION DU MAINTIEN DES COMPÉTENCES

L'enseignement médical et son évaluation, pour la formation initiale comme continue des professionnels de santé, subissent de profonds changements conceptuels et techniques à l'ère du numérique [1, 2]. Ils auront été largement abordés dans la première conférence de la journée du Pr Patrick Levy. Avez-vous remarqué par exemple le comportement de plus en plus de personnes lors de votre dernière conférence ? Les uns « postant » sur leur mur Facebook, les autres écrivant un « Tweet » dithyrambique sur votre intervention, les derniers enfin répondant à un e-mail, tout en ayant une oreille attentive à votre discours ? Une nouvelle génération a émergé depuis les années 1980, que Prensky a appelé les « Digital Natives » [3]. Cette population est née dans un monde technologique entouré d'ordinateurs, de

consoles de jeux vidéos, de lecteurs de musique numériques, de caméras vidéos, de téléphones cellulaires, et de beaucoup d'autres jouets et d'outils de l'âge 2.0 du numérique. Cette nouvelle génération, ses outils et ses modes de fonctionnement ont un impact considérable sur ce qu'on peut appeler « l'uberisation » de la formation et l'évaluation des professionnels de santé, dont ne connaît aujourd'hui que les balbutiements.

Blended Learning, Flipped Class Rooms, MOC

Utilisant les concepts de pédagogie active et mélangée (Blended Learning), l'acquisition et le maintien de connaissances, compétences et savoir être (KSA des anglosaxons) sont sur le point de passer désormais par un travail en amont de la Faculté de Médecine sur des plateformes virtuelles de ressources pédagogiques interactives, puis par la restitution dans des classes inversées pour résoudre des problèmes et apprendre à apprendre, et *in fine* par l'entraînement et l'évaluation sur des mannequins (avatars) dans des environnements virtuels, sans risques pour les patients et les acteurs.

Rôle de la simulation et limites de la simulation sur plateformes physiques

La simulation médicale, ses modalités et son impact sur la qualité de la formation puis des soins, auront été détaillés dans les autres conférences par les Professeurs Granry, Jourdain et Chevallier. Nul doute qu'ils auront eu l'occasion de louer les bénéfices des différents formats de simulation sur plateforme ou *in situ*, utilisant le jeu de rôle, le mannequin, ou les outils de réalité augmentée pour l'apprentissage de la chirurgie ou de la médecine interventionnelle [4, 5]. Nul doute également qu'ils auront eu l'occasion de parler des contraintes de ces exercices, principalement leur disponibilité réduite, et surtout leurs coûts ! La simulation physique (celle qui n'est pas dématérialisée, dépendant essentiellement de ressources humaines précieuses, peu nombreuses, et chères) connaît des limites qui peuvent être astucieusement résolues par la simulation virtuelle informatique, exercée sur plateforme « en cloud », mais aussi en « stand alone » sur tous les supports disponibles aujourd'hui, sujets eux-mêmes à toujours plus d'innovation (vision stéréoscopique, retour de forces, etc).

La simulation virtuelle

Quatre-vingt quinze pourcents des adolescents âgés de 12 à 17 ans et plus de 50 % des adultes américains jouent ou ont joué sur ordinateur, portable ou console de jeux en 2010, représentant 155 millions d'Américains. On considère à 500 millions le nombre de « hardcore gamers » (joueurs passant plus de 1H par jour sur des jeux vidéos) dans le monde. La moyenne d'âge de ces joueurs est de 35 ans, ils sont pour moitié hommes ou femmes [6] ! Le jeu vidéo n'est pas l'apanage du jeune adolescent boutonneux ! Si de nombreuses recherches ont établi que les jeux vidéo violents

pouvaient augmenter les pensées ou les comportements agressifs et diminuer l'empathie [7], elles ont aussi démontré tout le potentiel d'autres jeux moins violents. En effet, capacité d'attention, apprentissage et maîtrise de nouvelles connaissances et compétences en mode accéléré et maintenu, capacité à faire plusieurs choses en même temps, résolution spatiale améliorée, temps de réaction diminué, tels sont quelques uns des points à mettre à l'actif du jeu vidéo [8-12].

Dans le domaine de l'éducation, les jeux sérieux ont été définis comme des « applications utilisant les caractéristiques des jeux vidéos et informatiques pour créer une expérience engageante et immersive, dans le but de répondre à des objectifs d'apprentissage spécifiques, et de fournir des résultats transposables sur le terrain » [13]. Ainsi, comme la simulation médicale sur mannequin ou réalité virtuelle, ils doivent faire la preuve de leur capacité à améliorer les connaissances, compétences et savoir vivre des professionnels, en formation initiale et continue, de manière au moins aussi claire que la formation actuelle ou la formation en simulation physique, voire mieux et moins cher, et ce plus aisément déployable. Plus encore, on leur demande de faire la preuve d'une amélioration significative de la qualité des soins. Et c'est là que le numérique exprime toute sa puissance par ce que les anglo-saxons appellent « scalability, sustainability, et cost-effectiveness », traduits en évolutivité, caractère soutenable du développement, et cout-efficacité.

Pendant des milliers d'années, le contenu d'apprentissage a constitué la ressource limitante : Il a été contenu dans les livres rares et précieux, copiés un à la fois. L'invention de l'imprimerie par Gutenberg vers 1450 a représenté une étape importante dans la diffusion de contenus d'apprentissage, mais pas autant que l'avènement du World Wide Web et de ses moteurs de recherche tels que Google (1998), qui l'ont rendu accessible à quasiment tous. Des lors, c'est plus le vecteur d'apprentissage qui devient l'objet de recherche et de travail, avec plusieurs questions autour de peut-on apprendre sérieusement en jouant, comment construire ces outils et comment en valider la valeur éducative, et sur quels modèles économiques en assurer le développement et la mise à disposition au plus grand nombre ?

Pour répondre à la question de savoir si un jeu peut être sérieux et avoir une vertu pédagogique, il faut revenir à la définition d'un jeu. Selon le dictionnaire, un jeu est « une forme d'activité concurrentielle ou un sport joué selon des règles, amenant à un résultat ou un classement », ce qui implique un jugement de la performance du joueur. Lorsque des élèves sont invités dans une salle de classe à résoudre un exercice de mathématiques sur un bout de papier, il s'agit ni plus ni moins qu'un jeu excessivement sérieux, voire ennuyeux. En effet, on y retrouve tous les ingrédients : un but, certaines règles, et une concurrence entre étudiants. Cependant, l'étudiant « normal » en train de résoudre un exercice mathématique n'a pas l'air de jouer ou de s'amuser. Il est en train de travailler. Le jeu consiste à « s'engager dans une activité de loisirs et de plaisir, plutôt que dans un but sérieux ou pratique ». Jouer à des jeux signifie donc que nous choisissons de participer à une activité avec des règles et une concurrence, avec un objectif qui n'est ni sérieux ni pratique. Il y a donc un paradoxe à dire « jouer à un jeu sérieux ». Travailler au travers un jeu sérieux serait

probablement plus approprié. Les anglo-saxons se posent moins de questions à ce sujet, et le concept de Serious Games à l'Université pose moins de problèmes métaphysiques aux Professeurs, Doyens et Présidents ...

L'objectif des éducateurs utilisant des Serious Games est de trouver un compromis entre l'aspect « sérieux » du jeu et le plaisir qu'il pourrait fournir. Alvarez et *al.* confirment cette nécessité d'un compromis [14]. Les jeux sérieux ont à la fois un scénario utilitaire et un scénario de divertissement. Parce que les jeux sérieux peuvent être utilisés dans plusieurs contextes différents, un Serious Game dans le domaine de l'éducation devrait plutôt être appelé « jeu éducatif ». Gardons alors la définition de Freitas : « applications utilisant les caractéristiques de jeux vidéo et informatiques pour créer des expériences d'apprentissage attrayantes et immersives pour répondre à des objectifs d'apprentissage spécifiques, fournir des résultats, et permettre de vivre des expériences formatrices ».

Simulation virtuelle en pratique

Les Serious Games sont donc des applications informatiques, dont l'intention initiale est de combiner, avec cohérence, à la fois des aspects sérieux (SERIOUS) tels, de manière non exhaustive et non exclusive, l'enseignement, l'apprentissage, la communication, ou encore l'information, avec les ressorts ludiques issus du jeu vidéo (GAME) dédiés à l'éducation, la formation, et l'évaluation d'apprenants [15]. Il existe désormais de très nombreux SG dans le domaine médical, plusieurs centaines actuellement à notre connaissance, la majorité à destination des patients (éducation thérapeutique), beaucoup moins à destination des professionnels de santé. Nous renvoyons pour plus de détails à cette revue générale [16]. Notre laboratoire a désormais l'expérience de huit SG, deux dédiés au grand public pour la formation aux gestes qui sauvent (www.stayingalive.fr) et la sensibilisation à l'accouchement (www.borntobealive.fr), et six dans les aires cardiovasculaires, traumatologie, et périnatalogie, dédiés aux professionnels de soins. Ils seront exposés pendant la séance orale.

Brièvement, ces SG sont construits avec une méthodologie identique à celle utilisée pour créer un exercice de simulation classique. Des experts se réunissent pour adresser une problématique spécifique, avec des objectifs pédagogiques adaptés à une cible, en formation initiale ou continue, pour un professionnel de santé médical ou para-médical, seul ou en équipe, qui va pouvoir réaliser une prise en charge dans un environnement virtuel reconstituant un cadre professionnel habituel, où il retrouve les outils normalement à sa disposition. Seul ou en équipe (soit en activant des actions d'autres professionnels, soit demain en jouant à plusieurs), il effectue une prise en charge dans un ordre et un temps donné, qui sont bien sûr enregistrés par le logiciel. Le joueur (ou mieux l'apprenant) interagit avec des avatars de patients et des objets, le tout avec des modules ou « briques » qui permettent d'engager une conversation (un interrogatoire par exemple), de réaliser des gestes médicaux (pour certains reproduits en 3D grâce à des techniques de « motion capture » comme

mettre une voie veineuse, faire un ECG ou une révision utérine), d'administrer des médicaments, de prescrire des examens complémentaires, de consulter des documents multimédias (images, vidéos) comme une coronarographie ou une IRM, de voir des réponses physiologiques ou non à des actions (moteur physiologique), et même de faire une analyse médico-économique. L'ensemble de ces actions sont conduites jusqu'à la fin de l'expérience, et sont comparées à une grille de correction qui correspond le plus souvent à des recommandations d'experts internationaux ou français, les mêmes le plus souvent qui sont les responsables pédagogiques des jeux créés. Ceci amène à une note, et à une correction personnalisée (équivalente au débriefing des simulations sur mannequin en présentiel), mais dématérialisée, qui permettent à l'apprenant de refaire la même expérience ou une autre proche du premier cas, mais avec une marge de progression enregistrée sur un LMS (Learning Managing System). En effet, ces SG peuvent être opérés sur des plateformes numériques « en cloud », qui permettent de suivre l'apprenant, et de le connecter à des programmes complémentaires de type MOOC ou E-learning, et de visualiser sa courbe d'apprentissage, tant en terme de connaissance que de compétence technique.

Pour réaliser ces SG, il faut donc réunir des médecins experts, idéalement les meilleurs de la problématique adressée, surtout si on pense à exporter le logiciel après traduction et customisation pour s'adapter aux pratiques des pays étrangers. Il convient également de mettre en place une expertise pédagogique (celle de l'université et d'ingénieurs en pédagogie par exemple, qui savent (a) proposer de bonnes et fausses pistes dans les jeux (gameplay ou meduplayTM) [17], (b) trouver un compromis entre jeu trop facile ou trop difficile basé sur une bonne définition de la cible pour éviter le risque d'abandon en cours de jeu et générer ainsi l'addiction potentielle (on veut à tout prix avoir le meilleur score), (c) créer éventuellement plusieurs niveaux d'entrée dans le jeu, et (d) activer les éléments de motivation intrinsèque et extrinsèque pour obtenir la participation la plus importante possible [18]. Ces éléments sont pour le premier le plaisir d'apprendre, d'acquérir de nouvelles compétences, d'être meilleur de jour en jour, voire meilleur que son collègue, pour le second le caractère obligatoire et accréditant du SG. Il convient enfin de réunir des expertises dans la création de jeux vidéos, à savoir des infographistes 2D et 3D, des codeurs informatiques, et des compétences pour articuler les différentes briques du SG.

Notre retour sur les 8 premiers jeux créés dans notre laboratoire, avec la collaboration du groupe industriel Dassault Systèmes, et la startup travaillant sous convention avec notre groupe, sont assez spectaculaires. Concernant les jeux à destination du grand public, nous avons, via les réseaux sociaux (Facebook) et après traduction dans différentes langues étrangères et soutien des experts locaux su sujet, bénéficié d'une audience très importante (plus de 5 millions de clics par exemple sur le site <http://www.stayingalive.fr>, et plus de 30 000 personnes ayant effectué les premiers gestes de réanimation sur l'avatar dans quasiment tous les pays du monde). La possibilité de publier son score (temps nécessaire au joueur pour réanimer un arrêt cardiaque en pratiquant appel, massage et défibrillation sur sa page Facebook)

permettait de provoquer un engagement citoyen, accentué par l'utilisation d'un gameplay de type « guitar hero » réalisée sur la musique homonyme des Bee Gees (Figure 1) [19]. Nous sommes en cours d'évaluation de l'intérêt de ce SG pour la sensibilisation, la formation et l'évaluation des connaissances des jeunes collégiens français de manière annuelle, dans la formation à la journée d'appel citoyen, et dans les entreprises ou les lieux publics (gares et aéroports).

Concernant les SG pour les professionnels, il convient de dire qu'ils ont été financés quasi-exclusivement par les industriels de la pharmacie, dont des groupes français, ainsi que par le Service de Santé des Armées Françaises pour un jeu dédié à la prise en charge des blessés de guerre. L'un des plus spectaculaires a été consacré à l'hémorragie du post-partum, première cause de mort et de complications de l'accouchement, en France comme dans le Monde, avec le soutien du LFB. Brièvement, l'apprenant se retrouve en situation de prise en charge d'une patiente qui se sent faible 15 minutes après l'accouchement (Figure 2). Utilisé en enseignement dirigé (avec un instructeur et un seul ordinateur en faisant participer une quinzaine d'apprenants, ou seul sur Internet sur une plateforme sécurisée), les apprenants effectuent dans le bon ordre une suite logique d'actions impliquant une sage-femme, un obstétricien, une infirmière, et l'anesthésiste réanimateur. Les retours en terme de satisfaction des utilisateurs sont excellents, et sont en cours des études visant à mettre en évidence la valeur pédagogique et le rapport coût-efficacité de ces jeux. Présentés en abstract à la SFAR (Société Française d'Anesthésie Réanimation), nous avons pu établir que tant sur le plan des vertus pédagogiques (pour augmenter le niveau de connaissance et de compétence technique) que sur le plan des capacités à pouvoir évaluer correctement un apprenant (lui donner une note en pratique), les SG font aussi bien que les expériences sur mannequins, tout en coûtant beaucoup moins cher, en terme de temps de formateur que d'argent [20, 21]. En effet, après un investissement initial important dédié à la création et la mise en place/déploiement du SG, le coût par personne formée ne fait que décroître, à la différence de l'enseignement sur mannequin qui requiert toujours des formateurs et donc des coûts additionnels à chaque nouvelle séance.

L'avenir

Les Serious Games médicaux vont poursuivre leur évolution technique et pédagogique de manière accélérée dans les prochaines années [22]. Abordons d'emblée les SG pour les professionnels de santé. Couplés avec l'enseignement à distance, mais/et en complément de la simulation sur plateforme, ils deviendront en effet un outil incontournable pour la formation et l'évaluation. Les principales évolutions à attendre sur le plan technique sont d'abord la capacité à les produire de plus en plus vite et de moins en moins chers. La reconnaissance vocale et de nouvelles interfaces de jeu verront le jour, de même que la vision stéréoscopique (en relief), tandis que les interactions dans le jeu seront de plus en plus naturelles. Sur le plan pédagogique, la customisation deviendra courante, ce qui signifie que ces SG, attendus qu'ils adres-

stayingalive Home Learn more Staying Alive 3D Join the community United Kingdom

New! Staying Alive 3D iPad is now available. Download it for free on the iTunes App Store and learn how to save a life from your mobile device.

2012

Available for iPad
All for free

www.stayingalive.fr

stayingalive

4 minutes to save a life in 3D
Live a unique 3D Experience and learn, through an online 3D simulation, how to save a virtual person suffering from a cardiac arrest.

Level: Beginner
Environment: Office
Staying Alive 3D | Level 1

Level: Advanced
Environment: Soccer field
Staying Alive 3D | Level 2

Icones représentant les grandes étapes pour la mémorisation

Interactivité 3D temps Réel pour une simulation conforme à la réalité

Témoin de succès pour la mesure du comportement

« Gamification » pour mieux apprendre



FIG. 1. — L'exemple du jeu StayingAlive pour le Grand Public (Version Anglaise).

Sur le site www.stayingalive.fr, le grand public peut trouver de l'information sur les gestes qui sauvent en cas de mort subite, tandis que 2 scènes interactives sont mises à sa disposition (mort subite dans un bureau ou au stade), où le joueur doit répéter la bonne séquence de gestes de premier secours de base (appeler le 15, masser le cœur, utiliser un défibrillateur). La diffusion de cette expérience est assurée par un cercle vertueux sur un réseau social international qui permet d'envoyer son score à ses contacts et de déclencher un élément nouveau de motivation et d'engagement.

seront des pathologies faisant consensus sur les différentes modalités de diagnostic et de thérapeutique, pourront être facilement adaptés à différentes conditions de pratique médicale, pour différents pays et différentes langues. Ces SG pourront être utilisés pour réaliser des évaluations de pratique professionnelle et mesurer leurs changements au cours du temps, mais aussi des mesures médico-économiques, de la recherche au travers de communautés et réseaux professionnels, qui pourront par exemple soigner des patients virtuels sur ces environnements avant de soigner les vrais cas, dans le cas de pathologies plus chroniques pouvant poser des problèmes aux thérapeutes. Des « big data » seront générées issus de ces solutions et seront exploitées. Enfin, et à l'instar de ce qui a été fait dans d'autres secteurs professionnels [23], les preuves de leur efficacité pédagogique et coût/efficacité seront apportées par des travaux de recherche visant à mettre en évidence, dans des études randomisées

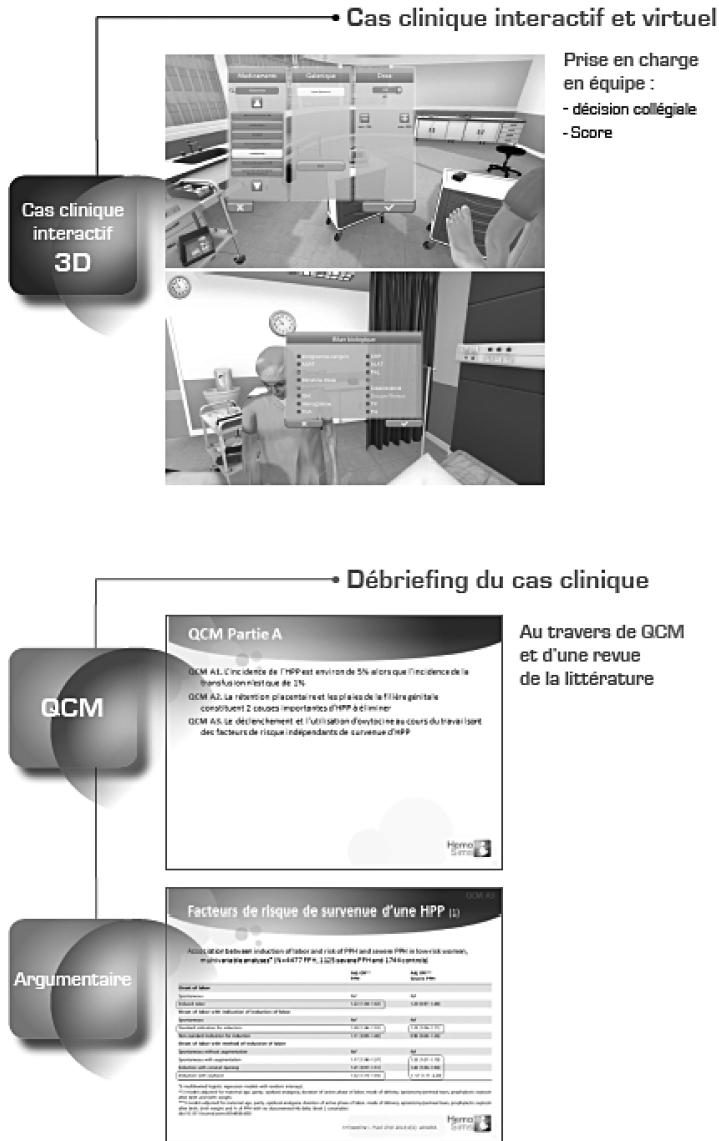


FIG. 2. — L'exemple du jeu Hemosims HPP sur l'hémorragie du post-partum pour les professionnels. Dans l'expérience Hemosims HPP, les professionnels de santé sont amenés à gérer le cas d'une patiente qui présente un malaise en post-partum (quelques minutes après l'accouchement). Les actions et leur ordre de réalisation sont enregistrés, et donnent lieu à une note, et un débriefing personnalisé, ainsi qu'à un accès à un programme d'E-Learning et les avis des experts sur la prise en charge de l'HPP, en accord avec les recommandations internationales.

ou avant/après, (a) l'amélioration de la formation avec possibilité d'utilisation pour évaluation individuelle ou collective donnant lieu à accréditation [24], puis (b) l'amélioration de la qualité des soins, et « last but not least » une diminution de leurs coûts.

Concernant les SG pour le grand public, témoin ou patient, ils feront leur preuve de service médical rendu et de coût/efficacité en ralentissant l'évolution de certaines maladies et en changeant certains comportements (asthme, diabète, maladies neuro-dégénératives, alcoolisme, toxicomanie, IST, par exemple) par l'obtention d'une sensibilisation, ou meilleure observance à un traitement, ou bien encore activation de voies neuro-sensorielles spécifiques [25]. Ici, c'est le modèle économique de ces jeux et de leur renouvellement (mise à jour en terme technique et de contenu) qui devra être mieux précisé.

Enfin, l'ensemble de ces jeux seront produits par un écosystème, fait de nouveaux métiers travaillant dans le cadre de la E-santé, réunissant des médecins, des informaticiens, et des spécialistes de la pédagogie, créant ainsi de nouveaux métiers, et la France est bien placée dans ce domaine pour être, pour une fois, dans ce secteur un leader, à la différence de ce qu'elle a pu être jadis pour la simulation au sens large, notamment la simulation sur mannequins.

CONCLUSION

Les Serious Games médicaux sont un moyen attractif et pertinent pour accroître la sensibilisation et la formation des utilisateurs professionnels de santé ou patients en utilisant le mélange de contenus sérieux et d'éléments de motivation intrinsèque (participer à une activité ludique, engageante, avec parfois même des éléments de compétition) et de motivation extrinsèque (c'est comme cela qu'on va évaluer et sanctionner une formation, valider une compétence, et certifier ou re-certifier un professionnel de santé). Nous ne sommes qu'au début de la création, du déploiement, et de l'utilisation de ces outils. L'avenir est devant nous, et le savoir-faire français dans ce domaine, regroupé en écosystèmes très compétitifs, associé à une vision innovante de l'enseignement de la médecine en France, laisse présager de très importants développements et succès.

RÉFÉRENCES

- [1] Rowe M, Frantz J, Bozalek V. The role of blended learning in the clinical education of healthcare students: a systematic review. *Med Teach*. 2012; 34(4):e216-21.
- [2] Ruiz JG, Mintzer MJ, Issenberg SB. Learning objects in medical education. *Med Teach*. 2006 Nov;28(7):599-605.
- [3] Prensky, M. Digital natives, digital immigrants part 1. *Horiz*. 9, 1-6 (2001).
- [4] Boet S, Jaffrelot M, Naik VN, Brien S, Granry JC. Simulation in healthcare in North America: update and evolution after two decades. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014 May;33(5):353-7.

- [5] Cook DA, Hatala R, Brydges R, Zendejas B, Szostek JH, Wang AT, Erwin PJ, Hamstra SJ. Technology-enhanced simulation for health professions education: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Sep 7;306(9):978-88.
- [6] Lenhart A, Jones S, Ranki Macgill A. Adults and Video games. [En ligne] Disponible sur : http://www.pewinternet.org/files/old-media//Files/Reports/2008/PIP_Adult_gaming_memo.pdf (consulté le 20 octobre 2015)
- [7] Anderson C, et al. Violent video game effects on aggression, empathy, and prosocial behavior in eastern and western countries: a meta-analytic review. *Psychol. Bull.* 136, 151-173 (2010).
- [8] Dorval M, Pépin M. Effect of playing a video game on a measure of spatial visualization. *Percept. Mot. Skills*. 1986;62:159-162.
- [9] Green C, Bavelier D. Action video game modifies visual selective attention. *Nature*. 2003;423:534-537.
- [10] Dye M, Green C, Bavelier D. Increasing Speed of Processing With Action Video Games. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 18,321-326(2009).
- [11] Dye M, Green C, Bavelier D. The development of attention skills in action video game players. *Neuropsychologia*. 2009;1780-1789.
- [12] Anguera J et al. Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*. 2013;501:97-101.
- [13] De Freitas S. Learning in immersive worlds. *Lond. Jt. Inf. Syst. Comm.* ; 2006.
- [14] Alvarez J, Djaouti D. Une taxinomie des serious games dédiés au secteur de la santé. *Revue Lelectricite Lelectronique*. 2008;91.
- [15] Ritterfeld U, Weber R. Video games for entertainment and education. *Play. Video Games Motiv. Responses Consequences Mahwah NJ Lawrence Erlbaum Assoc.* 2006:399-413.
- [16] Graafland M, Schraagen JM, Schijven MP. Systematic review of serious games for medical education and surgical skills training. *Br. J. Surg.* 2012;99:1322-1330.
- [17] Prensky, M. The motivation of gameplay: The real twenty-first century learning revolution. *Horiz.* 2002;10:5-11.
- [18] Deci E, Koestner R, Ryan R. Extrinsic Rewards and Intrinsic Motivation in Education: Reconsidered Once Again. *Rev. Educ. Res.* 2001;1:1-27.
- [19] Staying Alive. [En ligne] Disponible sur : http://www.stayingalive.fr/index_us.html (consulté le 20 octobre 2015)
- [20] Galland A, Pasquier P, Tesniere A, Mignon A. Simulation sur mannequin ou simulation informatique (serious game) ? L'exemple de l'Hémorragie du Post-Partum (Hemosims). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33:R306.
- [21] Amine M, Varenne O, Tesniere A, Mignon A. Simulation sur mannequin ou simulation informatique (Serious Game) ? L'exemple du Syndrome Coronarien Aigu (SCA Life). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;R304.
- [22] Lameris, P. Essential Features of Serious Games Design in Higher Education. *Learning*. 2015; 4:05.
- [23] Freeman, S. et al. Active learning increases student performance in science, engineering, and mathematics. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2014;111:8410-8415.
- [24] Primack A, et al. Role of video games in improving health-related outcomes: a systematic review. *Am. J. Prev. Med.* 2012;42:630-638.
- [25] Girard C, Ecalle J, Magnan A. Serious games as new educational tools: how effective are they? A meta-analysis of recent studies. *J. Comput. Assist. Learn.* 2013;29:207-219.

COMMUNICATION

Les simulations de consultation et la question des acteurs — patients simulés ou standardisés

MOTS-CLÉS : FORMATION PAR SIMULATION. FORMATION PROFESSIONNELLE EN SANTÉ PUBLIQUE

Medical consultation simulations and the question of the actors — simulated or standardized patients

KEY-WORDS: SIMULATION TRAINING. EDUCATION, PUBLIC HEALTH PROFESSIONAL

Soisik VERBORG *, Ingrid CARTIER **, Jérôme BERTON ***, Jean-Claude GRANRY ***

RÉSUMÉ

Les patients simulés ou standardisés prennent une place de plus en plus importante au cours des formations des professionnels de santé par la simulation. Il s'agit souvent d'acteurs, amateurs ou professionnels, et parfois de « vrais » patients appelés patients experts. La formation de ces acteurs et leur préparation à la réalisation des séances de simulation doivent être rigoureuses. Sauf exception, l'improvisation n'est pas de mise. Les acteurs ont des droits (image, soutien psychologique, rémunération....) mais aussi des devoirs (formation, engagement, évaluation....). Leur participation aux débriefings peut être particulièrement utile aux apprenants, sous contrôle du ou des formateurs. Le réalisme qu'ils apportent au cours des formations par simulation représente un outil pédagogique indiscutable.

SUMMARY

The simulated or standardized patients play an increasingly role in the training of health professionals by simulation. Either professional or amateurs performers, and sometimes

* Cellule Qualité et Réseau Aquarel Santé, CHU Angers

** Centre de Coordination en Cancérologie, CHU Angers

*** GIS APLHUSS (Groupement d'Intérêt Scientifique Angers Plateforme Hospitalo-Universitaire de Simulation en Santé), CHU et Université Angers

Tirés à part : Soisik VERBORG, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49100 Angers, 02.41.35.45.68, cellule-qualité@chu-angers.fr

Article reçu et accepté le 1^{er} octobre 2015

“ real ” patients, called expert patients, are acting. Actor training and preparation to achieve the simulation sessions should be rigorous. With a few exceptions, improvisation is not appropriate. The actors have rights (image, psychological support, compensation) but also duties (training, commitment, evaluation). Their participation in debriefings can be particularly useful for learners, under the control of trainers. The realism they contribute to the training simulation is an indisputable teaching tool.

INTRODUCTION

Un des enjeux de la simulation en santé est d'améliorer les relations soignants-soignés, la communication des professionnels de santé entre eux et leur gestion de situations émotionnellement délicates.

En effet, les patients réclament des médecins plus « humains » et qui communiquent mieux. Selon Millette et *al.* [1], les cliniciens expérimentés et les chercheurs des domaines de l'éducation médicale et de la communication soulignent le rôle central et obligatoire de la communication médecin-patient au cours de la démarche clinique pour assurer le succès des stratégies de diagnostic et de traitement.

À ce titre, la mise en place de formations par la simulation avec des acteurs jouant des patients simulés est un outil pédagogique unique et original pour s'entraîner à communiquer, notamment lorsqu'il existe un enjeu important tel que l'annonce d'une mauvaise nouvelle ou d'une information complexe [2].

Ces formations par la simulation avec patient simulé permettent de renforcer les compétences non techniques de communication, de compréhension du patient et de ses mécanismes de défense, d'écoute, d'empathie, qui ne peuvent être abordées avec l'utilisation d'un mannequin.

Néanmoins, il est important d'encadrer la pratique et l'utilisation du patient simulé afin de s'assurer que les compétences sont bien transmises et acquises par les apprenants sans risques psychologiques ou contre apprentissages.

LE PATIENT SIMULÉ, DÉFINITION, PÉRIMÈTRE

C'est en 1964 que Howard Barrows introduit des personnes bien portantes dans ses formations pour simuler les symptômes neurologiques et les signes cliniques d'un vrai patient [3]. Depuis, l'entraînement pour la prise en charge des patients et la communication s'est considérablement développé dans les études médicales, infirmières, mais également dans d'autres domaines comme la pharmacie, l'odontologie etc. L'avantage principal de ces formations utilisant des patients simulés tient au fait que l'apprenant peut se mettre en situation dans un environnement contrôlé, proche du réel, au sein duquel il peut faire des erreurs sans que cela soit dommageable pour le patient [4].

Le patient simulé est « une personne bien portante qui a été spécialement formée pour simuler l'histoire d'un vrai patient et pour reproduire systématiquement les

signes cliniques, la personnalité, le langage corporel et les réactions émotionnelles qui auront été préalablement définis dans un scénario » [4]. Il peut être un acteur, amateur ou professionnel, qui joue un rôle préparé à l'avance. Son rôle est de communiquer des informations avec le médecin ou le soignant, pour décrire une symptomatologie clinique ou recevoir une information médicale. Les termes de patient simulé et patient standardisé sont parfois confondus. Le terme de patient standardisé devrait être réservé aux acteurs qui doivent jouer un rôle parfaitement similaire au cours de plusieurs séances — pour l'évaluation des étudiants par exemple dans un souci d'équité. Parfois, le patient simulé est un vrai patient ou un ancien patient, utilisant sa propre histoire et ses symptômes physiques. On parle alors de patient instructeur ou patient expert.

Dans le cadre des simulations d'annonce, le patient simulé doit pouvoir, à partir d'un scénario pré-écrit, restituer toutes les dimensions impliquées dans la communication, à savoir les échanges verbaux et non verbaux, les ressentis/émotions et les vécus psychologiques que peut éprouver un vrai patient au cours d'une consultation [5].

Ces programmes d'entraînement, très étudiés dans le domaine de la cancérologie sur l'annonce de mauvaises nouvelles, ont depuis montré leur efficacité, tant sur l'amélioration des compétences [6, 7] que sur le sentiment d'efficacité personnelle [8] et la confiance en soi [9]. D'autres études ont également montré un transfert des compétences acquises sur d'autres situations cliniques. Il est ainsi désormais admis que le patient simulé représente une méthode fiable et valide pour la formation médicale et paramédicale. Elle présente, de plus, un intérêt dans l'évaluation de l'acquisition d'un certain nombre de compétences [4].

PLACE ET RÔLE DU PATIENT SIMULÉ

Un travail de préparation, fruit d'une réelle collaboration entre les formateurs et les acteurs, est nécessaire pour atteindre le réalisme et la qualité souhaités lors des formations par la simulation. La démarche se décline habituellement en plusieurs points : (1) définition des objectifs de la formation en fonction de l'expérience et des compétences de l'apprenant, qui doivent être clairement notifiés aux acteurs ; (2) écriture de l'histoire médicale du patient, la plus précise possible, avec les antécédents personnels et familiaux, le parcours médical du patient, la symptomatologie précise etc. ; (3) description des caractéristiques personnelles du patient et des proches (âge, profession, statut marital et familial etc.) ; (4) exposé de la personnalité du patient, des types de réaction attendues et des mécanismes de défense prévus au cours de la session de simulation. Au cours des formations à l'annonce, c'est cet aspect émotionnel qui est le plus important et le plus finement travaillé avec les acteurs. En effet, une annonce sera très différente à gérer pour le professionnel apprenant selon que le patient simulé sera dans l'écoute ou le déni, dans l'acceptation ou le refus. Une palette de réactions s'offre aux acteurs et aux formateurs en fonction des objectifs pédagogiques fixés. Ce sont en effet ces éléments qui vont permettre de transformer le jeu de l'acteur en outil pédagogique ; (5) Précision sur

les attentes que les formateurs ont vis-à-vis des patients simulés (être facilitateur pour l'apprenant en posant des questions ciblées, demander certaines informations utiles, faire définir les mots scientifiques utilisés).

Une réunion de préparation entre tous les intervenants d'une session de formation permet aux acteurs de préparer la séance dans les meilleures conditions. Ils reprennent pour chaque situation les éléments qui augmentent le réalisme de la situation. Ils donnent vie à leurs personnages en leur attribuant une histoire de vie, une complicité, des projets... Ce dernier « réglage » permet une meilleure appropriation des personnages.

Suite à la préparation de la séance, les patients simulés jouent le rôle imparti le jour de la formation. Il est important qu'il puisse « s'adapter » à l'apprenant (place cependant limitée à l'improvisation).

Chaque session de simulation se conclut par un débriefing, étape essentielle, permettant à l'apprenant de donner son ressenti sur la séance et d'exprimer ses émotions, d'échanger sur ses points forts et ses difficultés. Le patient simulé peut être convié à cette étape, afin de pouvoir donner son ressenti suite par exemple à l'annonce qui vient de lui être faite. Sa présence est un moyen pédagogique qui offre un feedback objectif sur l'interaction [9]. L'acteur doit pouvoir redonner sa perception en tant que patient (sur le versant émotionnel et sur les informations transmises) afin de permettre à l'apprenant une meilleure compréhension du vécu du patient et/ou du proche au cours d'une consultation [11]. Ce feedback doit rester constructif pour l'apprenant et ne doit pas être une analyse qualitative de l'entretien. Turan *et al.* [5] ont mis en évidence un effet significatif sur les niveaux motivationnels et un meilleur sentiment d'efficacité personnelle pour les apprenants qui ont eu un feedback de la part des patients simulés comparé à ceux qui avaient un débriefing uniquement avec les formateurs.

LA FORMATION DES ACTEURS

L'intérêt d'une telle formation est d'offrir un cadre pédagogique et un contenu standardisé à des acteurs provenant d'horizons variés, afin de professionnaliser l'offre de patients simulés. Cela permet d'élever le niveau qualitatif du jeu des acteurs et du feedback lors des débriefings, impactant la qualité globale des formations par la simulation des professionnels de santé.

Les objectifs de cette formation sont les suivants :

- Acquérir une bonne connaissance de la formation en simulation, afin de mieux en cerner l'intérêt, s'approprier le rôle attendu du patient simulé et respecter les règles du jeu.
- Enrichir ses connaissances sur les thèmes (pathologies) des diverses formations en simulation.

- Comprendre les mécanismes de défense des personnes en situations difficiles, afin d'être capable de les jouer en situations.
- Se découvrir en situation scénique pour confirmer sa confiance en soi.
- Se confronter « au jeu de la simulation » pour mieux l'adapter aux situations et gérer ses propres émotions.

Parfois guidés par un metteur en scène, des comédiens, une psychologue, les stagiaires apprennent à jouer le rôle de patient simulé.

La présentation théorique permet à chacun de bien comprendre la pédagogie par la simulation, son intérêt, ses enjeux et ses règles. La connaissance et la reconnaissance des mécanismes de défense sont abordées par une psychologue. Cet apport permet au futur patient simulé d'intégrer ces mécanismes psychologiques dans son jeu, mais aussi de décrypter ceux mis en place par les apprenants lors des séances de simulation.

Le metteur en scène peut intervenir également pour permettre à chacun de mobiliser ses compétences pour le jeu théâtral : maîtrise de son corps, capacité à occuper l'espace, à se présenter devant les autres (décryptage de l'attitude, du comportement, du non verbal...). Un travail peut être ensuite réalisé sur le sens et le poids des mots, la tonalité qu'ils prendront selon le débit de paroles, la fréquence, le ton, le volume, la forme etc... L'intérêt du travail avec des professionnels du milieu du théâtre pour la préparation des acteurs de patient simulé a déjà été souligné par d'autres auteurs [12].

Une simulation d'une séance de simulation est réalisée pour permettre la mise en pratique des apprentissages.

Afin de sécuriser les premières séances « des novices », un compagnonnage par des acteurs plus confirmés peut être assuré. Les premières séances sont jouées en binôme. Une évaluation permet de réajuster le jeu du patient simulé si nécessaire.

L'existence d'une formation impliquant des professionnels de champs très différents (médecin, psychologue, acteurs, metteur en scène) pose les bases d'une « professionnalisation » du patient simulé, apportant une meilleure sécurité pour les acteurs et pour les apprenants qui sont confrontés à des personnes capables d'adapter leur jeu en fonction des réactions de l'apprenant tout en répondant aux attentes des formateurs.

Une piste de réflexion complémentaire est l'intégration de patients experts au sein de cette formation de patients simulés, afin de bénéficier de leur expérience vécue.

DISCUSSION — LES LIMITES ET LES RISQUES : « ENCADREMENT » DU PATIENT SIMULÉ

La simulation et a fortiori le patient simulé apparaissent comme un nouvel « outil » pour apprendre à mieux communiquer auprès des patients.

Au travers de ses travaux, Millette et *al.* [1] identifie divers facteurs clés pour l'apprentissage d'une communication professionnelle efficace, dont les deux points suivants s'adaptent particulièrement à la formation par la simulation : la pratique répétée des habiletés de communication associée à une rétroaction (*feed-back*) spécifique immédiate ; des activités de connaissance de soi permettant de reconnaître ses propres valeurs et émotions intervenant dans la relation médecin-patient. À ce titre, la formation par la simulation s'appuyant sur les patients simulés permet de répondre à ces deux objectifs.

Cependant, réaliser des formations avec des patients simulés nécessite de prendre certaines précautions. En effet, il ne s'agit pas là de mannequins haute-fidélité, mais de personnes qui, même lorsqu'elles jouent un rôle, s'impliquent dans la relation à l'autre. Il est toujours possible, même si les séances sont bien préparées, que la consultation fictive mette en difficulté l'apprenant et de fait, les acteurs [13].

Le bien-être physique et psychique des acteurs est une priorité dans la mise en place de ces formations et dans leur préparation. Ainsi, des procédures peuvent être prévues. Tout d'abord, un débriefing émotionnel juste après chaque session est proposé aux acteurs, indépendamment du débriefing des apprenants. Nous avons pu observer que l'apport des patients simulés au cours du débriefing commun était alors plus construit et facilité, notamment lorsque la performance de l'apprenant n'était pas très bonne et que, pris dans les émotions, les patients simulés avaient des difficultés à trouver des points positifs. L'expérience des acteurs avait déjà été soulignée comme étant un facteur facilitant d'un feedback de qualité dans ces situations [14] mais elle nous semble devoir être complétée par ce processus de verbalisation des émotions en post-séance.

Afin d'encadrer la pratique des acteurs pour un maximum de sécurité, une charte définissant les droits et devoirs de ceux-ci a été réalisée au sein du CHU d'Angers. Dans cette charte, les acteurs de patients simulés s'engagent notamment à : (1) justifier d'une formation à jouer les patients simulés réalisée dans un organisme de formation ou d'en suivre une dans l'année en cours et/ou d'être acteur dans une troupe de théâtre impliquée dans la formation par la simulation ; (2) participer de façon systématique aux réunions préparatoires des formations auxquelles il participe ; (3) être présent sur l'ensemble de la session, débriefing compris ; (4) alerter les formateurs sur tout événement ou toute situation susceptible de remettre en cause la participation à une session (personnel ou lié au scénario) ; (5) participer au processus d'évaluation de la formation ; (6) participer aux réunions de bilan bisannuelles. Cette charte est complétée par une autorisation d'utilisation d'image, permettant l'enregistrement vidéo des séances et l'utilisation à des fins de recherche ou de publication des images extraites de ces films.

CONCLUSION

La formation par la simulation avec des patients simulés est un outil pédagogique efficace et innovant pour développer les compétences en communication des pro-

fessionnels de santé et les aider à mieux appréhender et gérer les émotions du patient et les leurs.

Néanmoins, la rencontre entre les patients simulés et les apprenants n'est pas indemne de risques et cette pratique nécessite d'être encadrée. Pour cette raison, il apparaît important de définir certaines règles de fonctionnement de ces formations (préparation des acteurs, place lors du débriefing, accompagnement psychologique...), et de développer des outils pour améliorer les compétences des acteurs de patients simulés (formation, standardisation du jeu, compagnonnage).

C'est la réunion de ces facteurs qui permet d'élever le niveau qualitatif de ces formations par la simulation des professionnels de santé.

RÉFÉRENCES

- [1] Millette B, Lussier M-T, Goudreau J. L'apprentissage de la communication par les médecins : aspects conceptuels et méthodologiques d'une mission académique prioritaire. *Pédagogie Médicale*. 2004;5:110-126.
- [2] Granry J-C, Moll M-C. Etat de l'art (national et international) en matière de pratiques de simulation dans le domaine de la santé. Rapport HAS, 2012 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
- [3] Barrows HS, Abrahamson S. The programmed patient: a technique for appraising student performance in clinical neurology. *J Med Educ*. 1964;39:802-5.
- [4] Boet S, Granry J-C, Savoldelli G. La simulation en santé. De la théorie à la pratique. Springer, 2013.
- [5] Turan S, Uner S, Elçin M. the impact of standardized patients' feedback on the students' motivational levels. *Procedia Social and Behavioral Sciences*. 2009;1:9-11.
- [6] Liénard A, Merckaert I, Libert Y, Bragard I, Delvaux N, Etienne AM et al. Is it possible to improve residents breaking bad news skills? A randomised study assessing the efficacy of a communication skills training program. *Br J Cancer*. 2010; 103:171-7.
- [7] Van Es J, Wieringa-de Waard M, Visser M. Differential growth in doctor-patient communications skills. *Med Educ*. 2013;47:691-700.
- [8] Kissane DW, Bylund CL, Banerjee SC, Bialer PA, Levin TT, Maloney EK et al. Communication skills training for oncology professionals. *J Clin Oncol*. 2012; 30(11):1242-7.
- [9] Cuenot S, Cochand P, Lanares J, Feihl F, Bonvin R, Guex P et al. L'apport du patient simulé dans l'apprentissage de la relation médecin-malade : résultats d'une évaluation préliminaire. *Pédagogie médicale*. 2005;6:216-224.
- [10] Erby LA, Roter DL, Biesecker BB. Examination of standardized patient performance: accuracy and consistency of six standardized patients over time. *Patient Educ Couns*. 2011;85:194-200.
- [11] Sharpnack P, Goliat L, Rogers K. Using standardized patients to teach leadership competencies. *Clinical Simulation in Nursing*. 2013;9:e95-e102.
- [12] Cowperthwait A, Saylor J, Schell K. Healthcare theatre : a unique simulation partnership. *Clinical Simulation in Nursing*. 2014;10:e41-e46.

- [13] Cartier-Chatron I, Urban T, Hureau J. Formation à l'annonce en oncologie par la simulation : Implications psychologiques et place du psychologue. *Psycho-Oncol* 2014;8:200-4.
- [14] Abe K, Roter D, Erby L, Ban N. A nationwide survey of standardizes patients : who the are, what they do, and how they experience their work. *Patient Educ Couns.* 2011;84:261-4.

DISCUSSION

M. Daniel BONTOUX

Des équipes universitaires de rhumatologie ont utilisé une formule de formation, venant des États-Unis et du Canada, et qu'on nomme « patient partner ». Elle consiste à recourir à de vrais malades, volontaires et formés ; la méthode serait très utile pour l'apprentissage de l'examen de malades douloureux chroniques. En avez-vous l'expérience et qu'en pensez-vous ?

Nous n'avons pas cette expérience dans notre Centre mais nous connaissons de telles pratiques au Canada et en Australie en particulier. Des patients atteints de maladies rhumatologiques sont sélectionnés et formés pour être par exemple examinés par des étudiants en médecine. Les résultats sont très satisfaisants. Dans une étude australienne parue en 2000 dans *The Journal of Rheumatology*, les résultats obtenus chez des étudiants concernant l'examen clinique de la main et du poignet arthrosiques sont similaires voire meilleurs lorsque la formation est faite par des « patient partners » versus des médecins non spécialistes.

M. Pierre BÉGUÉ

Que pensez-vous des difficultés à faire l'enseignement par simulation dans le domaine de la pédiatrie ? Comment obtenir l'acceptation éventuelle des parents ?

La question de l'enfant-adolescent patient standardisé est délicate. On peut distinguer deux situations ; la première est celle de la formation « au lit du malade » avec des examens réalisés alors qu'ils ne sont pas indispensables ou qu'ils ont déjà été faits. Dans ce cas, le consentement des parents ou des tuteurs et de l'enfant s'il est en âge de le donner sont nécessaires. Des difficultés d'ordre éthique peuvent survenir si l'enfant est craintif ou douloureux par exemple. La deuxième situation est celle de la formation distincte des soins dans un strict contexte d'enseignement. C'est le cas des patients standardisés pédiatriques qui participent à des évaluations ou des examens d'étudiants par exemple. Dans ces cas, le consentement éclairé est indispensable. Des règles strictes doivent être posées : retrait de l'enfant s'il est anxieux, fatigué en particulier. La question de la rémunération peut être une difficulté.

En règle générale, tout ceci peut fonctionner correctement si la relation enseignants-parents-enfants est bonne. Cette relation de confiance est indispensable et doit s'accompagner de règles éthiques précises.

CONCLUSION

Gilles CRÉPIN

Au terme de cette séance très instructive et passionnante, je voudrais vous livrer quelques brèves réflexions, en guise de conclusion.

Aujourd'hui, comme hier, l'acquisition des connaissances en médecine, avec ou sans technologie, fait appel aux mêmes fondamentaux :

- La transmission du savoir, qui a largement bénéficié des moyens modernes de communication, l'ordinateur pour les étudiants, internet pour les enseignants, autant de nouveautés qui ont bouleversé les relations professeurs/étudiants.
- La transmission du savoir-être, vis-à-vis des malades, des familles, de la maladie, parfois dominée par les aspects scientifiques des formations, mais d'autant plus nécessaire et précieuse. Les nouvelles générations d'étudiants sont quotidiennement confrontées au monde virtuel.
- La transmission du savoir-faire, parfaitement mise en valeur par les démonstrations de ce jour, et qui se réclame toujours des mêmes valeurs : l'exemple, la répétition, l'accompagnement.

Tout ceci porte un nom : le compagnonnage.

Qui parmi nous a oublié sa première ponction lombaire sous l'œil avisé d'un interne chevronné, ou pour nous chirurgien, le premier curage ganglionnaire aidé par un sénior ou un patron ?

Le compagnonnage a été de tous temps le *gold-standard* de l'apprentissage.

Malheureusement, de nos jours, il doit faire face à plusieurs écueils préoccupants :

- L'inflation du nombre d'étudiants : dans une promotion de 500 étudiants, organiser des séances d'enseignement dirigé par groupes de 5, pose problème.
- La disponibilité de plus en plus restreinte des enseignants PUPH, absorbés par des contraintes administratives toujours plus nombreuses (réunions, commissions, conseils, comités, rapport...) qui impactent dangereusement leurs missions régaliennes de soin et d'enseignement.

- Enfin l'implication insuffisante des autres acteurs médicaux au CHU, le CCA préoccupés de perfectionner leur formation de spécialiste, trop incomplète durant l'internat, mais aussi les PH qui représentent pourtant une mine d'expérience et de compétence transmissibles. Pour ces derniers, les autorités universitaires devraient songer à leur attribuer une valence universitaire ou pédagogique, qui légitimerait ainsi leur participation à l'enseignement des futurs médecins.

J'adresse enfin des remerciements chaleureux :

- À notre président d'avoir retenu ce sujet des innovations pédagogiques pour en faire une séance thématique ;
- À tous nos intervenants qui, venant des quatre coins de l'hexagone, nous ont brillamment fait part de leur expérience, qui à n'en pas douter se généralisera très vite dans toutes nos facultés ;
- À Michel Cosson, à qui l'on doit la conception et la parfaite maîtrise de cette séance ;
- À vous tous, pour votre fidèle attention.

Séance dédiée aux spondyloarthrites

INTRODUCTION

Daniel BONTOUX *

Depuis quelques années, et par consensus international, le terme de *spondyloarthrite* s'est imposé pour remplacer celui de spondylarthropathie. Ce n'est pas une révolution, mais c'est un ajustement de la terminologie qui a l'intérêt de substituer le suffixe *-ite*, indicateur d'inflammation, au suffixe *-pathie* plus général, tout en assurant, par le « o » central la distinction avec le terme *spondylarthrite*, qui reste réservé à la spondylarthrite ankylosante. En fait le nouveau vocable s'applique au même ensemble de maladies que désignait celui de spondylarthropathie : la spondylarthrite ankylosante elle-même, les arthrites réactionnelles, certaines formes de rhumatisme psoriasique, les arthrites des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et aussi des affections réduites ou peu s'en faut à leurs signes articulaires et qu'on nomme spondylarthropathies indifférenciées. Toutes ces affections sont bien distinctes cliniquement mais ont des points communs qui justifient leur regroupement : ressemblances immunogénétiques, association possible d'uvéites, et, quant à l'expression rhumatologique, fréquence de l'atteinte très caractéristique des articulations sacro-iliaques, mais aussi des arthrites périphériques, des enthésites et des dactylites.

En fait ce changement de dénomination est moins intéressant que la nouvelle classification qu'il accompagne. Cette classification, établie il y a quelques années par le groupe d'étude international ASAS distingue, en fonction de l'expression articulaire dominante, des formes périphériques, qui regroupent les maladies plurisystémiques dont il vient d'être question et les spondyloarthrites indifférenciées, et des formes axiales, qui se divisent elles-mêmes en spondyloarthrites axiales radiographiques — comportant une atteinte radiographique des sacro-iliaques : c'est la spondylarthrite ankylosante — et des spondyloarthrites axiales non radiographiques (c'est-à-dire avec sacroiliaques radiologiquement normales), lesquelles représentent un phénotype nouveau. En voici l'explication. Tant qu'on ne disposait que de la radiographie standard, on ne pouvait diagnostiquer avec certitude une spondylarthrite ankylosante qu'avec un minimum d'atteinte radiographique sacro-iliaque ; on savait qu'une telle atteinte pouvait faire défaut au début de la maladie,

* Membre de l'Académie nationale de médecine

mais tant qu'elle n'était pas constatée, le diagnostic restait incertain et la prudence thérapeutique de mise. L'usage de l'IRM permet à présent de reconnaître des lésions inflammatoires des sacroiliaques temporairement ou définitivement non visibles à la radio, et cette nouvelle forme de la maladie, qui élargit son domaine en lui intégrant des états jusque là inclassables, suscite un grand intérêt, et de nombreuses recherches, pour en préciser les contours, l'évolution et le pronostic, et savoir dans quelle mesure elle peut ou doit bénéficier des biothérapies, qui sont actuellement l'arme la plus puissante dont on dispose contre la spondylarthrite ankylosante, mais dont il faut user avec discernement vu son poids économique.

En conséquence de cette nouvelle classification, le groupe ASAS a par ailleurs proposé de nouveaux critères de classification, qui font l'objet d'un large consensus, qui sont déjà utilisés comme critères de diagnostic, mais qu'on ne commentera pas davantage ici car ils intéressent essentiellement le clinicien rhumatologue.

En fait il m'a semblé que d'autres avancées relatives à ces maladies sont plus de nature à retenir l'attention et l'intérêt de notre compagnie : le fruit des recherches qui éclairent la physiopathogénie de ces spondyloarthrites.

On sait de longue date que la spondylarthrite ankylosante a une forte agrégation familiale, et on sait depuis près de 50 ans, qu'elle est fortement liée au groupe d'histocompatibilité HLA B27. On sait aussi l'importance, sinon la nécessité, des facteurs d'environnement, que suggère la clinique (les arthrites réactionnelles) et que démontre le modèle animal du rat transgénique B27, lequel développe spontanément tous les signes de la spondylarthrite ankylosante et des autres spondyloarthrites sauf, toutefois, s'il est élevé dès la naissance dans un environnement parfaitement stérile.

Or les choses sont moins schématiques chez l'homme que chez le rat : une proportion notable de malades, notamment, n'appartient pas au groupe B27, c'est vrai dans la spondylarthrite ankylosante, et ce l'est encore plus dans les autres spondyloarthrites. Aussi la recherche en génétique n'a-t-elle jamais cessé, visant d'une part à identifier d'autres gènes de susceptibilité — et cette recherche, avec le séquençage à haut débit, s'est montrée fructueuse — et visant d'autre part à identifier, de ces gènes y compris celui du B27, les polymorphismes pathogènes et leurs conséquences fonctionnelles. Ces travaux font l'objet de la communication d'Henri Jean Garchon.

S'agissant des facteurs d'environnement, on sait la place éminente qu'ont dans ces maladies, comme dans les modèles animaux que j'évoquais à l'instant, l'intestin, ses lésions inflammatoires et les micro-organismes qu'il abrite. Il n'est pas étonnant que les moyens nouveaux d'exploration du microbiote intestinal, dont les applications dans des domaines divers de la pathologie sont nombreuses, offrent dans ces spondyloarthrites des pistes de recherche d'un particulier intérêt : thème de la communication de Maxime Bréban.

Parallèlement à ces recherches, d'autres ont exploré ce qui se passe en aval de ces facteurs génétiques et non génétiques, à savoir les voies cellulaires et intercellulaires qui, sous leur dépendance, provoquent l'inflammation des tissus cibles impliqués dans les spondyloarthrites, et tel est le sujet de l'exposé de Daniel Wendling.

COMMUNICATION

Implication de la voie Th17 dans la physiopathologie des spondyloarthrites

MOTS-CLÉS : SPONDYLARTHRITE. CELLULES TH17. INTERLEUKINE-17. INTERLEUKINE-23

Involvement of Th17 pathway in spondyloarthritis

KEY WORDS : SPONDYLARTHROSIS. TH17 CELLS. INTERLEUKIN-17. INTERLEUKIN 23

Daniel WENDLING *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La spondyloarthrite est un rhumatisme inflammatoire chronique faisant intervenir dans sa physiopathologie un rôle particulier aux agents infectieux, à certains facteurs génétiques et à l'intestin, l'ensemble aboutissant à une inflammation dans différents tissus cibles ostéo articulaires et extra rhumatologiques. La voie Th17 correspond à la polarisation des cellules CD4 naïves vers les Th17 (cellules produisant principalement de l'IL-17 et de l'IL-22) sous l'influence principale de l'IL-23, réalisant ainsi l'axe IL-23/Th17. Cette voie est activée à différents niveaux dans la spondyloarthrite : par le contact des micro organismes en particuliers digestifs (microbiote), par HLA-B27 (misfolding), et par l'inflammation intestinale. Des cellules exprimant le récepteur de l'IL-23 ont été mises en évidence dans l'enthèse de modèles animaux, et en migration depuis l'intestin vers le sang, la moelle osseuse et l'articulation chez l'homme. Cette implication dégage des perspectives de thérapie ciblée sur l'IL-23 ou l'IL-17 dans la spondyloarthrite.

SUMMARY

Spondyloarthritis is a chronic inflammatory disease, whose pathogeny involves microbial agents, genetic factors and the gut, leading to inflammation in several target tissues. The Th17 pathway corresponds to polarization of CD4 naïve cells towards Th17 cells (produ-

* Service de Rhumatologie, CHRU de Besançon, et EA 4266, Université de Franche-Comté, Boulevard Fleming, 25030 Besançon ; e-mail : dwendling@chu-besancon.fr

Tirés-à-part : Professeur Daniel WENDLING, même adresse.

Article reçu le 21 août 2015, accepté le 26 octobre 2015.

cing predominantly IL-17 and IL-22) under the influence of IL-23, completing the IL-23/Th17 axis. This pathway is activated and involved at several levels in spondyloarthritis : microbial contact (microbiota and dysbiosis), HLA-B27 (misfolding) and gut inflammation. IL-23 receptor expressing cells were found in entheses of animal model, and migrating from gut to blood, bone marrow and joint in humans. The involvement of this pathway allows insight into targeted therapies against IL-17 or IL-23 in spondyloarthritis.

Introduction : La spondyloarthrite et la voie Th17

Les spondyloarthrites représentent un groupe d'affections rhumatologiques inflammatoires caractérisées par une atteinte axiale (rachis et articulations sacro iliaques) fréquente et majoritaire, la possibilité d'atteinte des enthèses, avec des phénomènes d'ossification secondaire et la possibilité de manifestations extra articulaires associées (psoriasis, uvéite, entérocolopathie inflammatoire, ostéoporose). L'association fréquente (80 %) à la présence du groupe d'histocompatibilité HLA-B27 représente le lien immunogénétique caractéristique de cette maladie. On inclut sous le vocable spondyloarthrite différentes entités nosologiques classiques : spondylarthrite ankylosante (SA), arthrites réactionnelles, rhumatisme psoriasique, rhumatismes inflammatoires associés aux entérocolopathies, et spondyloarthrites indifférenciées. Il est actuellement proposé une classification plus phénotypique (spondyloarthrite axiale, radiographique ou non radiographique, spondyloarthrite périphérique, spondyloarthrite enthésitique, avec pour chaque forme, la possibilité de manifestations extra articulaires) [1]. Il s'agit d'une maladie fréquente, avec une prévalence estimée en France de 0,32 % en 2001 (étude EPIRHUM). Des critères de classification ont récemment été actualisés pour les formes axiales et périphériques. Il s'agit de maladies chroniques, débutant chez le sujet jeune, potentiellement à l'origine d'un retentissement socio-professionnel. La prise en charge associe des éléments non pharmacologiques et pharmacologiques ; pour ces derniers, il est fait appel aux anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en première ligne, aux traitements d'action lente conventionnels pour les formes périphériques, et aux biomédicaments anti TNF (bloquant le Tumor Necrosis Factor) en cas de réponse inadéquate à ces premières lignes thérapeutiques [2].

La voie Th17 correspond à la voie de différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs vers des cellules Th17 qui produisent principalement de l'interleukine 17 (IL-17). Cette polarisation est induite par l'action de diverses cytokines : IL-6, TGF- β et surtout IL-23. On parle ainsi d'axe IL-23/Th17, qui démontre une cohérence dans l'implication de nombre de maladies inflammatoires [3]. L'interleukine 23 est une cytokine dimérique, (formée de 2 sous unités : une sous-unité p40, commune avec l'IL-12, et une sous-unité p19, spécifique de l'IL-23) [4] produite principalement par les monocytes et les cellules dendritiques sous l'effet de la stimulation par les lipopolysaccharides et de l'activation des récepteurs de l'immunité innée (Toll like Récepteurs : TLR). Le lymphocyte Th17 qui exprime des récepteurs de surface pour le TGF- β et l'IL-23, produit différentes isoformes de l'IL-17 (IL-17A à F), de

l'IL-22, de l'IL-6, IL-23 et TGF- β (permettant ainsi un rôle d'amplification). L'IL-17 est une cytokine pro inflammatoire, impliquée dans le contrôle des pathogènes extra cellulaires, la destruction de la matrice, et qui développe une synergie avec le TNF- α et l'IL-1 [5]. Les cellules cibles sont diverses, expliquant ainsi les effets de cette cytokine (Tableau I), et sont activées par l'intermédiaire d'une famille de récepteurs. L'IL-22 est impliquée dans la prolifération des cellules épithéliales et dans l'induction de protéines anti microbiennes dans les kératinocytes. L'activation de cette voie utilise les systèmes de signalisation intra cellulaire STAT3 et ROR- γ t dans les cellules Th17 exprimant des récepteurs de l'IL-23.

TABLEAU 1. — Cibles cellulaires et effets principaux de l'IL-17, d'après (5)

Cellule cible	Production induite par IL-17	Effet biologique
Macrophage Cellule dendritique	IL-1, TNF, IL-6 CRP	inflammation
Cellule endothéliale	IL-6, MM Coagulation	Activation vasculaire
Fibroblaste	IL-6, chémokines Facteurs de croissance MMP	Destruction de la matrice extra-cellulaire
Ostéoblaste	RANK-L MMP	Érosion osseuse
Chondrocyte	MMP	Dégradation cartilage

CRP : protéine C-Réactive ; MMP : métalloprotéinases matricielles

Voie Th17 : données dans la spondyloarthrite

Diverses constatations suggèrent l'implication de cette voie immunologique au cours de cette maladie inflammatoire. Ainsi, il a été mis en évidence des taux d'IL-17 circulante plus élevés chez les patients comparativement à des sujets sains dans certaines études [6-8]. Un travail avait trouvé des taux sériques d'IL-17 et d'IL-23 significativement plus élevés chez 62 patients atteints de spondyloarthrite comparativement à des sujets sains, avec une corrélation entre les taux d'IL-17 et l'existence d'une atteinte inflammatoire de l'enthèse et d'une atteinte périphérique [9]. Des taux d'IL-23 (p40) plus élevés dans le liquide synovial par rapport au sérum de patients atteints de spondyloarthrite avec atteinte périphérique [10], suggèrent une production locale articulaire. Une augmentation du nombre de cellules circulantes TCD4+ produisant de l'IL-17 a été observée au cours de la spondyloarthrite par différents auteurs [8], et ceci a été confirmé dans des formes récentes de la maladie [11].

Dans les tissus, le prélèvement per opératoire de structures zygapophysaires de patients atteints de spondylarthrite ankylosante a permis de mettre en évidence une fréquence plus élevée de cellules mononuclées exprimant IL-17 [12] et de cellules IL-23 P19+ [13] dans la moelle osseuse par rapport à des prélèvements provenant de sujets arthrosiques. Dans la muqueuse intestinale, il a été mis en évidence une augmentation d'expression d'IL-23 (p19), mais pas d'IL-17A, comparativement à

des sujets témoins, en rapport avec une inflammation intestinale infra clinique [14]. D'un point de vue génétique, des polymorphismes nucléotidiques du gène du récepteur de l'IL-23 sont associés à la spondyloarthrite (et également aux entérocolopathies et au rhumatisme psoriasique). Ainsi la mutation Arg381Gln empêche l'activation du récepteur de l'IL-23, avec un effet protecteur vis-à-vis de la maladie [15], avec moindre expression des gènes Th17 et Th1 [8].

Physiopathologie de la spondyloarthrite et voie Th17

L'implication de la voie IL-23/Th17 est suggérée dans les différents grands axes de la physiopathogénie de la spondyloarthrite, faisant intervenir des facteurs d'environnement, des facteurs génétiques et des modifications immunologiques.

III.1. Micro organismes

Le rôle des agents infectieux dans le déclenchement et l'évolution de la spondyloarthrite est connu de longue date. Les micro organismes [16], par l'intermédiaire des PAMPS (Pathogen-associated molecular patterns, qui comprennent les lipopolysaccharides bactériens, la flagelline, le peptidoglycane, reconnus par les cellules par l'intermédiaire des TLR impliquant ainsi l'immunité innée), sont à l'origine d'une activation des monocytes et cellules dendritiques qui induit la production d'IL-23.

L'implication des micro organismes intestinaux et de leur environnement (microbiote) est également clairement montrée depuis les études portant sur les rats transgéniques. Dans un autre modèle animal (souris SKG), il a été récemment montré que l'injection d'un agent bactérien (Curdlan) aboutissait à une atteinte inflammatoire articulaire périphérique et axiale et une inflammation iléale, médiée et amplifiée par l'IL-23 [17].

L'étude du microbiote intestinal est un sujet actuel d'investigation dans la plupart des maladies inflammatoires chroniques. Les MICI (Crohn et rectocolite) reconnaissent des profils particuliers de microbiote (dysbiose), caractérisés par une moindre diversité bactérienne [18]. Ces modifications du microbiote conduisent à un déséquilibre entre bactéries pro et anti inflammatoires, pouvant favoriser une orientation vers la voie Th 17.

Il a été suggéré un lien entre HLA-B27 et altération du microbiote intestinal [19], la rupture de l'équilibre du microbiote intestinal favorise l'inflammation intestinale et l'augmentation de perméabilité épithéliale [20] et donc l'introduction non contrôlée de molécules antigéniques. Certaines espèces bactériennes pourraient jouer un rôle plus important. Cela semble être le cas pour les bactéries intestinales segmentées filamenteuses (SFB) qui induisent au niveau intestinal une réponse IgA et Th17 [21], et dans certains modèles animaux, la seule colonisation de l'intestin par SFB chez des animaux élevés en ambiance stérile se révélait suffisante pour développer l'atteinte articulaire inflammatoire [20]. L'analyse du microbiote dans la spondyloarthrite a livré ses premiers résultats, chez l'adulte dans des biopsies iléales [22] en

objectivant des modifications du profil du microbiote chez les malades par rapport aux sujets contrôles ; mais ces résultats portent sur de petits échantillons et d'autres travaux sont en cours.

HLA

Dans modèle animal de rat transgénique pour HLA-B27 [23] il a été mis en évidence une expansion des cellules Th17, induite par les cellules dendritiques, illustrant le lien entre génétique et activation de la voie Th17.

Le comportement de la molécule HLA-B27 elle-même pourrait représenter une autre source d'IL-23. En effet les molécules HLA-B27 se replient plus lentement dans le reticulum endoplasmique, à l'origine d'un encombrement local et d'un stress à l'origine de la production d'IL-23 [24] selon le mécanisme UPR (unfolded protein response), qui pourrait être amplifié par un défaut de fonctionnement d'aminopeptidases. Il faut signaler par ailleurs que des variants d'ERAP-1 (Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase-1) sont associés à la susceptibilité génétique de la SA.

Intestin

Les anomalies intestinales sont fréquentes au cours de la spondyloarthrite, sous forme d'inflammation histologique volontiers asymptomatique et corrélée à l'activité inflammatoire de la maladie rhumatologique [25]. Il s'agit d'un acteur important, à l'interface entre environnement et système immunitaire [25]. L'intestin est une source potentielle d'IL-23. Ciccia et *al.* ont montré le rôle majeur de l'intestin dans l'activation de la voie IL-23. Ils ont ainsi mis en évidence dans un premier temps une surexpression de l'IL-23 associée à l'inflammation intestinale infra clinique dans la spondylarthrite ankylosante (SA) [14], puis le rôle de l'autophagie dans la régulation de l'expression intestinale d'IL-23 en cas d'inflammation digestive dans la SA [26]. Ainsi, à partir de biopsies intestinales de patients (n=20) atteints de SA, HLA-B27 positive, et de sujets normaux (n=10) ils ont suggéré que le mauvais repliement ou misfolding de la molécule HLA-B27 pouvait survenir dans la muqueuse intestinale de patients atteints de spondyloarthrite, et s'accompagnait d'une intense activation du processus d'autophagie, plutôt que d'une réponse UPR (unfolded protein response). Cette activation de l'autophagie est associée à une surexpression d'IL-23 dans l'intestin des patients atteints de SA. Compte tenu du rôle de l'autophagie dans la défense anti microbienne (dans le cadre de l'immunité innée, l'autophagie éliminant les pathogènes intra cellulaires, ou dans l'immunité adaptative, la dégradation des protéines par autophagie générant des peptides ensuite présentés par les molécules HLA), ces résultats suggèrent un lien entre le microbiome intestinal et la surexpression d'IL-23 observée dans la SA. L'intestin peut donc être un site d'hyper production d'IL-23.

Cellules IL-23R+

Cette implication semble renforcée par la mise en évidence et la distribution d'une population lymphocytaire particulière, exprimant le récepteur de l'IL-23, dans un modèle animal de spondyloarthrite [27, 28]. Il s'agit d'un modèle murin d'arthrite induite par des anticorps spécifiques du collagène de type II (CAIA), qui développe des enthésites sévères et des synovites. Il a été objectivé, dans les enthèses, des cellules T ROR- γ tCD3+CD4-CD8- qui expriment des récepteurs à l'IL-23, à l'interface de l'enthèse, entre le tendon et l'os (enthèses axiales et périphériques). Après activation par l'IL-23, ces cellules produisent de l'IL-17A, et de l'IL-22, mais aussi de la BMP7 (Bone Morphogenic Protein) (impliquée dans les mécanismes d'ossification de l'enthèse), et aussi, du TNF, de l'IL-6, des chémokines, et des facteurs de transcription ostéoblastique (Runx2, osterix) impliqués dans la neo ostéogénèse et donc l'ossification des enthèses. L'IL-23 induit une enthésite dans ce modèle, même en cas de déplétion des cellules Th17. Un traitement par anticorps anti p19 IL-23 réduit l'expression clinique et l'inflammation histologique dans ce modèle. L'enthésite apparaît rapidement. Après exposition prolongée à l'IL-23, on observe des arthrites destructrices. Ces mêmes Lymphocytaires T IL-23R+ sont mis en évidence dans l'uvée et la crosse de l'aorte, autres tissus classiquement cibles de l'inflammation dans la spondyloarthrite.

Chez l'homme, des cellules lymphoïdes innées (ILC) exprimant le récepteur de l'IL-23, dérivées de l'intestin partagent des similarités avec les cellules T résidentes des enthèses mises en évidence par les travaux précédents chez l'animal [27, 28]. Ciccia [29] a étudié des biopsies iléales de 20 patients atteints de spondylarthrite ankylosante HLA-B27 positive, et de 15 sujets sains. Des prélèvements de sang périphérique et de liquide synovial ont été étudiés chez 10 patients SA et 10 patients atteints d'arthrose, et de moelle osseuse de 5 biopsies de sacro iliaque inflammatoire et de 5 biopsies effectuées pour suspicion de gammopathie monoclonale ont été analysés. Une expansion significative de cellules CD3+/CD3- CD4- CD8- Tbet+ CD56 + est observée dans l'intestin, le liquide synovial et la moelle osseuse des patients SA comparativement aux sujets contrôle, avec une production de taux élevés d'IL-17 et d'IL-22 en réponse à l'IL-23. Certains marqueurs membranaires présents sur ces cellules dans le sang et le liquide synovial suggèrent leur origine intestinale. Ces résultats actualisent les données plus anciennes de migration cellulaire (itéropathie, homing) impliquant également les molécules d'adhésion, depuis l'intestin jusqu'à des tissus cibles, après une activation par l'IL-23.

Conséquences thérapeutiques

Cette implication à plusieurs niveaux de l'axe IL-23/Th17 dans les grands mécanismes physiopathologiques de la spondyloarthrite (Figure 1) permettent d'emblée de dégager des perspectives thérapeutiques. Celles-ci sont basées actuellement sur l'inhibition sélective de l'IL-17 et de l'IL-23 par des biomédicaments [30].

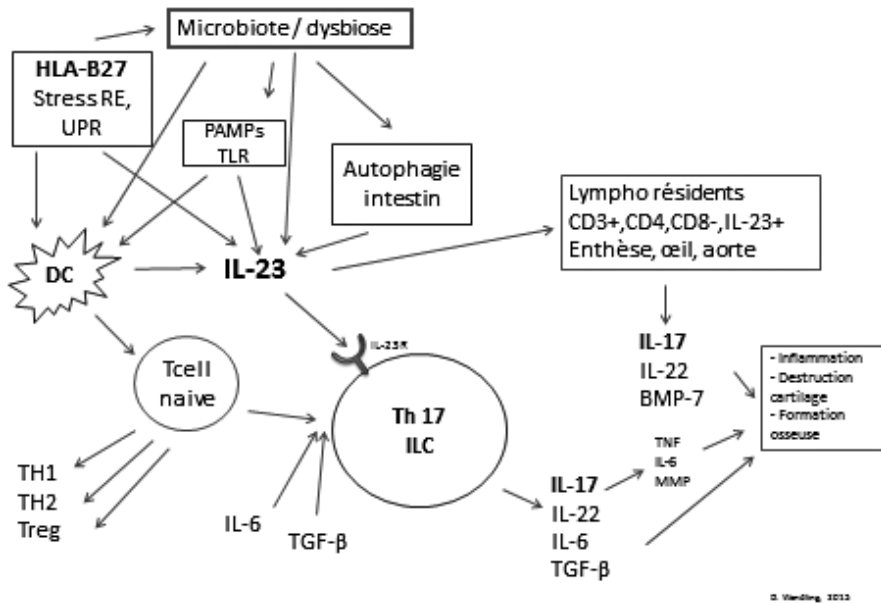


Fig. 1. — Axe IL-23/Th17 dans la spondyloarthrite : schéma général. PAMP : pathogen associated molecular pattern ; TLR : toll like receptor ; DC : cellule dendritique ; RE : reticulum endoplasmique ; UPR : unfolded protein response ; ILC : cellule lymphoïde innée ; IL-23R : récepteur de l'IL-23

Bénéficiant d'évaluation préalable et d'utilisation dans d'autres domaines (psoriasis et rhumatisme psoriasique en particulier), des études de phase II et III offrent des résultats encourageants dans l'indication de la spondyloarthrite. Celles-ci concernent actuellement un anticorps monoclonal dirigé contre la sous unité p40 de l'IL-23 (commune avec l'IL-12), l'ustekinumab [31], déjà autorisé dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, et un anticorps monoclonal anti IL-17A (secukinumab) [32], avec pour ce dernier, une importante étude de phase III rapportée aux congrès ACR 2014 et EULAR 2015 dans la spondyloarthrite axiale. D'autres options de blocage de la voie IL-23/Th17 sont possibles : anticorps monoclonaux dirigés contre la sous unité p19 de l'IL-23, autres anticorps monoclonaux anti IL-17 A (ixekizumab), récepteurs solubles de l'IL-23 ou de l'IL-17, ou encore anticorps anti récepteur de l'IL-23 et de l'IL-17.

Conclusion

La voie Th17 fait le lien entre les facteurs d'environnement, le terrain génétique, les organes immunologiques (intestin) et les tissus cibles de l'atteinte inflammatoire ostéo articulaire et extra rhumatologique de la spondyloarthrite. Ces éléments

justifient les investigations complémentaires et le développement de stratégies de thérapeutiques ciblant cet axe IL-23/Th17 ; les premiers résultats favorable de leur utilisation dans la spondyloarthrite axiale représentent par ailleurs un argument complémentaire en faveur du rôle joué par cet axe dans cette maladie.

RÉFÉRENCES

- [1] Wendling D, Claudepierre P, Prati C, Dougados M. Spondyloarthritis: A concept or a disease? *Joint Bone Spine*. 2015 Jul 7. pii: S1297-319X(15)00129-3. doi:10.1016/j.jbspin.2015.06.006. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26162634.
- [2] Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):6-14.
- [3] Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(7):415-29.
- [4] Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory Diseases. *Immunology* 2011;135:112-24
- [5] Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin17 and Type 17 Helper T cells. *N Engl J Med* 2009; 361:888-98
- [6] Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):304-5
- [7] Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc*. 2012;75:303-8.
- [8] Smith JA, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:231-41
- [9] Romero-Sanchez C, Jaimes DA, Londoño J, De Avila J, Castellanos JE, Bello JM, et al. Association between Th-17 cytokine profile and clinical features in patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5):828-34.
- [10] Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum and synovial fluid levels of p40 IL12/23 in spondyloarthropathy patients. *Clin Rheumatol*. 2009;28(2):187-90
- [11] Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, Huizinga TW, van der Heijde D, Toes RE, van Gaalen FA. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):728-35.
- [12] Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R95.
- [13] Appel H, Maier R, Bleil J, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1522-9.
- [14] Ciccica F, Bombardieri M, Principato A, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:955-65.
- [15] Duan Z, Pan F, Zeng Z, et al. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32:1209-14.

- [16] Gaston JS, Goodall JC, Baeten D. Interleukin-23: a central cytokine in the pathogenesis of spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3668-71.
- [17] Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial β -1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1755-67.
- [18] Schaevebeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2013;80:349-52.
- [19] Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One.* 2014;9(8):e105684.
- [20] Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):319-25.
- [21] Lécuyer E, Rakotobe S, Lengliné-Garnier H, et al. Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. *Immunity.* 2014;40(4):608-20.
- [22] Costello ME, Ciccica F, Willner D, et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov 21. doi: 10.1002/art.38967. [Epub ahead of print]
- [23] Glatigny S, Fert I, Blaton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:110-20.
- [24] Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol.* 2014;57:44-51.
- [25] Wendling D, Vuitton L, Koch S, Prati C. Spondyloarthritis and the gut: a new look. *Joint Bone Spine.* 2015 Mar ; 82(2):77-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.12.004. Epub 2015 Jan 5. PubMed PMID: 25572015.
- [26] Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1566-74.
- [27] Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1069-76.
- [28] Sherlock JP, Buckley CD, Cua DJ. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthropathy. *Mol Immunol.* 2014;57(1):38-43.
- [29] Ciccica F, Guggino G, Rizzo A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr 22. pii: annrheumdis-2014-206323. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206323. [Epub ahead of print]
- [30] Wendling D, Guillot X, Prati C. The IL-23/Th 17 pathway in spondyloarthritis: the royal road? *Joint Bone Spine.* 2015;82(1):1-4.
- [31] Poddubny D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:817-23.
- [32] Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1705-13.

COMMUNICATION

Épidémiologie des démences en Afrique sub-saharienne

MOTS-CLÉS: DÉMENCE. AFRIQUE SUBSAHARIENNE. ÉPIDÉMIOLOGIE

Epidemiology of dementia in sub-Saharan Africa

KEY-WORDS: DEMENTIA. AFRICA SOUTH OF THE SAHARA. EPIDEMIOLOGY

Pierre-Marie PREUX^{1, 2, 3}, Maëlen GUERCHET^{1, 2, 4}, et le groupe EPIDEMCA*

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Avec le vieillissement de la population mondiale, les démences et syndromes apparentés deviennent des problèmes prioritaires de santé publique dans les pays en développement. En Afrique sub-saharienne, cette problématique commence à émerger. Les rares études en population existantes ont estimé la prévalence des démences entre 2,3 % au Nigéria à 8,8 % en Centrafrique. Toutefois, les tests et critères utilisés sont encore peu standardisés. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'investiguer d'éventuelles différences de prévalence entre les zones urbaines et rurales et les facteurs de risque de démences. L'Afrique

¹ Institut d'Épidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale, Université de Limoges, Faculté de Médecine, Limoges, France.

² NSERM UMR1094, Neuroépidémiologie Tropicale, Limoges, France

³ CHU Limoges, CEBIMER, France.

⁴ King's College London, Centre for Global Mental Health, Institute of Psychiatry, Health Service and Population Research Department.

* Membres du groupe EPIDEMCA : Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Sophie Pilleron, Iléana Désormais, Philippe Lacroix, Victor Aboyans, Jean-Claude Desport, Pierre Jésus, Achille Tchalla, Benoît Marin, Jean-Pierre Clément, Jean-Charles Lambert, Jean-François Dartigues.

Tirés à part : Professeur Pierre-Marie PREUX, Institut d'Épidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale, UMR Inserm 1094 Neuroépidémiologie Tropicale, Faculté de Médecine, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges, France ; e-mail: preux@unilim.fr

Article reçu le 31 mai 2015, accepté le 12 octobre 2015

sub-saharienne fera face prochainement à un important défi pour la prise en charge de ces patients.

SUMMARY

Given the ageing population worldwide and the consequent epidemiological transitions, dementia and related disorders are areas of increasing public health concern in developing countries. In sub-Saharan Africa, this issue is beginning to emerge. A literature review about epidemiology of dementia in these countries has been carried out. Few population-based studies conducted in Africa estimated prevalence from 2.3 % in Nigeria to 8.8 % in Central African Republic. However, the tests and criteria that were used are still not standardized. Further studies are needed to investigate possible differences between urban and rural areas and the risk factors for dementia. Sub-Saharan Africa will soon face an important challenge for the management of these patients.

INTRODUCTION

La proportion de personnes âgées dans le monde progresse au fur et à mesure que la mortalité baisse et que l'espérance de vie augmente. Cette augmentation est plus rapide dans les pays à moyens ou faibles revenus que dans les pays à revenus élevés. La part des plus de 65 ans devrait y doubler en 20 à 30 ans [1]. Dans ces pays, la mortalité et la morbidité liées aux maladies non transmissibles notamment chroniques (pathologies dégénératives, cardiovasculaires, etc.) supplantent progressivement celles liées aux maladies infectieuses transmissibles, à la malnutrition, et aux maladies maternelles et infantiles [2].

Parmi les pathologies chroniques, la démence est celle dont l'essor sera le plus important [3]. Il était estimé que 44,3 millions de personnes vivaient avec la démence dans le monde en 2013, et ce nombre devrait presque doubler tous les 20 ans, passant à 75,6 millions en 2030 et 135,5 millions en 2050. En 2013, 62 % de toutes les personnes atteintes de démence vivaient dans des pays à faible ou à moyens revenus, et cette proportion devrait augmenter à 66 % en 2030 et 71 % en 2050 [4, 5].

La démence est une maladie neurodégénérative évolutive qui touche en grande majorité le sujet âgé. Sur le plan clinique, la maladie est essentiellement caractérisée par les troubles cognitifs d'installation progressive : une perte de mémoire (amnésie) associée à d'autres atteintes cognitives (aphasie, apraxie et agnosie). La compréhension et le jugement peuvent également être atteints. Tout ceci affecte le comportement émotionnel et social de l'individu le rendant progressivement dépendant, même dans les activités de la vie quotidienne. Ce syndrome peut être causé par des lésions cérébrales, soit primitives (maladie d'Alzheimer — MA) soit secondaires (vasculaires par exemple). La MA est la démence la plus fréquente, rendant compte de 60 à 70 % des cas de démences. Les conséquences humaines, sociales et économiques liées aux démences sont extrêmement lourdes [6].

L'épidémiologie des démences chez les personnes âgées vivant dans les pays en développement est moins bien connue que pour les pays développés. Pour certains de ces pays, seules des données hospitalières ou des études de cas cliniques ont été publiées [7]. L'Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale de Limoges (IENT) et son Unité de Recherche (UMR Inserm 1094), se sont attachés depuis environ 10 ans à améliorer les connaissances sur cette pathologie en Afrique sub-Saharienne. Ces travaux ont été rendus possibles grâce au Réseau de neurologues africains formés à l'IENT et à l'obtention de plusieurs contrats de recherche (Corus, ANR, AXA).

MÉTHODES

Ce travail présente une analyse des travaux effectués par notre groupe, complétée par une revue bibliographique à partir de différentes bases internationales, ainsi que par une revue des thèses et de résumés de communications à partir de la Bibliothèque Virtuelle de Neurologie Africaine (<http://www.unilim.fr/ient/base-bibliographique-de-l-ient/>), maintenue par l'IENT (<http://www.unilim.fr/ient/>).

RÉSULTATS

Le tableau 1 regroupe les prévalences retrouvées dans les études réalisées en Afrique sub-saharienne en population générale.

En Afrique de l'Est, peu d'études existent sur la prévalence des démences. L'étude de Kalaria et al [8] en 1997 se basait sur des données histologiques de cerveaux de personnes âgées vivant au Kenya et en Tanzanie. Une recherche de lésions typiques de la MA ou de dépôts de protéines A β a été réalisée. Cette étude supportait le fait que l'allèle 4 de l'Apolipoprotéine E n'était pas nécessairement un facteur de risque de la MA dans certaines populations africaines. Plus récemment une étude rurale a été réalisée dans le nord de la Tanzanie, dans le district de Hai où un système de surveillance démographique est en place [9]. Cette étude menée en deux phases utilisant l'outil CSI-D (*Community Screening Interview for Dementia*) pour le dépistage, concernait les populations âgées de 70 ans ou plus. Une prévalence standardisée sur l'âge des démences élevée selon les critères du DSM-IV a été notée : 6,4 %. La prévalence augmentait avec l'âge, seul facteur indépendamment associé aux démences dans cette population.

En Afrique de l'Ouest, lors du projet multicentrique *Ibadan-Indianapolis Dementia Project*, une étude comparative en 2 phases a été conduite chez 2494 Yorubas de plus de 65 ans vivant à Ibadan (Nigeria) et 2212 Afro-américains vivant à Indianapolis (Etats-Unis). La prévalence (standardisée sur l'âge) des démences a été estimée à 2,3 % à Ibadan tandis que celle de la MA était de 1,4 %, ces chiffres étant bien plus faibles que ceux relevés avec la même méthodologie à Indianapolis (démences :

4,8 % ; MA : 3,7 %) [10]. Un suivi des patients africains a été effectué 2 et 5 ans après l'inclusion et les incidences annuelles standardisées des démences et de la MA étaient respectivement estimées à 1,3 % et à 1,1 % [11]. À Ibadan, les facteurs de risque significatifs de démences étaient l'âge et le sexe féminin alors que vivre avec d'autres personnes semblait protecteur, mais la force de l'association était faible [12, 13]. La fréquence de l'allèle 4 de l'Apolipoprotéine E n'était pas significativement différente chez les sujets déments, Alzheimer ou non-déments d'Ibadan [14, 15]. Toutefois, un article plus récent et un suivi beaucoup plus long (8,5 ans), a montré l'inverse dans la même population [16]. L'allèle 2 ne conférait aucune protection contre le risque de démence ou de MA. Les facteurs de risque de démences ont également été étudiés dans une autre population nigériane, à Jos, au centre du pays [17]. La prévalence des démences dans cette population était de 6,4 % mais elle était uniquement basée sur le CSI-D sans confirmation par un spécialiste. Les facteurs de risque indépendants de démences étaient le sexe féminin, un indice de masse corporelle inférieur à 18,5 kg/m² et l'âge. Enfin, une dernière étude a été réalisée également au Nigéria et retrouvait en 2011 une prévalence de 2,8 % [18].

Récemment, plusieurs études en population générale réalisées en 2 phases (utilisant le CSI-D pour le dépistage et une confirmation par un neurologue) ont été menées par notre groupe de recherche afin d'estimer la prévalence des démences dans 3 pays d'Afrique francophone (Bénin, République Centrafricaine et République du Congo) [19-24]. Elles concernaient toutes des populations âgées de 65 ans et plus.

Au Bénin, dans la zone rurale de Djidja, la prévalence des démences était faible, 2,6 %, et 2,2 % pour la MA [19]. Ces prévalences augmentaient avec l'âge et étaient plus élevées chez les femmes. La prévalence des démences n'était pas significativement différente entre les personnes porteuses de l'allèle 4 de l'Apolipoprotéine E et celles ne possédant pas cet allèle, respectivement 2,5 % et 1,9 % ($p = 0,96$). Une autre étude a été réalisée dans la capitale économique, Cotonou. La prévalence y était légèrement plus élevée, 3,7 % pour les démences et 2,8 % pour la MA, sans que cette différence soit significative. Dans cette population urbaine, le statut marital (célibataire), un indice de masse corporelle inférieur à 18,5 kg/m² (indiquant une dénutrition) et des symptômes dépressifs étaient associés à la présence de démence [20].

En Afrique Centrale, les prévalences des démences et de la MA ont été d'abord estimées dans deux arrondissements des capitales de Bangui et Brazzaville à 8,1 % et 6,7 % respectivement [21]. Les facteurs de risque de démences communs à ces populations âgées d'Afrique Centrale étaient l'âge, le niveau d'éducation, et le sexe féminin. L'hypertension artérielle, un indice de masse corporelle faible (indiquant une dénutrition) et la présence de symptômes dépressifs au moment de l'enquête étaient également associés à la présence de démence. La perte d'un parent pendant l'enfance ainsi qu'un déménagement récent étaient deux évènements de vie associés au risque de démence chez ces personnes âgées [22].

Des études plus approfondies ont ensuite été réalisées dans ces deux mêmes pays d'Afrique Centrale dans le cadre d'un programme ANR [23]. Les prévalences en

zone urbaine étaient proches de celles déjà retrouvées, mais cette fois en utilisant un échantillonnage aléatoire représentatif de l'ensemble des villes. En zone rurale, les résultats ne montraient pas une grande différence par rapport aux prévalences urbaines (Table 1) [24]. Dans ces enquêtes, des analyses ont également permis de débiter l'exploration de facteurs de risque psychopathologiques, vasculaires ou nutritionnels [25-28]. Un suivi des sujets inclus est en cours au Congo dans le cadre d'un projet AXA. Celui-ci va permettre d'estimer l'incidence des démences et des résultats préliminaires montrent un risque de mortalité 2,5 (IC 95 % : 1,4 à 4,5) fois plus élevé pour les personnes atteintes de démences en comparaison avec les sujets normaux après 2 ans de suivi (données personnelles).

En Afrique du Sud, peu d'études ont été réalisées. Une ancienne étude de prévalence des troubles psychiatriques chez 139 personnes non institutionnalisées a montré une démence dans 8,6 % des cas, sévère chez 3,6 % des sujets mais en utilisant seulement le Mini Mental Status Examination (MMSE) [29]. Une autre étude est menée dans une collectivité rurale de 2000 ménages à Bloemfontein, Afrique du Sud, mais à ce jour seulement une étude pilote a été réalisée, avec une prévalence de 6,4 % pour la démence diagnostiquée par le DSM-IV [30]. Des cas familiaux de démence ont été également été rapportés ainsi que des démences liées au VIH mais la plupart de ces études ne concernaient pas la population âgée de 65 ans et plus.

DISCUSSION

Ce travail s'est focalisé sur les études réalisées en population générale chez des sujets de plus de 65 ans afin d'assurer au maximum une homogénéité et la représentativité des populations étudiées. L'étude « princeps » d'Ibadan-Indianapolis a longtemps fait considérer la prévalence des démences comme faible en Afrique [11]. Toutefois, le Nigéria n'est pas toute l'Afrique, et cette dernière étude utilisait une combinaison stricte des critères DSM-IV et ICD-10 ce qui pouvait expliquer au moins en partie cette faible prévalence. Les tests utilisés sont variables, ainsi que les critères de définition des démences.

La méthodologie épidémiologique devrait être standardisée et des procédures claires et précises définies, afin de pouvoir comparer à l'avenir les estimateurs produits. Les difficultés sont en effet nombreuses dans le contexte africain pour mener à bien des études de qualité [31]. Même l'estimation de l'âge peut être un facteur limitant du fait d'un manque de documents officiels attestant l'âge des sujets âgés. Des adaptations de méthodologie de son estimation ont été proposées et validées [32]. La non-fiabilité ou la non-diffusion des données des recensements de la population sont souvent rencontrés également. La standardisation des prévalences estimées lors de ces études n'a pas toujours été réalisée.

Les outils utilisés pour le dépistage des démences varient dans ces études. Peu ont utilisé le MMSE. Les recherches convergent actuellement vers l'utilisation d'outils transculturels comme le CSI-D, validé en population générale dans de multiples

contextes (Amérique Latine, Chine, Inde, Afrique), et comprenant une partie basée sur l'interrogatoire d'un aidant. Cet outil a été souvent appliqué, seul, ou couplé à d'autres tests. Dans le contexte des zones tropicales, où le taux de scolarisation ou d'illettrisme peut être élevé chez les personnes âgées, il est important d'utiliser des outils non biaisés par la culture ou le niveau d'éducation afin de ne pas altérer les fréquences estimées dans ces populations.

Le critère diagnostique le plus couramment utilisé dans ces études épidémiologiques est celui du DSM (III, III-R ou IV) pour les démences, et celui du NINCDS-ADRDA pour la Maladie d'Alzheimer. Le groupe de recherche du 10/66 a créé un algorithme diagnostique non biaisé par l'éducation et la culture [33] et l'a validé lors d'une étude multicentrique incluant les centres 10/66. Cet algorithme exclurait moins les formes modérées de démences contrairement aux critères du DSM-IV. Il définit donc une catégorie plus large de sujets déments, identifiant des cas au-delà de ceux définis par le DSM-IV. Les estimations produites sont alors différentes, comme cela a été constaté en Inde, en Chine et en Amérique Latine [34]. Le DSM-IV sous-estimerait la prévalence des démences dans les pays où ce problème de santé publique est encore mal connu. En effet, les proches des sujets âgés relateraient moins fréquemment l'existence du déclin cognitif et/ou de troubles impactant sur les activités sociales ou professionnelles du sujet. Dans ces populations, il est important de relever le rôle trompeur de la préservation des activités de la vie quotidienne. De ce fait l'alarme sur le déclin cognitif est tardive, un déclin qui par ailleurs pour ces populations, paraît « normal » avec l'âge.

Des différences apparaissent parfois entre les zones rurales et les sites urbains étudiés (Table 1). D'une manière générale, les prévalences dans les zones rurales semblent plus faibles que dans les milieux urbains même si les différences ne sont pas importantes. Dans ces zones rurales, le mode de vie est resté plus traditionnel : la personne âgée garde un statut au sein de la communauté et elle conserve souvent des activités (maraîchères, commerce, éducation des enfants). Ce rôle social conservé pourrait participer à protéger les personnes âgées de la survenue de démence. Le rôle protecteur des activités sociales et de loisirs a été souligné dans plusieurs études [35]. Les différentes générations coexistent avec une entraide familiale transgénérationnelle très forte. L'état de démence trouve souvent son explication dans le vécu personnel ou familial de l'individu affecté qui « paie une dette » contractée personnellement ou via les ancêtres. De ce fait la démence n'est donc pas toujours reconnue comme une pathologie nécessitant des soins médicaux. Ceci est d'autant plus vrai que l'individu âgé a une place particulière et est souvent perçu comme le lien entre ceux qui sont partis et les vivants. Ces croyances font parfois le lit de mauvaises pratiques envers les sujets âgés déments dans ces zones, voire même de violences [36].

Pour expliquer une prévalence plus faible des démences, une fréquence faible de facteurs de risque cardio-vasculaires dans ces régions a été souvent alléguée [37, 38]. Toutefois, la transition épidémiologique de ces pays africains rend cette hypothèse de moins en moins probable. En effet, la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires et de maladies vasculaires (hypertension artérielle, diabète, hypercho-

TABLE 1. — Prévalence des démences en population générale en Afrique sub-saharienne

Auteurs, année	Pays, région	Patients (n)	Prévalence brute % (IC95 %)
Hendrie et al., 1995 [10]	Nigéria, Ibadan	2494	2,3 (1,2-3,4) MA = 1,4 (0,6-2,2)
Ochayi et Thacher, 2006 [17]	Nigéria, Jos	280	6,4 (3,8-9,9)
Yusuf et al., 2011 [18]	Nigéria, Zaria	322	2,8 (1,4-5,8)
Guerchet et al., 2009 [19]	Bénin, Djidja	502	2,6 (1,1-3,8) MA = 2,2 (0,9-3,5)
Paraíso et al., 2011 [20]	Bénin, Cotonou	1139	3,7 (2,6-4,8) MA = 2,8 (1,9-3,9)
Guerchet et al., 2010 [21]	Centrafrique, Bangui (un arrondissement)	496	8,1 (5,8-10,8) MA = 6,6 (4,6-9,2)
	Congo, Brazzaville (un arrondissement)	520	6,7 (4,7-9,2) MA = 4,6 (3,0-6,8)
Longdon et al., 2012 [9]	Hai, Tanzanie	1198	6,4 (4,9-7,9) (standardisée)
Guerchet et al., 2013 [24]	Centrafrique, Bangui (représentatif)	500	6,0 (4,1-8,4)
	Congo, Brazzaville (représentatif)	500	6,6 (4,6-9,0)
	Centrafrique, Nola (zone rurale)	475	8,8 (6,4-11,8)
	Congo, Gamboma (zone urbaine)	529	5,7 (3,8-8,0)

MA = Maladie d'Alzheimer

IC95 % : intervalles de confiance recalculés selon la loi normale ou la loi de Poisson quand n<50.

lestérolémie, obésité) augmente le risque de démences et de Maladie d'Alzheimer [39]. D'ailleurs, les études les plus récentes retrouvent finalement des prévalences tout aussi élevées que dans les pays développés (Table 1).

Les études recherchant les facteurs de risque de démence ont mis en évidence des facteurs de risque également établis ou évoqués dans les populations des pays occidentaux. L'âge, premier facteur de risque de démence, est retrouvé dans toutes les études. L'augmentation du risque de démence ou de Maladie d'Alzheimer en présence de troubles cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment* — MCI) a été mis en évidence chez les personnes âgées lors d'études européennes ou nord-américaines [40]. Ce facteur commence à être étudié en Afrique [41]. La nutrition n'a pas encore

été étudiée de façon approfondie [26] alors qu'elle pourrait être un facteur important [42]. Un autre facteur, la dépression, souvent évoquée mais faisant l'objet de discussion quant à la chronologie de son association avec les démences [43] a été retrouvé dans de nombreuses études menées dans les trois sous-régions [20, 22]. Cependant, la plupart de ces études étant de type transversal, le lien de causalité entre ces deux pathologies n'est pas établi.

Des différences avec les facteurs de risque mis en évidence dans les pays occidentaux sont à souligner. En effet, l'allèle 4 de l'Apolipoprotéine E est habituellement fortement associé aux formes tardives familiales et sporadiques de la MA [44], alors que cette association est discutée dans les travaux réalisés en Afrique [14,15,19]. La Maladie d'Alzheimer étant multifactorielle, d'autres expositions génétiques ou environnementales qui diffèrent suivant les ethnies et la culture pourraient affecter l'association entre l'APO E 4 et la maladie [45].

Kalaria *et al.* rapportaient en 2008 [9] que les études dans les pays en développement avaient identifié le faible niveau d'éducation comme un facteur de risque de démences, tout comme dans les pays développés. Cependant, au Nigéria, l'association entre un faible niveau d'éducation et les démences n'était pas mise en évidence [45]. Le rôle de l'éducation nécessite encore d'être précisé dans ces pays où, il y a encore quelques décennies, la scolarisation n'était pas systématique pour la grande majorité de la population, d'autant que la scolarisation pourrait ne pas être un reflet approprié des capacités cognitives dans ce contexte. Enfin, d'autres facteurs de risque spécifiques pourraient faire l'objet d'études, comme certaines infections qui sévissent dans cette région du monde et peuvent entraîner des troubles cognitifs (par exemple : VIH, neurocysticercose).

CONCLUSION

Les études récentes montrent que la prévalence des démences en Afrique subsaharienne n'est pas faible contrairement à ce qui était envisagé jusqu'alors. Elle correspond en fait, à âge égal, à ce qui est retrouvé dans les pays développés. En effectif brut, cela reste encore limité mais la transition épidémiologique en marche va entraîner une dramatique augmentation, résultant en une véritable épidémie dans les prochaines décennies. Il est fondamental que les décideurs en prennent conscience rapidement, afin de prévoir la mise en place de mesures adéquates. Les recherches doivent se poursuivre pour parfaire la standardisation des outils et des critères, pour pouvoir disposer d'indicateurs épidémiologiques fiables et dans de plus nombreux pays. Les études doivent aussi se renforcer sur l'analyse des facteurs de risque et bien entendu sur les stratégies interventionnelles.

La prise en charge évolue avec l'évolution des modes de vie. Des maisons de retraite s'ouvrent actuellement dans plusieurs capitales africaines, témoignant du déclin annoncé de la prise en charge traditionnelle africaine du sujet âgé, qui est pourtant probablement un facteur protecteur de déclin cognitif.

Remerciements : projet MAE CORUS EDAC, projet ANR 09-MNPS-009-01, projet AXA Epidemca-FU.

RÉFÉRENCES

- [1] Pison G. Le vieillissement démographique sera plus rapide au Sud qu'au Nord. *Population & Société* 2009 ; 457.
- [2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 ;380:2095-2128. Erratum in: *Lancet*. 2013;381:628.
- [3] Organisation Mondiale de la Santé. Global status on non-communicable diseases. Geneve: WHO, 2010.
- [4] Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9:63-75.e2.
- [5] Prince M., Guerchet M., Prina M., and Alzheimer's Disease International. Policy Brief for G8 Heads of Government. The Global Impact of Dementia 2013-2050. London: Alzheimer's Disease International ; 2013.
- [6] Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. Neurologie. 13^e edition. Paris. Ed. Elsevier Masson, 2012.
- [7] Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008;7:812-826.
- [8] Kalaria RN, Ogeng'o JA, Patel NB, Sayi JG, Kitinya JN, Chande HM, et al. Evaluation of risk factors for Alzheimer's disease in elderly east Africans. *Brain Res Bull* 1997;44:573-577.
- [9] Longdon AR, Paddick SM, Kisoli A, Dotchin C, Gray WK, Dewhurst F, et al. The prevalence of dementia in rural Tanzania: a cross-sectional community-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28:728-737.
- [10] Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry* 1995;152:1485-1492.
- [11] Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001;285:739-747.
- [12] Hall K, Gureje O, Gao S, Ogunniyi A, Hui SL, Baiyewu O, et al. Risk factors and Alzheimer's disease: a comparative study of two communities. *Aust N Z J Psychiatry* 1998;32:698-706.
- [13] Ogunniyi A, Baiyewu O, Gureje O, Hall KS, Unverzagt F, Siu SH, et al. Epidemiology of dementia in Nigeria: results from the Indianapolis-Ibadan study. *Eur J Neurol* 2000;7:485-490.
- [14] Osuntokun BO, Sahota A, Ogunniyi AO, Gureje O, Baiyewu O, Adeyinka A, et al. Lack of an association between apolipoprotein E epsilon 4 and Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol* 1995;38:463-465.
- [15] Gureje O, Ogunniyi A, Baiyewu O, Price B, Unverzagt FW, Evans RM, et al. APOE epsilon4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol* 2006;59:182-185.

- [16] Hendrie HC, Murrell J, Baiyewu O, Lane KA, Purnell C, Ogunniyi A, et al. APOE 4 and the risk for Alzheimer disease and cognitive decline in African Americans and Yoruba. *Int Psychogeriatr*. 2014;26:977-985.
- [17] Ochayi B, Thacher TD. Risk factors for dementia in central Nigeria. *Aging Ment Health*. 2006; 10:616-620.
- [18] Yusuf AJ, Baiyewu O, Sheikh TL, Shehu AU. Prevalence of dementia and dementia subtypes among community-dwelling elderly people in northern Nigeria. *Int Psychogeriatr*. 2011; 23:379-386.
- [19] Guerchet M, Houinato D, Paraiso MN, von Ahsen N, Nubukpo P, Otto M, et al. Cognitive impairment and dementia in elderly people living in rural Benin, West Africa. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:34-41.
- [20] Paraiso MN, Guerchet M, Saizonou J, Cowppli-Bony P, Mouanga AM, Nubukpo P, et al. Prevalence of dementia among elderly people living in Cotonou, an urban area of Benin (West Africa). *Neuroepidemiology* 2011;36:245-251.
- [21] Guerchet M, M'belesso P, Mouanga AM, Bandzouzi B, Tabo A, Houinato DS, et al. Prevalence of dementia in elderly living in two cities of Central Africa: the EDAC survey. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010;30:261-268.
- [22] Guerchet M, Mouanga AM, Mbelesso P, Tabo A, Bandzouzi B, Paraiso MN, et al. Factors associated with dementia among elderly people living in two cities in Central Africa: The EDAC multicenter study. *J Alzheimer Dis* 2012 jan 1 ;15-24.
- [23] Guerchet M, Mbelesso P, Ndamba-Bandzouzi B, Pilleron S, Desormais I, Lacroix P, et al. Epidemiology of dementia in Central Africa (EPIDEMCA): protocol for a multicentre population-based study in rural and urban areas of the Central African Republic and the Republic of Congo. *Springerplus*. 2014;3:338.
- [24] Guerchet M, Ndamba-Bandzouzi B, Mbelesso P, Pilleron S, Clément J-P, Dartigues J-F, et al. Comparison of rural and urban dementia prevalences in two countries of Central Africa: the EPIDEMCA study. 25th Alzheimer's Association International Conference, 13-18 July 2013, Boston (USA). *Alz & Dementia* 2013;9(4):P688.
- [25] Pilleron S, Guerchet M, Ndamba-Bandzouzi B, Mbelesso P, Dartigues JF, Preux PM et al. Association between Stressful Life Events and Cognitive Disorders in Central Africa: Results from the EPIDEMCA Program. *Neuroepidemiology*. 2015;44:99-107.
- [26] De Rouvray C, Jésus P, Guerchet M, Fayemendy P, Mouanga AM, Mbelesso P et al. The nutritional status of older people with and without dementia living in an urban setting in Central Africa: the EDAC study. *J Nutr Health Aging*. 2014;18:868-875.
- [27] Pilleron S, Clément JP, Ndamba-Bandzouzi B, Mbelesso P, Dartigues JF, Preux PM, et al. Is dependent personality disorder associated with mild cognitive impairment and dementia in Central Africa? A result from the EPIDEMCA programme. *Int Psychogeriatr*. 2014 [Epub ahead of print].
- [28] Guerchet M, Mbelesso P, Mouanga AM, Tabo A, Bandzouzi B, Clément JP, et al. Association between a low ankle-brachial index and dementia in a general elderly population in Central Africa (Epidemiology of Dementia in Central Africa Study). *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1135-1140.
- [29] Ben-Arie O, Swartz L, Teggin AF, Elk R. The coloured elderly in Cape Town-a psychosocial, psychiatric and medical community survey. Part II. Prevalence of psychiatric disorders. *S Afr Med J*. 1983;64:1056-1061.
- [30] Van Der Poel R, Heyns M. Prevalence of dementia in central South Africa. Program and abstracts of the 26th International Conference of Alzheimer's Disease International. Toronto: Alzheimer's Disease International;2011:120.

- [31] Bharucha N, Odermatt P, Preux PM. Methodological difficulties in the conduct of neuroepidemiological studies in low- and middle-income countries. *Neuroepidemiology*. 2014;42:7-15.
- [32] Paraiso MN, Houinato D, Guerchet M, Aguèh V, Nubukpo P, Preux PM *et al.* Validation of the use of historical events to estimate the age of subjects aged 65 years and over in Cotonou (Benin). *Neuroepidemiology*. 2010;35:12-16.
- [33] Prince MJ, de Rodriguez JL, Noriega L, Lopez A, Acosta D, Albanese E, *et al.* The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study. *BMC Public Health* 2008;8:219.
- [34] Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, *et al.* Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet* 2008;372:464-474.
- [35] Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-353.
- [36] Ndamba-Bandzouzi B, Nubukpo P, Mouanga A, Mbelesso P, Tognidé M, Tabo A *et al.* Violence and witchcraft accusations against older people in Central and Western Africa: toward a new status for the older individuals? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:546-547.
- [37] Belue R, Okoror TA, Iwelunmor J, Taylor KD, Degboe AN, Agyemang C, *et al.* An overview of cardiovascular risk factor burden in sub-Saharan African countries: a socio-cultural perspective. *Global Health* 2009;5:10.
- [38] Mathenge W, Foster A, Kuper H. Urbanization, ethnicity and cardiovascular risk in a population in transition in Nakuru, Kenya: a population-based survey. *BMC Public Health* 2010;22; 10:569.
- [39] Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21:153-160.
- [40] Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology* 2006;67:441-445.
- [41] Paddick SM, Kisoli A, Dotchin CL, Gray WK, Chaote P, Longdon A *et al.* Mortality rates in community-dwelling Tanzanians with dementia and mild cognitive impairment: a 4-year follow-up study. *Age Ageing*. 2015 [Epub ahead of print].
- [42] Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, *et al.* Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007;69:1921-1930.
- [43] Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, *et al.* Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010 ; 18:98-116.
- [44] Crean S, Ward A, Mercaldi CJ, Collins JM, Cook MN, Baker NL, *et al.* Apolipoprotein E 4 prevalence in Alzheimer's disease patients varies across global populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:20-30.
- [45] Ogunniyi A, Hall KS, Gureje O, Baiyewu O, Gao S, Unverzagt FW, *et al.* Risk factors for incident Alzheimer's disease in African Americans and Yoruba. *Metab Brain Dis* 2006 ; 21:235-240.

COMMUNICATION

La matrice extracellulaire : un partenaire majeur de la cicatrisation des plaies

MOTS-CLÉS : MATRICE EXTRACELLULAIRE. CICATRISATION. INFECTION DE PLAIE

Extracellular matrix : a major partner of wound healing

KEY-WORDS: EXTRACELLULAR MATRIX. WOUND HEALING. WOUND INFECTION

François-Xavier MAQUART *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les troubles de la cicatrisation constituent un problème socio-économique majeur dans les pays développés, particulièrement en raison du vieillissement de la population. La recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques capables de réduire la durée des soins est donc fortement souhaitée. Dans ce contexte, de nombreux travaux récents ont montré que la matrice extracellulaire et ses constituants macromoléculaires ou certains peptides qui en sont dérivés (matrikines) possédaient de nombreuses activités modulatrices sur le processus cicatriciel. Le présent article fait le point sur les données récentes montrant l'importance de la matrice extracellulaire dans la cicatrisation et sur les nouvelles pistes thérapeutiques qu'elles ouvrent.

SUMMARY

Wound healing defects constitute a major socio-economical problem in developed countries, especially because of the population ageing. Research of new therapeutics strategies able to decrease the duration of the treatments is strongly needed. In this context, a number of recent works demonstrated that extracellular matrix and its macromolecular constituents,

* Laboratoire de Biochimie, CNRS UMR 7369 (Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC), Faculté de Médecine, 51 rue Cognacq-Jay, 51095 Reims Cedex ;
e-mail : fmaquart @chu-reims.fr.

Tirés à part : Professeur François-Xavier MAQUART, même adresse.

Article reçu le 6 mai 2015, accepté le 12 octobre 2015

or some of their fragments (matrikines), possess a number of modulating activities on the wound healing process. The present paper provides an update on recent data showing the importance of extracellular matrix in wound healing and on the new therapeutic strategies that they open.

INTRODUCTION

Les troubles de la cicatrisation sont un problème socio-économique important dans les pays développés, particulièrement en raison du vieillissement de la population. Le vieillissement accroît la fréquence des ulcères de décubitus. Il s'accompagne aussi souvent de maladies chroniques en particulier le diabète, les pathologies vasculaires périphériques, l'artériosclérose, toutes pathologies qui peuvent s'accompagner d'un déficit de cicatrisation. Les ulcérations chroniques affectent sévèrement la qualité de vie des patients. Elles sont très fréquentes chez les sujets âgés et peuvent nécessiter des mois, voire des années, de traitement, souvent pénible et douloureux pour le patient. Elles entraînent également une explosion des dépenses de santé, liées aux hospitalisations répétées et aux soins infirmiers. À titre d'exemple, une étude récente effectuée aux USA a estimé le coût de prise en charge des plaies chroniques à plus de 20 milliards de dollars par an [1]. Le coût des ulcères de décubitus à eux seuls représentait entre 1,4 et 2,1 milliards de livres par an au Royaume Uni, soit 4 % des dépenses totales du National Health Service [2]. La recherche de meilleures stratégies thérapeutiques, capables de réduire la durée des soins, est donc fortement souhaitée.

Longtemps considérée comme un support inerte pour les cellules, la matrice extracellulaire s'est au fil du temps révélée être un élément majeur de régulation des activités cellulaires. L'ensemble des composants macromoléculaires de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycannes, glycoprotéines de structure) et certains fragments issus de leur protéolyse partielle, appelés « matrikines » [3] sont capables de moduler de nombreuses activités cellulaires impliquées dans le processus de cicatrisation des plaies. La migration, la prolifération cellulaire, la synthèse de nouvelle matrice extracellulaire, la re-vascularisation des tissus lésés, peuvent ainsi être modulées par des composants de la matrice extracellulaire, en particulier des matrikines. Une meilleure connaissance des interactions entre cellules et matrice extracellulaire devrait permettre d'ouvrir de nouvelles pistes pour la thérapeutique des troubles de la cicatrisation.

LES ÉTAPES DE LA CICATRISATION

La cicatrisation des plaies est un processus complexe, parfaitement coordonné dans le temps et dans l'espace et faisant intervenir de très nombreux facteurs. Il a pour but de remplacer le tissu lésé par un tissu cicatriciel solide, majoritairement constitué de fibres de collagène de type I.

Le processus de cicatrisation évolue classiquement en trois phases [4] :

- La 1^{re} phase, qui suit immédiatement la plaie, est un processus essentiellement inflammatoire avec activation des cellules de l'inflammation, sécrétion de protéases et de radicaux libres oxygénés qui vont dégrader les macromolécules de la matrice extracellulaire. Elle est caractérisée par la formation d'un caillot de fibrine, qui forme une matrice extracellulaire provisoire [5], rapidement envahie par des cellules inflammatoires. Le caillot, bien que constitué de 95 % de fibrine, comporte également des composants qui vont jouer un rôle important dans les étapes ultérieures. Il s'agit essentiellement de protéines plasmatiques favorisant l'adhésion et/ou la migration des cellules, telles que fibronectine et vitronectine, ou de protéines libérées lors de l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, telles que thrombospondine et SPARC (« Secreted Protein Acidic and Rich in Cystein »). Le caillot de fibrine contient également des facteurs de croissance d'origine plasmatique ou plaquettaire, en particulier le PDGF (« Platelet Derived Growth Factor »), le FGF2 ou FGF basique (« Fibroblast Growth Factor N° 2 » ou « bFGF ») et l'EGF (Epidermal Growth Factor «), tous facteurs polypeptidiques favorisant la migration et la prolifération des cellules nécessaires au processus de réparation tissulaire. La lyse progressive du caillot de fibrine par la plasmine et l'élastase des neutrophiles aboutit à son élimination finale et libère des fibrinopeptides qui possèdent par eux-mêmes de nombreuses activités biologiques. Ainsi, les fibrinopeptides A et B libérés par la plasmine sont capables d'amplifier la réaction inflammatoire par leurs effets chimiotactiques sur les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages. Les D-dimères et autres fragments issus de la dégradation du caillot par la plasmine stimulent également la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine-1 β et l'interleukine-6. Les produits de dégradation de la fibrine sont également capables de stimuler la production de matrice extracellulaire, la prolifération des fibroblastes et la revascularisation des tissus lésés, ce qui contribue à initier la phase de réparation tissulaire [4].
- La 2^e phase du processus cicatriciel vise à la fermeture de la plaie et à la production d'une matrice collagénique provisoire, formée essentiellement de collagène de type III. Parallèlement, la réépithélisation de la plaie survient par migration des kératinocytes à partir des berges de la plaie. Celle-ci est due essentiellement à la sécrétion de FGF-7 (« Fibroblast Growth Factor N° 7 »), également appelé KGF (« Keratinocyte Growth Factor »), par les fibroblastes situés en périphérie de la plaie. Progressivement, le caillot de fibrine, envahi par des fibroblastes et des cellules endothéliales attirés par les multiples facteurs chimiotactiques sécrétés par les cellules inflammatoires infiltrées, est remplacé par une matrice collagénique. Les cellules endothéliales forment des bourgeons capillaires puis des néo-vaisseaux pour restaurer la vascularisation du tissu lésé, tandis que les fibroblastes se différencient en myofibroblastes, forme activée des fibroblastes, qui secrètent de grandes quantités de collagène et permettent la contraction de la plaie [6].

- La 3^e phase du processus de cicatrisation est caractérisée par le remodelage de la matrice collagénique déposée par les fibroblastes [7]. Cette phase, qui peut se prolonger plusieurs mois, voire plusieurs années, fait intervenir de nombreuses protéinases, en particulier des métalloprotéinases matricielles, qui vont permettre la dégradation du collagène III initialement déposé et son remplacement progressif par une matrice extracellulaire mature constituée principalement de collagène de type I, aboutissant à la formation de la cicatrice.

Les principaux éléments mis en jeu dans le processus de cicatrisation sont résumés dans la figure 1.

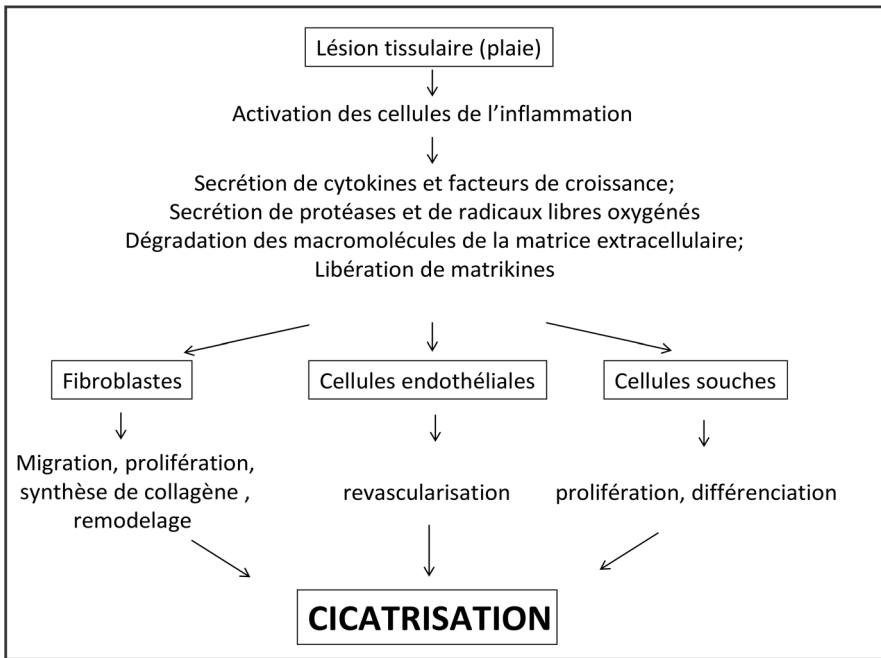
MACROMOLÉCULES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE MODULANT LA CICATRISATION

L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane non sulfaté abondant dans les tissus, en particulier dans la peau. Son interaction avec ses récepteurs de la membrane cellulaire, en particulier CD-44, induit de nombreux effets favorisant le processus cicatriciel [8]. Il est capable, notamment, de moduler la réaction inflammatoire, d'induire la migration cellulaire, la sécrétion de collagène et la néo-angiogénèse. L'abondance de l'acide hyaluronique paraît, en particulier, responsable de l'absence de formation de cicatrice lors de la réparation tissulaire chez le fœtus [9]. On notera, toutefois, que les effets de l'acide hyaluronique dépendent fortement de sa masse moléculaire. Ainsi, les fragments de petite taille (10-12 unités disaccharidiques) sont capables de stimuler la synthèse du collagène de type I et la néo-angiogénèse. Inversement, les fragments de grande taille (1000-1700 kDa) stimulent la synthèse du collagène de type III et la migration des kératinocytes [10, 11].

Les protéoglycannes

Les protéoglycannes sont des protéines portant une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycannes sulfatés (chondroïtine-sulfate, dermatane-sulfate, kératane-sulfate ou héparane-sulfate). La décorine, protéoglycane majeur de la peau, est capable de réguler la production du TGF- β (Transforming Growth Factor- β), cytokine activatrice de la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes [12]. L'isoforme V₃ du versicanne, également présent dans la peau, est capable de stimuler la production d'élastine [13], d'accroître la néo-angiogénèse [14] et d'induire la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes [15]. Le perlecane, gros protéoglycane des membranes basales, stimule la formation des néo-vaisseaux dans les plaies expérimentales de la souris [16]. Les syndécannes 1 et 4, protéoglycannes de la membrane cellulaire stimulent la migration des kératinocytes, des fibroblastes et des cellules endothéliales [17, 18].



Les chaînes de glycosaminoglycannes portées par les protéines-cœur des protéoglycannes peuvent également jouer un rôle important dans la cicatrisation [19]. En effet, la dégradation des protéines-cœur des protéoglycannes par les protéinases présentes dans les plaies libère ces chaînes glycaniques qui peuvent alors exercer des effets propres. Ainsi, les chaînes de chondroïtine-sulfate et de dermatane-sulfate sont capables de réguler l'activité de nombreux facteurs de croissance. Elles peuvent également stimuler la sécrétion d'oxyde nitreux qui, en retour, augmente l'angiogénèse. Les chaînes d'héparane-sulfate stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires (Interleukine-1 et Interleukine-6), de la prostaglandine PGE2 et du TGF- β . Elles sont également capables d'inhiber l'activité de protéases, en particulier l'élastase et la cathepsine G, et de complexer de nombreuses cytokines, chimiokines et facteurs de croissance. Les chaînes d'héparane sulfate favorisent l'interaction de FGF2 avec son récepteur et, par conséquent, les effets biologiques de ce dernier. Récemment, un mimétique de glycosaminoglycannes sulfatés a été démontré capable de stimuler l'angiogénèse *in vivo* [20].

Les glycoprotéines de structure

Les glycoprotéines de structure sont un ensemble très vaste de glycoprotéines présentes dans les tissus conjonctifs. La plus abondante est la fibronectine qui, au-delà de son rôle de cohésion de la matrice extracellulaire, joue un rôle important

dans la cicatrisation [21] puisqu'elle stimule la migration des kératinocytes et des fibroblastes, ainsi que la contraction des plaies. La thrombospondine-1 est une glycoprotéine activatrice du TGF- β , stimulant ainsi la production de matrice extracellulaire et la contraction des plaies par les myofibroblastes [22]. La ténascine-C, glycoprotéine fortement exprimée chez l'embryon et ré-exprimée chez l'adulte en cas de plaie, possède des propriétés pro-inflammatoires en activant les macrophages et stimule l'activité des fibroblastes [23].

INTÉGRINES ET CICATRISATION

Les intégrines sont des protéines transmembranaires formées de deux sous-unités, α et β , qui permettent l'adhésion des cellules sur les macromolécules de la matrice extracellulaire. Elles sont des partenaires très importants dans la cicatrisation [24]. Outre leur fonction de protéines adhésives, les intégrines sont impliquées dans la régulation des activités cellulaires et jouent un rôle majeur dans les interactions entre cellules et matrice extracellulaire. L'intégrine $\beta 1$, en particulier est nécessaire pour la fermeture des plaies expérimentales chez la souris [25]. Elle permet également la migration des kératinocytes *in vivo*. La sous-unité $\alpha 3$, associée à la sous-unité $\beta 1$ pour former l'intégrine $\alpha 3\beta 1$, paraît jouer un rôle majeur dans la ré-épithélialisation des plaies [26].

MATRIKINES ET CICATRISATION

Les matrikines sont des fragments peptidiques provenant de la dégradation partielle des macromolécules de la matrice extracellulaire et capables de réguler de nombreuses activités cellulaires [3]. De nombreux résultats provenant de notre laboratoire et d'autres démontrent que ces peptides peuvent jouer un rôle important dans le contrôle du processus cicatriciel. Elles sont libérées, en particulier, lors des remaniements protéolytiques nécessaires au bon déroulement du processus de cicatrisation. Leur importance *in vivo* a été démontrée notamment par des expériences effectuées chez des souris déficientes en collagénase [27], chez qui la cicatrisation est extrêmement ralentie.

Notre laboratoire a été l'un des tout premiers à démontrer que des fragments de macromolécules de la matrice extracellulaire, en l'occurrence des glycoprotéines de structure, étaient capables de réguler certaines fonctions des fibroblastes [28]. Peu de temps après, Laskine et al démontraient que des peptides provenant de la dégradation du collagène et contenant 3 à 5 répétitions de la séquence d'acides aminés proline-hydroxyproline-glycine, typique des domaines en triple hélice, pouvaient exercer un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles [29].

Les peptides provenant de la dégradation de l'élastine, également appelés « élastokines » possèdent de nombreuses propriétés activatrices de la cicatrisation. Ils sont capables d'activer les monocytes/macrophages et les neutrophiles, possèdent des

propriétés chimiotactiques, stimulent la migration des leucocytes, la migration des kératinocytes, la prolifération des fibroblastes, l'angiogénèse, la vasodilatation des artérioles et le remodelage de la matrice extracellulaire. Les élastokines interagissent avec un récepteur spécifique de la membrane des cellules cibles, activant plusieurs voies de transduction intracellulaires responsables des effets biologiques [30].

Les glycoprotéines de structure de la matrice extracellulaire sont également une source importante de matrikines. Ainsi, le domaine LG3, situé à l'extrémité C-terminale de la laminine 3.3.2 (également appelée laminine-5), une glycoprotéine de la membrane basale épidermique, possède également des propriétés activatrices de la cicatrisation puisqu'il est capable de stimuler la migration et la prolifération des kératinocytes. Cet effet dépend d'une interaction entre LG3 et l'intégrine $\alpha 3 \beta 1$ [31]. La té nascine-C, déjà mentionnée plus haut, contient de nombreux domaines dits « EGF-like » qui, par leur ressemblance avec l'Epidermal Growth Factor (EGF) peuvent, après libération par des protéases, se lier au récepteur d'EGF présent sur la membrane cellulaire pour activer la prolifération et la migration des fibroblastes [32].

Une des matrikines les plus anciennement caractérisées et les plus utilisées pour la réparation tissulaire est le tripeptide glycy-histidyl-lysine (GHK), dont les propriétés ont été mises en évidence dans notre laboratoire [33]. Ce peptide est trouvé dans de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire, en particulier la chaîne $\alpha 2$ des collagènes de type I, V et IX, la glycoprotéine SPARC (également appelée ostéonectine ou BM40), et la thrombospondine-1. Il peut être libéré *in vivo* sous l'effet de plusieurs enzymes protéolytiques. On le retrouve dans les liquides biologiques soit sous forme libre, soit sous forme d'un complexe avec un ion Cu^{++} (GHK-Cu). Le tripeptide GHK possède de nombreuses propriétés activatrices de la cicatrisation puisqu'il stimule la synthèse de collagène et celle des protéoglycannes, mais aussi le remodelage tissulaire. Il stimule la production de FGF2, de TGF- $\beta 1$ et de VEGF par les fibroblastes [34]. GHK et GHK-Cu sont maintenant utilisés aux USA et en Asie dans de nombreuses préparations commerciales stimulant la réparation tissulaire.

CELLULES SOUCHES, MATRICE EXTRACELLULAIRE ET CICA-TRISATION

Les cellules souches sont des cellules multipotentes avec des capacités d'auto-renouvellement illimitées et capables de donner naissance à de nombreux types de cellules différenciées comme les kératinocytes, les fibroblastes, les ostéoblastes, les chondrocytes, les myoblastes, etc.... Ces capacités de différenciation et d'auto-renouvellement permettant la reconstitution de tissus lésés, font d'elles un partenaire potentiel majeur dans la réparation tissulaire [35]. Des études pré-cliniques effectuées avec des cellules souches embryonnaires humaines et avec des cellules souches pluripotentes induites *in vitro* (« induced Pluripotent Stem Cells », iPSC) à partir de fibroblastes ont démontré leur intérêt potentiel. Plusieurs essais thérapeu-

tiques utilisant des cellules souches mésenchymateuses ont déjà été effectués chez des patients souffrant d'ulcérations chroniques, de brûlures ou de lésions post-irradiations. D'autres études cliniques ont été effectuées avec des cellules souches issues de tissu adipeux ou de peau humaine, et ont donné des résultats très encourageants [36]. En sus de leurs capacités de différenciation, les cellules souches contribuent à la réparation tissulaire en sécrétant de grandes quantités de protéines de la matrice extracellulaire, en particulier des collagènes, mais aussi des facteurs de croissance, des cytokines et des facteurs angiogéniques.

Les cellules souches adultes résident dans des niches qui leur procurent le microenvironnement nécessaire pour l'acquisition et le maintien de leurs propriétés. La matrice extracellulaire de ces niches joue un rôle majeur dans la maturation et le comportement de ces cellules [37]. Ainsi les macromolécules de la matrice extracellulaire peuvent stocker des facteurs de croissance, faciliter leur interaction avec leurs récepteurs spécifiques, les protéger contre les protéases, ou moduler leur activité. Par exemple, l'adhésion des cellules souches épithéliales aux protéines de la membrane basale épidermique est nécessaire au maintien de leurs caractéristiques de cellules progénitrices. De même, l'acide hyaluronique module la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en myofibroblastes. Là encore, ces effets dépendent essentiellement de la taille des fragments d'acide hyaluronique [38]. D'une manière générale, la matrice extracellulaire est un composant essentiel de la niche des cellules souches épithéliales. L'interaction des cellules souches avec les protéines matricielles s'effectue par le biais d'intégrines de la membrane cellulaire, comme dans le cas des cellules différenciées [39]. Ainsi, l'expression de l'intégrine $\beta 1$ par les cellules souches épidermiques humaines paraît essentielle pour leur prolifération. De même, de nombreuses intégrines ont été impliquées dans la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en myofibroblastes et dans la différenciation des cellules progénitrices endothéliales qui permet la revascularisation de la zone lésée.

On notera également que certaines matrikines sont capables de stimuler la prolifération des cellules souches. Ainsi, le complexe GHK-Cu, cité plus haut, augmente l'expression de la protéine p63, qui favorise les capacités prolifératives des cellules souches épidermiques de l'adulte. Cet effet est indépendant de la présence des ions cuivriques [40].

La mise en évidence du partenariat entre cellules souches et matrice extracellulaire pour la réparation tissulaire a amené plusieurs équipes à proposer des associations entre celles-ci et les matrices reconstituées *in vitro* pour reproduire la structure tridimensionnelle de leur niche originelle. Ainsi, des essais précliniques ont été réalisés en ensemençant des préparations de cellules souches dans des éponges de collagène [41] dans des matrices extracellulaires décellularisées [42] ou dans un hydrogel synthétique [43]. Ces matrices étaient ensuite appliquées sur la plaie afin de permettre une colonisation de celle-ci par les cellules souchesensemencées. Les résultats obtenus ont été très encourageants et plusieurs études cliniques préliminaires ont montré une réduction significative du temps de fermeture des plaies [35]. Une société Sud-Coréenne (Anterogen) vient de mettre sur le marché asiatique un

produit (Cupistem®) à base de cellules souches humaines provenant de tissu adipeux, ensemencées dans un gel de fibrine. Un autre produit (Grafix®) constitué de préparations de membranes placentaires enrichies en cellules souches, produit par la société Osiris Therapeutics, est en étude clinique de phase 4 aux Etats-Unis. De nombreux autres essais cliniques contrôlés devront toutefois encore être réalisés avant de pouvoir conclure à la possibilité d'utilisation thérapeutique de tels produits sur une grande échelle.

CONCLUSION

L'ensemble des travaux présentés dans cet article montre que la matrice extracellulaire et ses constituants macromoléculaires constituent un partenaire essentiel pour la cicatrisation des plaies. Chacune de ses molécules constitutives peut, soit directement, soit après protéolyse partielle avec libération de matrikines, réguler l'activité des cellules impliquées dans le processus de réparation tissulaire. Les mécanismes mis en jeu sont multiples puisqu'ils peuvent consister en une activation de la synthèse protéique, une stimulation de la migration cellulaire, une modulation de l'expression et de l'activité des protéinases ou une interaction avec des facteurs de croissance, des cytokines et/ou des chimiokines capables de moduler leur activité. Elles peuvent aussi permettre la reconstitution d'une niche favorable à la multiplication et la différenciation des cellules souches. Certaines de ces caractéristiques ont d'ores et déjà été exploitées pour des applications thérapeutiques. Une meilleure connaissance des mécanismes mis en jeu devrait toutefois ouvrir de nouvelles pistes pour le traitement des plaies chroniques.

RÉFÉRENCES

- [1] Sen CK, Gordilio GM, Roy S, *et al.* Human skin wounds : a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Rep Regen.* 2009;17:763-71.
- [2] Drew P, Posnett J, Rusling L. Wound Care Audit Team. The cost of wound care for a local population in England. *Int Wound J.* 2007;4:149-55.
- [3] Maquart FX, Siméon A, Pasco S, Monboisse JC. Régulation de l'activité cellulaire par la matrice extracellulaire : le concept de matrikines. *J Soc Biol.* 1999;193:423-8.
- [4] Reinkes JM, Sorg H. Wound repair and regeneration *Eur Surg Res* 2012;49:35-43.
- [5] Clark RA, Lanigan JM, Della Pelle P *et al.* Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. *J Invest Dermatol.* 1982;9:269-76.
- [6] Darby IA, Laverdt B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2014;7:301-11.
- [7] Rohani MG, Parks WC. Matrix remodelling by MMPs during wound repair. *Matrix Biol.* 2015;44-46:113-21.

- [8] Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J.* 2012; doc:10.1111/j.1742-481X.2012.01057.x.
- [9] Lo DD, Zimmerman AS, Nauta A *et al.* Scarless fetal skin wound healing update. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2012;96:237-47.
- [10] Ghazi K, Deng-Pichon U, Warnet JM, Rat P. Hyaluronan fragments improve wound healing on *in vitro* cutaneous model through P2X7 purinoreceptor basal activation: role of molecular weight. *PLoS One.* 2012;7:e48351.
- [11] David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschevrel B *et al.* Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Rep Reg.* 2008;16:274-87.
- [12] Yamaguchi Y, Mann DM, Ruoslahti E. Negative regulation of the transforming growth factor- β by the proteoglycan decorin. *Nature* 1990;346:281-84.
- [13] Merrilees MJ, Lemire JM, Fisher JW *et al.* Retrovirally-mediated overexpression of versican V3 by arterial smooth muscle cell induces tropoelastin synthesis and elastic fiber formation *in vitro* and *in neo-intima* after vascular injury. *Circ Res.* 2002; 90:481-7.
- [14] Cattaruzza S, Perris R. Proteoglycan control of cell movement during wound healing and cancer spreading. *Matrix Biol.* 2005;24:400-17.
- [15] Hattori N, Carinno DA, Lauer ME *et al.* Pericellular versican regulates the fibroblast-myofibroblast transition: a role for ADAMTS5 protease-mediated proteolysis. *J Biol Chem.* 2007;39:505-28.
- [16] Zhou Z, Wang J, Cao R *et al.* Impaired angiogenesis, delayed wound healing and retarded tumor growth in perlecan heparan sulfate deficient mice. *Cancer Res.* 2004;64:4699-702.
- [17] Stepp MA, Gibson HE, Gala PH *et al.* Defects in keratinocyte activation during wound healing in the syndecan-1- deficient mice. *J Cell Sci.* 2002;115:4517-31.
- [18] Echtermeyer F, Streit M, Wilcox-Adelman S *et al.* Delayed wound repair and impaired angiogenesis in mice lacking syndecan-4. *J Clin Invest.* 2001;107:R9-R14.
- [19] Peplow PV. Glycosaminoglycan: a candidate to stimulate the repair of chronic wounds. *Thromb Haemostas.* 2005;94:4-16.
- [20] Frescaline G, Boudierlique T, *et al.* Glycoaminoglycan mimetic associated to human mesenchymal stem cell-based scaffolds in inhibit ectopic bone formation but induce angiogenesis *in vivo*. *Tiss Eng.* 2013;19:1641-53.
- [21] Lenselink EA. Role of fibronectin in normal wound healing. *Int Wound J.* 2013; doi:10.1111/iwj.12109.
- [22] Murphy-Ullrich JE, Poczatek M. Activation of latent TGF-beta by thrombospondin-1: mechanisms and physiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000;11:59-69.
- [23] Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun. Signal.* 2009;3:287-310.
- [24] Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. *EMBO J.* 2002;21:3919-26.
- [25] Grose R, Hutter C, Bloch W *et al.* A crucial role of β 1-integrin for keratinocyte migration *in vitro* and during cutaneous wound repair. *Development.* 2002; 129:2303-15.
- [26] Reynolds LE, Conti FJ, Silva R *et al.* α 3 β 1 integrin-controlled Smad 7 regulates reepithelialization during wound healing in mice. *J Clin Invest.* 2008;118:965-74.
- [27] Mirastschijski U, Haskema CJ, Tomasek JJ, Agren MS. Matrix metalloproteinase inhibitor GM6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in skin wounds. *Exp Cell Res.* 2004;229:465-75.

- [28] Maquart FX, Cornillet-Stoupy J, Randoux A, Borel JP. Inhibition of fibroblastic cell division by a fraction of structural glycoproteins extracted from rabbit dermis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;125:509-15.
- [29] Laskin DL, Kimura T, Sakakibara S *et al.* Chemotactic activity of collagen-like polypeptides for human peripheral blood neutrophils. *J Leukoc Biol.* 1986;39:255-66.
- [30] Antonicelli F, Bellon G, Lorimier S, Hornebeck W. Role of the elastin receptor complex (S-Gal/Cath-A/Neu-1) in skin repair and regeneration. *Wound Rep Reg.* 2009;17:631-8.
- [31] Shang M, Koshikawa M, Schenk S, Quaranta V. The LG3 module of laminin-5 harbors a binding site for integrin alpha3beta1 that promotes cell adhesion, spreading and migration. *J Biol Chem.* 2001;276:33045-53.
- [32] Swindle CS, Tran KT, Johnson TD *et al.* Epidermal Growth Factor (EGF)-like repeats of human tenascin-C as ligands for EGF-receptor. *J Cell Biol.* 2001; 154:459-68.
- [33] Maquart FX, Bellon G, Chaqour B *et al.* *In vivo* stimulation of connective tissue accumulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ in rat experimental wounds. *J Clin Invest.* 1993;92:2368-76.
- [34] Pickart L. The human tripeptide GHK and tissue remodelling. *J. Biomater Sci Polymer Edn* 2008;19:969-988.
- [35] Maxson S, Lopez EA, Danilkovitch-Miagkova A *et al.* Concise review : role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Transpl Med.* 2012;1:142-49.
- [36] Teng M, Huang Y, Zhang H. Application of stem cells in wound healing — An update. *Wound Rep Regen* 2014;22:151-160.
- [37] Volk SW, Iqbal SA, Bayat A. Interactions of the extracellular matrix and progenitor cells in cutaneous wound healing. *Adv Wound Care.* 2013;2:261-72.
- [38] Mahayan AS, Pilling D, Gomer RH. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One.* 2011; 6:e26078.
- [39] Hsu YC, Li L, Fuchs E. Emerging interactions between skin stem cells and their niches. *Nat Med.* 2014;20:847-56.
- [40] Choi HR, Kang YA, Ryoo SJ *et al.* Stem cell recovering effect of copper-free GHK in skin. *J Pept Sci.* 2012;18:685-90.
- [41] Yoshikawa T, Mitsuno H, Nonaka I *et al.* Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:860-77.
- [42] Zhang Y, Li J, Davis ME, Pei M. Delineation of *in vitro* chondrogenesis of human synovial stem cells following preconditioning using decellularized matrix. *Acta Biomater.* 2015;20:39-50.
- [43] Rustad KC, Wong VW, Sorkin M *et al.* Enhancement of stem cell angiogenic capacity and stemness by a biomimetic hydrogel scaffold. *Biomaterials.* 2012; 33:80-90.

COMMUNIQUÉ

Un communiqué exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 13 octobre 2015, a adopté le texte de ce communiqué avec 64 voix pour, 4 voix contre et 10 abstentions.

Les complications du diabète de type 2 exigent une prévention multifactorielle qui passe obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique

Claude JAFFIOL *, Pierre GODEAU * (Rapporteurs)

Au nom de la commission XVI (Médecine générale et exercice médical libéral)

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Certains auteurs ont récemment remis en cause l'intérêt de contrôler l'équilibre glycémique des personnes diabétiques de type 2 [1] tout en contestant l'efficacité des traitements hypoglycémiant par rapport à leurs risques potentiels [2]. Cette prise de position est essentiellement fondée sur des publications [3-5] qui n'ont pu mettre en évidence un bénéfice cardiovasculaire significatif chez des patients soumis à un traitement intensif par rapport à une approche conventionnelle. Toutefois, ces études ont été conduites sur une courte durée de temps et sur des populations hétérogènes présentant déjà des complications vasculaires, ce qui conduit à faire des réserves sur l'interprétation de leurs résultats [6].

À l'opposé, d'autres travaux, menés sur un temps d'observation prolongé [7] ou mis en œuvre chez des sujets plus jeunes [8-9], confirment le bénéfice d'une réduction de l'hyperglycémie sur le risque micro- mais aussi macro-angiopathique, avec une diminution de la mortalité après 10 ans de suivi [10]. L'intérêt d'une intervention optimale sur le niveau glycémique dans la prévention des complications cardiovasculaires est, en outre, pleinement attesté par les résultats de l'étude EDIC suivant celle du DCCT au cours du diabète de type 1 [11]

* Membre de l'Académie nationale de médecine

En se fondant sur les plus récentes données de la littérature et sur cinquante années de pratique qui ont considérablement amélioré le pronostic des patients diabétiques, on est en droit d'affirmer que :

- 1. l'optimisation glycémique réduit les complications micro-angiopathiques dans toutes les variétés de diabète [12-13].** La preuve est parfois moins évidente pour les complications macro-vasculaires lorsqu'il s'agit de sujets déjà porteurs de lésions chronicisées peu sensibles à la réduction de l'hyperglycémie. En revanche, le bénéfice devient significatif chez les patients diabétiques non ou peu compliqués, précocement traités, suivis sur une longue période [10].
- 2. la prise en charge des autres facteurs de risque** est indispensable mais ne doit pas occulter l'importance de traiter parallèlement l'hyperglycémie. En effet, les essais prospectifs montrent l'efficacité de ces mesures conjointes sur la survenue des événements cardio-vasculaires [7-14].
- 3. l'HbA1c reste un indicateur fiable du déséquilibre glycémique [15].** Son niveau cible doit être personnalisé afin d'adapter l'intensification thérapeutique aux besoins individualisés de chaque personne diabétique [16].
- 4. la large panoplie de médicaments hypoglycémiant permet de personnaliser la conduite thérapeutique [16]** en optimisant le rapport bénéfice/risques, avec, notamment, une diminution du risque d'accidents hypoglycémiques et de prise pondérale avec les nouveaux médicaments.

Mettre en doute l'intérêt des traitements hypoglycémiant pour prévenir les complications cardio-vasculaires du diabète de type 2 conduit à ignorer les remarquables progrès obtenus dans la prise en charge multifactorielle de cette affection. Par ailleurs, ne prendre en compte que le risque cardio-vasculaire tend à ignorer les autres complications, oculaires, rénales et neurologiques, où le contrôle glycémique joue un rôle préventif capital. Cette attitude ne peut que porter un préjudice grave aux patients qui seraient tentés de négliger les conseils thérapeutiques fondés sur des bases solides et sur des années d'expérience.

Ce communiqué a été rédigé avec l'appui de la Société francophone du diabète*, du Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques et de l'Association Française des Diabétiques** André Scheen *, Bernard Bauduceau *, Jacques Bringer *, Pierre Fontaine *, Samy Hadjadj *; ** Gérard Raymond

* Membre de l'ANM

RÉFÉRENCES

- [1] Bousageon R, Pouchain D, Renard V. Reconsidérer les bénéfices et les risques des médicaments hypoglycémiant du diabète de type 2. *Exercer*. 2014;115:238-43.

- [2] Boussageon R, Gueyffier F. Approche factuelle et centrée sur les bénéfices cliniques des traitements pharmacologiques des patients diabétiques de type 2. *Exercer*. 2013; 110:278-86.
- [3] The ACCORD study group. Effects of intensive lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- [4] The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- [5] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. for the VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360:129-39.
- [6] Scheen AJ, Charbonnel B- Effects of glucose lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes:a critical reappraisal. *Diabetes Metab*. 2014;40:176-85.
- [7] Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL et al. Follow up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
- [8] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS Group) Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications of overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:834-65.
- [9] Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC et al. Veterans Affairs Diabetes Trial. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs: diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes*. 2009; 58:2642-8.
- [10] Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al., 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- [11] Complications (DCCT/EDIC) S Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
- [12] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
- [13] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of complications in insulin dependant diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
- [14] Gaede P. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
- [15] Nathan et al. A1c- Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473-8.
- [16] Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. *Diabetes Care*, 2015;38:140-9.

COMMUNIQUÉ

Un communiqué exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie saisie dans sa séance du mardi 27 octobre 2015, a adopté le texte de ce communiqué avec 58 voix pour, 4 voix contre et 5 abstentions.

À propos du maintien ou de la levée de l'obligation vaccinale

Yves BUISSON *, Pierre BÉGUÉ * (Rapporteurs)

Au nom de la commission VII (Maladies infectieuses et tropicales)

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

En France, trois vaccins relèvent encore d'un régime obligatoire : ce sont les vaccins contre le tétanos, la diphtérie et la poliomyélite. Avec le temps, cette situation est devenue paradoxale puisque les trois maladies ciblées par la vaccination obligatoire ne sont plus à l'avant-scène des risques infectieux encourus par la population française alors que d'autres maladies infectieuses dont l'impact en santé publique est considérable (coqueluche, hépatite B, rougeole, rubéole, oreillons, infections invasives à méningocoque ou à *Haemophilus influenzae* de type b,...) ne font l'objet que de recommandations vaccinales. En outre, les vaccins disponibles sur le marché pour l'immunisation des enfants sont des formulations combinées qui associent des valences obligatoires et des valences recommandées. Un tel paradoxe rend le calendrier vaccinal difficile à comprendre par le grand public, difficile à appliquer par les médecins et difficile à justifier par les autorités de santé [1, 2].

Ces dispositions devraient donc être modifiées.

Le concept d'obligation vaccinale est-il désuet ? Faut-il l'abandonner ?

La réponse est clairement non. Abolir l'obligation vaccinale serait interprété comme l'aveu implicite que les vaccins ont une efficacité et une innocuité

* Membre de l'Académie nationale de médecine

discutables. Devenue facultative, la vaccination deviendrait un moyen de prévention comme un autre dont le caractère optionnel serait rapidement exploité par ses détracteurs. La perception du bénéfice collectif en serait aussi probablement altérée. L'exemple des pays européens qui ont supprimé l'obligation vaccinale ne doit en aucun cas être imposé comme un modèle en France où la tradition de la vaccination obligatoire demeure profondément ancrée dans la mémoire collective et où le terme « *recommandé* » n'a pas la même force que dans les pays anglo-saxons [3].

Vers quelles nouvelles conceptions faut-il se diriger ?

1. **Reconsidérer le terme « obligatoire »** : il faut évoluer d'une obligation de principe, jusqu'ici invariablement limitée à trois valences vaccinales, vers une **exigibilité** des preuves de la vaccination dans un certain nombre de circonstances de la vie telles que :
 - l'entrée en collectivité : crèches, garderies, écoles, jusqu'à l'université ;
 - des professions exposées : métiers de la santé, militaires...
 - les cas particuliers : voyageurs, migrants, missions à l'étranger...
 - un contexte épidémique.

Toutes ces conditions nécessiteront des mesures réglementaires adaptées.

2. **Réévaluer le caractère immuable et intangible de ces dispositions** : la liste des vaccinations exigibles devrait être révisée chaque année par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) lors de l'édition du nouveau calendrier vaccinal, en tenant compte de l'actualité de l'épidémiologie des maladies-cibles, des progrès de la vaccinologie et de la balance des avantages et inconvénients.

Comment faire accepter un tel changement ?

Pour être consenties, les modifications préconisées doivent être précédées d'un programme national d'information de grande ampleur, adapté pour un large public (parents, par ex) et pour les professionnels de la santé (médecins, pharmaciens). Cette campagne pédagogique ne peut se concevoir sans un engagement formel de la part de l'autorité politique et sans le soutien actif du Ministère de la santé. Elle doit impliquer les différents organismes en charge de l'éducation pour la santé, tels que le HCSP et l'Agence nationale de santé publique, et devrait aussi bénéficier de la participation de l'Académie nationale de médecine.

RÉFÉRENCE

- [1] Floret D, Bourdillon F. Vaccination : entre recommandation et obligation. *Actualité et dossier en santé publique*. 2013;83:54-56.
- [2] Truchet D. L'avenir de l'obligation vaccinale : aspects juridiques. *Bul. Acad Natle Méd*. 2010;194(4-5):733-40.
- [3] Bégué P. Le refus des vaccinations. Aspects actuels en 2012 et solutions en santé publique (2012). *Bull Acad Natle Méd*. 2012;196(3):603-18.

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

Séance du 13 octobre 2015

Patrick MORNET — « **Gaston Contremoulins 1869-1950** », Association des Anciens Internes des Hôpitaux de Paris, 2013, 191 p.

Le « *Prix d'histoire de la médecine de l'Académie Nationale de Médecine et de la Société d'Histoire de la Médecine* » récompensant un ouvrage consacré à l'histoire de la médecine est sollicité par l'auteur, AIHP, ACCA, chef du service de médecine interne h. au CH de St Germain en Laye, élève du **Pr Pierre Godeau**.

Dans sa forme, 191 p. (bien) éditée par l'Association des Anciens Internes des Hôpitaux de Paris (2013), avec cahier photographique central de 8 p, malgré un sous-titre tautologique de « *pionnier visionnaire de la radiologie* », l'ouvrage est d'écriture limpide.

Gaston Contremoulins naît le **29mai 1869** à **Rouen**, vite orphelin d'un père serrurier tué à la guerre (1870), il arrive à Montmartre à 20 ans pour y peindre ; mais il devient **préparateur en micro-photographie** au laboratoire d'histologie de la **faculté de Médecine de Paris** (Prs Mathias-Duval et Félix Guyon) en 1891.

Ayant déposé un brevet de micro-photographie sur les infusoires, médaillé d'argent à l'**Expo internationale de la photographie** pour des coupes micro-photographiques de nerfs et de reins (Palais des beaux arts, **1892**) il y rencontre le Pr **Étienne-Jules Marey (1830-1904)**, physiologiste déjà célèbre pour ses « *images chrono-photographiques d'animaux et de sang circulant dans le mésentère* ». Invité dans son équipe à la *station physiologique du mouvement, parc des princes*, il y œuvre avec le Pr Anthony (anatomiste du Museum) puis dès 1894, avec le Pr Marie-Odilon Lannelongue, chef de service à Trousseau et collègue de Marey l'Académie des Sciences, sur « *l'étude chrono-photographique de la luxation congénitale de hanche* » (thèse, 1896).

Or, le **28 décembre 1895**, **Wilhelm Conrad Röntgen**, Pr de Physique à l'Université de Wurzburg (1845-1923) a présenté la 1° « radiographie », celle de la **main de son épouse Bertha R.** (> 30 minutes d'exposition aux rayons « X », car de nature encore inconnue, émis par l'anti-cathode d'un tube de Crookes). Ils traversent le corps humain sans, **apparemment**, nuire. Informées, les **chancelleries européennes** et l'**Académie des Sciences** relaient la nouvelle vers le monde (*Le Petit Parisien* du 17 janvier

1896), avant que, trois jours plus tard, le **20.01.1896, Henri Poincaré** (1854-1912) **présente à l'Institut la première radiographie française, une main**, par les Drs P. Oudin et T. Barthélémy. Les Prs M. Duval et F. Guyon créent, dans leur laboratoire, **une « Unité de Rayons X »** confiée au Dr Charles Rémy, chirurgien à l'Hôpital de Nanterre. Son aide Contremoulins (26 ans), rapatrié du laboratoire Marey 3 ans plus tôt, et lui élaborent une radiologie expérimentale sur cadavres. Marey y imagine l'artériographie (encéphale, mains) par « *injection d'une suspension de poudre métallique (« Bronze») véhiculée par de la cire à cacheter dissoute dans l'alcool* ».

De ce moment, **E.J. Marey**, alors **Professeur au Collège de France**, bientôt **président des Académies des Sciences** et de **Médecine**, rapportera jusqu'à sa mort (1904) les travaux de son ancien préparateur. En **1896** Rémy reçoit un traumatisé cranien par balle céphalique avec cécité immédiate, visible aux RX, mais où, précisément ? **GC construit un casque** avec tube de Crookes et plaque photographique opposés et solidaires. 8 h. d'exposition situent la balle sur le chiasma mais sans extraction possible. **1 an après = une radiodermite majeure est apparue** et l'extraction reste impossible.

Ainsi naît une **autre histoire inachevée, celle de la radio-protection**, avec Lannelongue-1897 (AS), Potter-1897, Benoist-1902, Rollin dentiste à Boston-1901 à 1904, Schonberg-1903 qui convergent vers Antoine Bécélère-1904 enseignant à l'Hôpital Tenon « *les RX sont comme la lance d'Achille, ils blessent et ils guérissent* ».

Inspiré de photogrammétrie, GC invente la **stéréoradiographie** (2 tubes de Crookes angulés) avec compas-guide métallique, 3 points d'appui céphaliques (frontal et temporaux) et aiguille mobile (CRAS, 1897, brevet 04.11.97), ancêtre des **stéréotaxies neurochirurgicale** (encéphale) et **ophtalmologique** (localisation géométrique des corps étrangers intra-oculaires). Le prix médecine et chirurgie « **Montyon** » de l'Académie des Sciences est décerné à Marey et Contremoulins (1897), ce qui offusque Rémy qui le chasse.

Le **Pr Guyon**, chef du service d'urologie de Necker, l'invite immédiatement à résoudre sa difficulté de localisation des lithiases urinaires. En **1898**, notre héros, quoique non médecin, devient **chef du Laboratoire de radiologie de Necker**, comme Albert Londres (1858-1917) photographe de Charcot, à la Salpêtrière. **L'autodidacte GC** va apprendre **la nocivité des RX à l'École Normale Supérieure**, future radiobiologie, après sa malheureuse expérience chiasmatisque. Ainsi imagine-t-il une radio-protection plombée efficace (gants, lunettes, tabliers de plomb, radioprotection plombée de la salle, obligatoires), et très surveillée aujourd'hui, en découleront pour les hôpitaux et laboratoires.

1900 : conseil municipal et AP créent **4 laboratoires de radiologie pour les hôpitaux de Paris** (A. Londres/Salpêtrière, GC/Necker, Vaillant/Baudelocque et Dr Leray/St Antoine). Il divise le sien en technique (avec tours et fraiseuses) et recherche en métroradiologie topographique exacte, à l'heure où l'on ne pratique qu'une seule incidence sur une fracture de membre. Une **table métroradiographie universelle**

portant son nom, fixée au sol, à tiroirs pour changer les plaques photographiques, le mène à la présentation à l'ANM, le **08.01.1901**, d'une « *métroradiographie universelle, pour des images fidèles et comparables entre elles par métroradioscope* » (brevet 1902). Disjoncteur pour temps de pose, quantification de la pénétration des RX émis par le tube RX, réglettes à curseur de positionnement du patient, cadre plafonnier et conformateur pour radio-pelvimétrie sont autant d'exemples d'amélioration de qualité faisant **de l'homme un pionnier, aussi, de la radio-protection**. En 1902, le laboratoire de Necker (et Baudelocque rattaché) devient « labo principal des hôpitaux » **En janvier 1903, sont proposées des « chambres de radioscopie »** dans 20 hôpitaux, la scopie, bien que beaucoup plus irradiante mais plus simple étant privilégiée des médecins (Guilleminot/Pr Bouchard, Dr Belot/Pr Broca, physicien, Dr Chicotot/Pr Darier). Se pliant au budget, Contremoulins souffle le verre de ses tubes RX alors que le Pr Antoine Béclère (Tenon) recharge, chez lui, les batteries rapportées le matin à l'hôpital, en fiacre loué. **1904** = GC assume 30 % des examens de l'AP, localisations de CE tête-thorax et membres (*ANM, 15.05.04*), des pelvimétries avant pratique de myélolipiodol. **1905** = en Allemagne, l'acte de radiodiagnostic ou de radiothérapie relève du seul Dr en médecine (loi du 30.11.1892 lui donnant le monopole d'exercice pour lutter contre l'exercice illégal). GC sollicite une dispense de baccalauréat/PCN pour débiter sa médecine, refusée, alors qu'il publie *Métroradiographie universelle (Annales d'électrobiologie, 1905)* et invente le disjoncteur.

La polémique médecins-non-médecins enfle, du Conseil de Paris à l'Académie des Sciences, jusqu'au président du Conseil, le Dr G. Clémenceau. Le *rapport du Pr Chauffard (ANM, 01.06)* reconnaît l'existence des « radiographes » (comme contremoulins) que défendent les chirurgiens des hôpitaux (Paul Reynier), en Hollande, Belgique, Argentine et lui, au nom des « *22 facteurs physiques, géométriques intervenant dans la bonne image, un seul facteur faussant le résultat d'une bonne image radiologique* ». Le **rapport (1909)** des 39 membres de l'Académie des Sciences (Lippman, Poincaré...) venus à Necker apaise le conflit, maintient ces « radiographes » méritants jusqu'à leur extinction et rend hommage à GC, sollicitant (vainement) le rattachement de son labo à l'EPHE. La radioprotection le passionne désormais (1910). **10 postes de radiologistes des Hôpitaux sont ouverts à l'AP.**

1914-1918 : malgré l'**hostilité d'Antoine Béclère**, le commandement militaire de Paris désigne GC comme responsable d'antenne chirurgicale de l'arrière, après que le tube de Coolidge (tungstène) eût remplacé celui de Crookes (1913). L'activité à Necker est intense (corps étrangers, balles, éclats d'obus, fracas osseux, abdomen, thorax et membres) avec le médecin major Hirtz et les chirurgiens Legueu et Delbet. La scopie réduit la localisation intra-crânienne de 2h30 (1914) à moins de 40 m. (*ANM, 09.05.16*). **37 780 examens** sont pratiqués avec garde (GC) de 28h./48 h. En 1917, Routier (*Sté chirurgie, 28.02.17*), E. Kirmisson, P. Reynier (*ANM, 17.04.17*) font l'éloge de la « **radiochirurgie** ». En 1918, GC invente bonnette, écran mobile et compas-schémas,

Ayant refusé une invitation nord américaine en 1918, il emploie dès **1920** le **Potter Bucky**, l'**antidiffuseur de Lippman** (prix Nobel physique 1910) et contribue à la **1° myélographie lipiodolée** de **Jean Athanase Sicard** et de son élève **Jean Forestier** en **1921**, à la **Salpêtrière**. Techniques de repérage des **fractures du col du fémur**, nouveaux **enclouages fémoraux, prothèses** (coude en 1925, pour tumeur à myéloplaxe, retirée en 1985) suivent. En **1929**, **Pierre Delbet**, chef du service d'orthopédie Necker puis **Maurice Robineau**, publient la « *biomécanique de la luxation de hanche, la marche et les boïteries* » qui seront suivis par Ducroquet (1965) et Robert Méary qui tourne chez Merle d'Aubigné « *sur les pas de Marey* ».

1934 : la retraite forcée de l'AP de Contremoulins au CH de **St Germain en Laye** engendre son **brevet de tomographe axial (1940)** visionnaire prélude au scanner RX. Mais une **cécité** par **cataracte radique** (banale aujourd'hui) le conduit au suicide par cyanure (21.11.1950).

L'histoire, réhabilitant ces mémoires comble un vide de reconnaissance envers cette médecine courageuse et mérite l'éloge dans le Prix. Sans l'attendre, le Dr Patrick Mornet a offert ses archives à notre Académie.

Emmanuel Alain CABANIS

VIE DE L'ACADÉMIE

CONFÉRENCE INVITÉE

Présentation du modèle du Service de Santé des Armées 2020

Jean-Marc DEBONNE*

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Mesdames et messieurs les membres de l'académie de médecine.

Je tiens avant tout à vous remercier pour l'honneur que vous me faites en m'invitant à nouveau à venir m'exprimer devant vous.

Il y a deux ans en effet, je vous présentais ici même les grands principes du projet SSA 2020. La mise en œuvre du modèle de service qui en découle nous a amené à faire des choix et à prendre des décisions, dont certaines ont été particulièrement difficiles. Vous m'avez fait part, monsieur le Secrétaire perpétuel, de votre inquiétude peu de temps après l'annonce de la fermeture de l'hôpital d'instruction des armées (HIA) du Val-de-Grâce.

En réponse à votre courrier, je vous ai proposé de venir vous éclairer sur les raisons qui ont conduit à cette décision. Comme je vais m'attacher à vous le montrer, notre but n'était bien sûr pas de fragiliser le Service de santé des armées, mais au contraire de le préparer à relever les défis que nous lancent l'époque et l'environnement dans lesquels nous évoluons.

Dans le temps qui m'est imparti je ne décrirai pas le nouveau modèle de service dans ses multiples aspects. Je ne souhaite pas non plus résumer mon propos aux seuls motifs de la fermeture de l'HIA du Val-de-Grâce. Je me tiens prêt à répondre à vos questions sur ce sujet.

En fait, j'ai considéré qu'au-delà de la fermeture de cet hôpital et du symbole qu'il représente, c'est le devenir de la Médecine Militaire qui vous préoccupait. Il me semble personnellement, sans remettre en question la notoriété du Val et l'excellence

* Médecin général des armées. Directeur central du Service de santé des armées.

qu'il a très longtemps incarnée, que le vrai sujet est bien celui-là. Il n'y a guère de meilleur lieu pour en parler que l'Académie de Médecine, dont plusieurs membres éminents ont été des médecins militaires.

La finalité de la Médecine Militaire est le soutien des forces armées en opérations, et particulièrement en opérations extérieures. Il s'agit en fait de la mission *princeps* du Service de santé des armées.

Pour remplir cette mission, le service a développé au fil du temps un domaine de compétences global qui se met en œuvre bien avant l'engagement opérationnel des armées et se poursuit bien après leur retour sur le territoire national, dans un cycle continu d'activités souvent portées par les mêmes personnels. Il s'agit en effet pour ceux-ci d'assurer au quotidien :

- tout d'abord la préparation des militaires à l'engagement, étape qui comprend en premier lieu la sélection et la détermination des aptitudes requises pour l'exercice de métiers multiples dans des milieux d'une grande diversité. Mais aussi la prévention, qui va bien au-delà des seules vaccinations, pour faire une large place à l'éducation pour la santé d'une population exposée à bien d'autres risques. La formation des soldats et des auxiliaires sanitaires au secourisme au combat est un autre aspect essentiel de cette préparation à l'engagement ;
- le soutien direct des forces sur le terrain constitue l'étape qui relève le plus des compétences et aptitudes exclusives du Service de santé des armées. Vous percevez aisément l'extrême complexité que représente la coordination permanente des nombreux acteurs qui œuvrent au sein de la chaîne santé opérationnelle. Véritable chaîne de vie qui débute souvent sous le feu, son objectif est de rapatrier blessés et malades sur le territoire national en vue de leur prise en charge dans un hôpital d'instruction des armées. Le déploiement d'une chaîne santé opérationnelle complète, autonome et réactive, est toujours un défi tant les conditions sont différentes d'un théâtre à l'autre ;
- la troisième étape enfin est la prise en charge des blessés et malades rapatriés sur le territoire national, en vue de leur guérison et de leur réhabilitation. C'est une étape souvent longue et difficile pour les blessés les plus graves et leurs familles, car il s'agit souvent de leur apprendre à vivre avec des séquelles, physiques ou psychiques, d'autant plus difficiles à accepter qu'elles touchent une population jeune.

Ce domaine de compétences global que je viens d'évoquer au travers des trois grandes étapes du soutien santé des forces en opérations constitue le cœur de la Médecine Militaire. Une médecine pratiquée par des militaires au profit de militaires. Une médecine qui impose à ses praticiens une parfaite connaissance des armées, de leurs personnels, des risques auxquels ils sont exposés, des affections qui en découlent, et des modalités de leur prise en charge qui ne sauraient s'affranchir des spécificités des milieux d'exercice. Mais une médecine aussi qui exige de ses praticiens, au-delà de leurs compétences techniques, des aptitudes tout aussi difficiles à

acquérir car elles demandent une formation adaptée, longue et intensive, pour leur permettre d'exercer en contexte opérationnel et en milieu hostile. Une médecine enfin qui, au-delà des compétences et des aptitudes, demande des qualités humaines qui se forment progressivement tout au long d'une carrière, au sein d'une communauté dont la cohésion repose sur un socle commun de valeurs dont le ciment est avant tout la fraternité.

Si la Médecine Militaire est une somme de compétences, d'aptitudes et de qualités, sa finalité comme je le disais en introduction est bien le soutien des forces en opérations extérieures. Ce soutien santé demande une interaction permanente entre les cinq composantes du SSA que sont la médecine des forces, la médecine hospitalière, le ravitaillement sanitaire, la formation et la recherche. Le SSA français est l'un des rares au monde à disposer encore de ces cinq composantes qui lui permettent de déployer une chaîne santé opérationnelle complète et d'apporter ainsi à tout militaire soumis à un risque lié à son engagement opérationnel la garantie que tout sera mis en œuvre pour préserver, en cas de blessure ou de maladie, ses chances de survie, et le cas échéant, de moindres séquelles.

Le Service de santé remplit cette mission au quotidien, avec une efficacité unanimement saluée. Il est pourtant mis à rude épreuve et a dû relever récemment le défi d'un engagement opérationnel des forces sans précédent depuis plusieurs dizaines d'années. **Mais combien de temps restera-t-il aussi efficace ? Cette question se pose avec de plus en plus d'acuité aujourd'hui pour plusieurs raisons que je rappellerai brièvement.**

1) En premier lieu parce que la sujétion opérationnelle n'a en effet cessé de s'accroître ces dernières années. De ce fait le service a de plus en plus de difficultés à assurer les fonctions du socle, ce qu'il ne fait qu'au prix d'une dégradation progressive des conditions de travail de ses personnels. Chaque année c'est près de 250 équipes médicales et 35 équipes chirurgicales qui ont été projetées sur les différents théâtres d'opérations avec un pic d'engagement simultané qui a atteint jusqu'à 70 équipes médicales et 12 équipes chirurgicales.

2) Et pourtant, le niveau des menaces qui pèsent sur la sécurité nationale aujourd'hui ne permet pas d'envisager une diminution à court ou moyen terme de la charge opérationnelle qui pèse sur nos armées. Bien au contraire, la diversité de ces menaces, la dispersion des forces sur de très vastes territoires, la dureté des conditions de vie et la dangerosité des affrontements ne peuvent qu'accentuer dans les années à venir la pression opérationnelle qui s'exerce sur le Service. Le Service de santé ne saurait pour autant devenir un facteur limitant de la capacité d'intervention des armées françaises.

3) Dans le même temps, les évolutions du système national de santé, lui-même en pleine réorganisation depuis plusieurs années, interrogent fortement la place et le fonctionnement des établissements du SSA au sein de l'offre de soins nationale. D'importantes restructurations sont en cours, particulièrement dans le domaine

hospitalier. Déjà fortement mis en cause ces dernières années, les hôpitaux militaires ne sont pas en situation de résister aux évolutions à venir, sauf à se réformer en profondeur.

4) Il nous faut aussi prendre en compte les évolutions de notre société, et les exigences croissantes de nos concitoyens dans le champ de la santé. Celles-ci concernent, et c'est légitime, la qualité des soins qui substitue progressivement l'obligation de résultats à celle de moyens, y compris sur les théâtres d'opérations. Mais elles concernent aussi les professionnels de santé qui n'acceptent plus les conditions d'exercice qu'ont connues les générations précédentes. Dans le contexte actuel de la démographie médicale, de telles attentes ne peuvent être ignorées.

5) Enfin nul ne saurait minimiser les difficultés économiques et financières que traverse le pays. La loi de programmation militaire (LPM) de 2013 a dimensionné au plus juste les ressources allouées à la Défense avec un impact significatif sur ses effectifs. Le SSA est directement concerné et doit à ce titre rendre 2 000 postes, sur les 16 000 qu'il compte. La récente actualisation de la LPM et l'allègement consenti pour faire face à une menace qui s'exprime aujourd'hui sur le territoire national, n'ont pas eu d'incidence sur l'effort que doit fournir le service.

Alors comment faire face au défi sécuritaire, sanitaire et sociétal que je viens d'évoquer, avec des ressources humaines et financières réduites ? Sachant que le Service a déjà mis en œuvre ces dernières années, des réformes visant à rationaliser son organisation et à optimiser ses ressources. Sachant qu'une réduction homothétique de ses capacités n'est pas compatible avec l'état de tension que connaissent ses cinq composantes. Sachant que l'abandon de l'une ou de l'autre de ses composantes compromettrait définitivement sa capacité à déployer une chaîne santé opérationnelle complète.

En réalité, relever un tel défi dans un tel contexte n'est envisageable qu'à la condition de se remettre en question, d'accepter de changer et de prendre certaines décisions, fussent-elles douloureuses. Le SSA dispose encore de ressources suffisantes pour honorer son contrat opérationnel, même si celui-ci se durcit d'année en année. En effet, la variété des missions et des bénéficiaires qui nous ont été confiés au long de notre histoire nous a amené à développer au fil du temps une offre de soins très diversifiée, qui n'est plus justifiée aujourd'hui. Initialement dédié au soutien santé de la communauté de défense dans sa globalité, incluant familles et retraités, et pendant très longtemps la population des appelés du contingent, le SSA a aussi eu en charge des populations entières en zone tropicale. Les compétences qu'il a été amené à développer l'ont progressivement structuré et dimensionné, mais ce qui a fait sa force jadis, le fragilise aujourd'hui. Car si nombre de ces missions n'ont plus aucune réalité, les capacités qui les portaient ont perduré, générant une dispersion des ressources. D'autre part, l'indépendance du Service vis-à-vis du service public de santé, pour justifiée qu'elle ait pu être, l'a progressivement isolé au sein d'une offre de soins nationale qui se réorganise sans lui. Avec le risque à terme de s'en voir exclu.

Face à une situation de moins en moins tenable malgré des réformes incessantes, le service de santé a décidé en 2012 de changer de modèle, sur la base d'un projet dont je vous ai présenté ici-même les grandes lignes il y a deux ans. Vous en connaissez les deux principes majeurs, la concentration et l'ouverture. Je ne ferai donc que les rappeler :

- la concentration vise à recentrer le Service, ses activités et ses ressources, sur le besoin actuel et à venir des armées, ainsi qu'à densifier ses équipes et ses établissements,
- l'ouverture du Service sur son environnement, tout particulièrement le service public de santé, doit lui permettre d'y trouver sa juste place et d'interagir avec les autres acteurs de la santé grâce à des partenariats institutionnels forts.

Le modèle SSA 2020, qui décline ces deux principes, présente cinq caractéristiques majeures que j'énoncerai brièvement car elles éclairent les décisions que nous avons dû perdre.

- 1) SSA 2020 c'est d'abord un Service de santé dont la vocation opérationnelle est fortement réaffirmée. C'est bien le soutien santé des forces en opérations, englobant les trois étapes que j'ai décrites et considérant les opérations au sens large du terme, qui doit définir les compétences à détenir et le niveau des capacités à réaliser.
- 2) SSA 2020 c'est ensuite un service plus robuste, capable de résister demain à une pression opérationnelle au moins égale voire supérieure à ce qu'elle est aujourd'hui. Pour cela, la densification des équipes, et tout particulièrement celles qui sont projetables sur les théâtres d'opérations, est impérative.
- 3) SSA 2020 c'est nécessairement un nouvel équilibre entre les cinq composantes du Service. La médecine des forces, médecine de premier recours militaire sur les théâtres d'opérations comme sur le territoire national, doit d'urgence être renforcée car elle porte l'indispensable proximité entre le service et les armées. Le corollaire de ce renforcement est un nouveau dimensionnement du modèle hospitalier militaire qui, malgré l'importance des ressources qui lui sont allouées, a lui-même de grandes difficultés à remplir ses missions.
- 4) SSA 2020 c'est encore une cohérence renforcée entre les cinq composantes du service dont les synergies doivent être développées pour plus d'efficacité, mais aussi pour plus d'efficience. L'enjeu ici est la performance du service, condition nécessaire de sa pérennité et de sa capacité à progresser.
- 5) SSA 2020 enfin, c'est un modèle ouvert sur son environnement de santé, mais aussi interministériel pour mieux se préparer avec les acteurs civils à la gestion de crises sanitaires, et international pour améliorer son interopérabilité avec les services de santé alliés.

Ces cinq caractéristiques, vous l'imaginez sans peine, ne sauraient résulter que d'un changement profond, global et synchrone des cinq composantes du service, qu'il

nous faut conduire tout en assurant sans rupture le soutien des forces engagées en opérations et l'ensemble des fonctions du socle au quotidien. Je ne présenterai pas ici le vaste programme de transformation que nous avons élaboré et qui pilote depuis plusieurs mois déjà les changements en cours au sein du Service. Je m'arrêterai seulement sur les évolutions à venir de l'offre de soins militaire.

J'évoquerai en premier lieu la médecine des forces, qui ne saurait être considérée comme la seule déclinaison de la médecine générale en milieu militaire, tant elle présente de spécificités. Je tiens à insister sur le fait que cette composante, par sa proximité au quotidien, incarne le lien entre le SSA et les armées, sur le territoire national comme en opérations, lien sans lequel il ne saurait y avoir de confiance, et donc d'efficacité.

Cette composante a débuté une profonde restructuration qui vise à garantir la qualité du service rendu sans sacrifier à la proximité que je viens d'évoquer, en conciliant pour cela les exigences de compétence technique et d'aptitude opérationnelle. Si les centres médicaux des armées (CMA) ont succédé en 2011 aux services médicaux d'unité que certains d'entre vous ont peut-être connus, c'est autour des CMA de nouvelle génération (CMA NG) que s'organisera demain la médecine des forces. Structures densifiées, regroupant 150 à 200 professionnels de santé pour soutenir 15 à 20 000 militaires, les CMA NG seront les pivots du parcours de soins et de santé de la population militaire. Fortement responsabilisés, ils seront rattachés directement à la direction de la médecine des forces, les directions régionales du SSA disparaissant au profit d'échelons intermédiaires exclusivement consacrés à l'expertise des milieux, et placés de ce fait au plus près des grands états-majors opérationnels d'armées.

Les personnels des CMA se sont engagés il y a deux ans déjà dans l'élaboration de leurs projets d'établissement. L'analyse de ces projets a permis de faire émerger les bases d'un projet médical global pour l'ensemble de la médecine des forces. L'étude des besoins exprimés par la population militaire, confrontée à l'offre de soins disponible, militaire ou civile, a permis de dégager les axes forts qui seront structurants en termes de compétences et d'équipements dans les domaines du soin, de l'expertise et de la prévention. Ces axes portent en priorité sur la pratique de l'urgence dans toute sa diversité, sur la traumatologie dans ses dimensions physiques et psychiques (de la prise en charge initiale à la réhabilitation), sur la pathologie des contraintes physiques au-delà de la seule médecine du sport (qui en constitue néanmoins un aspect important), sur la pathologie des milieux extrêmes dans lesquels évoluent les forces, sur les risques générés par la vie en collectivité dans des conditions rudimentaires (d'ordre infectieux, nutritionnel ou encore psychologique).

Mais il ne saurait y avoir de projet médical sans dimension pédagogique et de recherche. La spécificité de la médecine des forces est telle aujourd'hui qu'elle doit être enseignée aussi par ceux qui la pratiquent au quotidien, dans les CMA comme dans les postes médicaux sur les théâtres d'opérations, ou dans les vecteurs

d'évacuation tactique, voire à l'extrême avant sans autres moyens techniques que ceux contenus dans le sac que l'on porte sur son dos. **Nul ne peut prétendre enseigner ce qu'il n'a lui-même vécu.** Nos jeunes internes ne s'y trompent pas, qui savent vers qui se tourner pour cet aspect spécifique de leur formation. Comme il n'est pas d'enseignement crédible sans questionnement, le projet médical de la médecine des forces doit impérativement s'inscrire dans une dynamique de recherche clinique, dans son domaine d'expertise et en collaboration avec les hospitaliers, les chercheurs de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées, et les épidémiologistes du Centre d'Épidémiologie et de Santé Publique des Armées. De plus en plus de travaux sont produits par les praticiens de la médecine des forces et les internes qui se préparent à ce métier. Le Service se doit de les encourager et de promouvoir cette démarche sans laquelle son efficacité opérationnelle sera inévitablement compromise à terme.

Vous l'aurez compris, une telle réforme et une telle ambition ne vont pas sans moyens. La médecine des forces sera significativement renforcée dans les années à venir et ne subira à ce titre aucune déflation de postes. Au contraire, il nous faut compenser un déficit de plus d'une centaine de praticiens dans cette composante et d'autant de personnels paramédicaux dont les responsabilités sont appelées à augmenter avec la création des CMA NG. Un programme d'infrastructure dédié à la médecine des forces a été sanctuarisé, non seulement pour satisfaire aux normes de qualité croissantes, mais aussi pour soutenir les nouvelles activités techniques qu'ils développeront avec la mise en œuvre de leur projet médical. Enfin, il est urgent maintenant de rattraper, et de dépasser, le retard accumulé depuis vingt ans dans le domaine des systèmes d'information et de communication. Un effort sans précédent a été consenti pour leur développement, sur le territoire national comme en opérations. Le CMA NG sera demain un CMA numérique !

Mais projet médical et moyens renforcés ne seraient rien sans la rénovation des parcours professionnels de l'ensemble des personnels de cette composante. Encore trop peu formalisés et insuffisamment attractifs, ces parcours font actuellement l'objet d'une réflexion dédiée. Garants de l'acquisition et du maintien des compétences, ils sont aussi la meilleure façon de valoriser ceux qui veulent progresser dans l'institution, jusqu'au plus haut niveau de responsabilités, s'ils en ont les aptitudes et la volonté. La médecine des forces doit devenir, à l'instar de la filière hospitalière, une filière d'excellence du service de santé des armées. En nommant cette année à l'agrégation du Val-de-Grâce deux praticiens issus de cette filière, nous nous sommes résolument engagés dans cette voie.

Deuxième pilier de l'offre de soins militaire, la composante hospitalière connaîtra elle aussi une profonde réforme. J'en évoquerai ici les aspects majeurs.

1) Je commencerai par le plus déterminant, à savoir la réduction globale du format hospitalier militaire qui répond à trois raisons principales. La première est la contraction des ressources du SSA, qu'il n'est plus possible de faire porter par les autres composantes comme cela fut le cas lors des précédentes réformes. Les

hôpitaux supporteront donc la grande majorité des déflations de postes à réaliser, sachant qu'à terme cette composante représentera encore 45 % de l'ensemble des ressources humaines du Service. La deuxième raison est la surcapacité hospitalière du service de santé au regard du besoin actuel des armées. L'offre de soins hospitalière très diversifiée, très lourde (avec notamment neuf services de réanimation) n'est plus justifiée aujourd'hui et doit être adaptée aux missions confiées aux HIA. La troisième raison enfin se réfère à l'évolution générale de l'hôpital et des pratiques hospitalières dans notre système national de santé. Le développement rapide de pratiques ambulatoires et des alternatives à l'hospitalisation conventionnelle a un impact certain sur les capacités hospitalières nationales, il doit aussi en avoir sur les capacités hospitalières militaires.

2) Le deuxième aspect majeur de cette réforme concerne le projet médical hospitalier militaire. Certaines spécialités projetables sur les théâtres d'opérations se trouvent aujourd'hui dans une situation préoccupante, tout particulièrement la chirurgie orthopédique et la chirurgie viscérale. Le SSA détient dans ses neuf HIA une quarantaine d'équipes chirurgicales projetables pour une cible de 65 en 2020. La sujétion opérationnelle qui s'accroît pour ces équipes vient s'ajouter à des conditions d'exercice non optimales dans les hôpitaux, par exemple en termes d'accès au bloc opératoire ou encore de permanence des soins. Il est de ce fait urgent de reconsidérer les activités développées au sein des HIA ainsi que la répartition des ressources qui leur sont allouées. Les spécialités qui ne répondent plus aux besoins des armées aujourd'hui doivent être progressivement transférées vers des établissements civils. D'autres activités, utiles bien que non projetables, doivent être préservées et justement dimensionnées. Si la cohérence de l'offre de soins d'un hôpital militaire doté d'un service d'accueil des urgences doit être impérativement respectée, les effectifs des différentes équipes, comme le statut de leurs personnels, doivent tenir compte de la pression opérationnelle qui s'exerce sur elles.

3) Le troisième aspect majeur de la réforme hospitalière décline le principe de différenciation. Le modèle actuel, globalement homogène, entretient la dispersion des ressources spécialisées sur neuf sites, fragilisant l'ensemble du dispositif. Les HIA ne contribuent pas de la même façon au soutien des forces, c'est un fait. Il n'est donc pas nécessaire qu'ils aient tous le même profil d'activités. Le nouveau modèle hospitalier militaire différencie les HIA en deux catégories : d'une part quatre HIA situés sur deux plateformes, en Île-de-France et en région Provence-Alpes-Côte d'Azur, et d'autre part, quatre HIA hors plateforme, à Bordeaux, Brest, Lyon et Metz. Les plateformes hospitalières militaires ont vocation à assurer la part la plus contraignante du contrat opérationnel et doivent être capables de déployer chacune une chaîne santé complète. Leurs hôpitaux ont aussi vocation à assurer la prise en charge des malades et blessés rapatriés des théâtres d'opérations. Pour remplir efficacement et durablement ces missions, les HIA de plateforme doivent être densifiés. Trois d'entre eux verront leurs effectifs augmenter significativement. Les spécialités projetables seront renforcées, leurs personnels bénéficieront d'une préparation opérationnelle permanente, tandis que leur disponibilité et leur réactivité

seront garanties. Les quatre HIA hors plateforme contribueront également au contrat opérationnel, plus particulièrement (mais non exclusivement) à la régénération des équipes projetées sur les théâtres d'opérations stabilisés. Ils n'ont pas vocation à détenir l'ensemble des spécialités du contrat opérationnel et seront soumis à des contraintes moins prégnantes, ce qui influencera leurs ressources et leurs modes de fonctionnement. De ce fait ces quatre HIA verront leurs effectifs diminuer significativement. Le complément d'équipes projetables qui pourrait être nécessaire sera réalisé par la réserve opérationnelle du SSA, qui assure déjà un nombre non négligeable de missions, et le cas échéant par l'insertion d'équipes militaires au sein d'établissements civils.

4) Le quatrième aspect de la réforme concerne la place et le rôle des HIA dans l'offre de soins territoriale. Ceux-ci n'en sont aujourd'hui que des acteurs optionnels. Cette posture de simple concours au service public visait à préserver la disponibilité des hôpitaux pour le soutien des forces, alors qu'une faible partie seulement de leur personnel est réellement concernée par la projection. Cette posture n'est plus tenable aujourd'hui car les HIA peuvent apparaître comme des concurrents de l'hôpital public, particulièrement dans les spécialités d'intérêt pour le soutien opérationnel. Les hôpitaux militaires doivent devenir des acteurs à part entière de l'offre de soin territoriale, et en assurer les responsabilités sans compromettre pour autant leur disponibilité pour le soutien des forces en opérations. Seul un dialogue renforcé avec les agences régionales de santé peut leur permettre de trouver leur juste place, respectueuse du service public territorial comme de leur mission de défense.

Cette place nouvelle des HIA dans l'offre de soins passe également par la construction de partenariats avec les autres acteurs de santé des territoires et particulièrement avec les établissements du service public hospitalier. Ces partenariats, conformes aux orientations actuelles de la stratégie nationale de santé, visent à construire des parcours de soins adaptés aux besoins des patients, civils comme militaires. Ils passent par l'élaboration de projets médicaux partagés entre équipes et établissements mais aussi, dans un souci d'efficience, par des mutualisations de moyens et des répartitions judicieuses d'activités. Concernant les hôpitaux militaires, ces partenariats prendront des formes différentes entre HIA de plateforme et HIA hors plateforme, ces derniers ayant vocation à se rapprocher plus fortement de leurs partenaires civils compte tenu de la réduction de leur format. Le nouveau positionnement des HIA dans l'offre de soins territoriale et régionale est un défi qui concerne donc aussi l'ensemble des acteurs de la santé, du niveau ministériel à l'échelon local. L'article 222 de la future loi de santé publique, dédié au SSA et à l'Institution Nationale des Invalides, vise à leur permettre de réussir ce changement de posture qui va dans le sens d'un renforcement du lien Armée-Nation, dans un esprit à la fois de service public et de défense. Ceci dans le respect des identités et des missions de chacun des acteurs.

5) Le dernier aspect de cette vaste réforme que je souhaite évoquer est celui de l'organisation interne et de la gouvernance des hôpitaux d'instruction des armées. Il convient dans un premier temps de poursuivre la réorganisation interne de leurs

activités pour l'adapter aux nouvelles modalités du fonctionnement hospitalier. Le décloisonnement des services doit être poursuivi au-delà de la création de simples fédérations. La prise en compte des alternatives à l'hospitalisation conventionnelle, et particulièrement de la pratique ambulatoire, doit être organisée et intégrée jusque dans leur schéma d'infrastructure. Ces hôpitaux doivent penser leur organisation en fonction des besoins des patients, plus qu'en logique de spécialités qui prévaut encore aujourd'hui.

Leur gouvernance interne, à l'instar de leur organisation, doit également évoluer. Il est urgent de responsabiliser plus les acteurs du soin, praticiens et paramédicaux, dans la stratégie médicale de l'établissement et la gestion des ressources. Il faut pour cela former ces personnels et leur déléguer des responsabilités aujourd'hui quasi exclusivement détenues par les chefferies. Les instances de gouvernance des HIA doivent s'ouvrir plus largement à leurs bénéficiaires, au premier rang desquelles viennent les armées et le commandement, ainsi qu'aux usagers militaires et civils. Ils doivent enfin intégrer, conformément à la démarche d'ouverture, des représentants des agences régionales de santé et des populations des territoires. Cette gouvernance sera adaptée au type de partenariat développé avec d'autres établissements de santé, et donc potentiellement différente entre HIA de plateforme et HIA hors plateforme. En tout état de cause les hôpitaux militaires devront disposer de plus de marges de manœuvre pour mieux s'adapter aux contextes locaux dans lesquels ils évoluent.

Pour conclure, et après vous avoir présenté les grandes évolutions de l'offre de soins militaire découlant de la mise en œuvre du modèle SSA 2020, je souhaite revenir sur la question que pose aussi la fermeture de l'HIA du Val-de-Grâce : quelle excellence pour la médecine militaire demain ?

Le nouvel équilibre entre médecine hospitalière et médecine des forces, au profit de celle-ci, a pu apparaître comme un risque pour le niveau d'excellence des praticiens militaires. Si l'excellence ne se décrète pas, elle ne saurait non plus se générer spontanément. Elle doit être voulue, favorisée, accompagnée, tandis que des moyens pérennes doivent lui être consentis. **Cette volonté d'excellence est une dimension essentielle du modèle SSA 2020, en ce sens qu'elle a été prise en compte dans les choix que nous avons faits et les décisions que nous avons prises.** Longtemps fondée sur les qualités exceptionnelles de certains de ses personnels, l'excellence du SSA doit avoir maintenant une véritable dimension institutionnelle et n'écarter personne. Pour cela elle doit se développer dans les domaines d'intérêt spécifique de la médecine militaire, répondre aux besoins de Défense non couverts par ailleurs, et concerner des personnels de l'ensemble des composantes du service, quel que soit leur métier ou leur statut. Hospitaliers et chercheurs certainement, mais aussi praticiens et soignants de la médecine des forces ou encore acteurs du ravitaillement sanitaire. Il est essentiel pour le service, sans limiter les initiatives individuelles ni restreindre leur diversité, de définir clairement les grands domaines d'intérêt de la médecine militaire, de fédérer des acteurs aux compétences complémentaires au sein d'équipes multidisciplinaires, et de leur garantir des moyens et des parcours professionnels attractifs. C'est pour cette raison que nous allons créer une direction commune de la

formation et de la recherche du service de santé. C'est ainsi que se pérennisera l'excellence du Service au-delà de la fermeture de l'hôpital du Val-de-Grâce qui l'aura longtemps incarnée. Cette direction commune de la formation et de la recherche, comme celle de l'offre de soins militaire à laquelle nous travaillons, seront localisées au sein du site historique du Val-de-Grâce qui deviendra ainsi, au-delà du symbole, le creuset de la réflexion, de la conception et de la direction des domaines scientifique et opérationnel du service de santé des armées.

L'excellence n'est pas un statut mais un défi que la Médecine Militaire n'a pas renoncé à relever. J'espère vous en avoir convaincus.

Je vous remercie de votre attention.

Compte-rendu de la réunion commune de l'Union Médicale Balkanique et de l'Académie nationale de médecine (21 et 22 septembre 2015)

Michel HUGUIER *

Cette réunion s'est tenue à Paris, dans les locaux de l'ANM, les 21 et 22 septembre 2015.

La première journée, a été ouverte par le Pr Jean-Yves Le Gall, président de l'Académie qui a accueilli les participants Bulgares, Grecs, de Macédoine, de Moldova, Roumains, Serbes et un représentant de Chypre (Turc).

La séance du matin a été présidée par le Pr Ciobanu, (Président de la section de la République de Moldova de l'UMB) et le Pr Logeais (Président de l'ANM en 2014). Trois sujets ont été traités par des académiciens : « Secours et soins d'urgence » par le Pr Julien, « « Infarctus cérébral : une urgence » par M^{me} le Pr Bousser et « La stratégie de remplissage vasculaire du choc hémorragique à la phase précoce » par le Pr Leprince. En dehors de nombreuses communications libres, il y a eu trois exposés de collègues des Balkans : « Le cœur et le foie. Une relation complexe » par M^{me} le Pr Bartos (Bucarest), « La stratégie de remplissage vasculaire » par le Pr Ciobanu (Chisinau) et « Transplantation rénale à partir de donneurs vivants non apparentés. Dix ans après » par le Pr Ivanovski (Skopje).

La séance de l'après midi a été présidée par M^{me} le Pr Agnantis (Présidente d'honneur de la section grecque de l'UMB) et le Pr Parodi (Président de l'ANM en 2012). Un sujet a été traité par un académicien « Hypertension artérielle résistante. Traitements instrumentaux » par le Pr Plouin et un autre sujet « La pharmacovigilance dans les études de recherche thérapeutique » par le Dr Tsouderos. Des exposés sur l'histoire de la médecine et sur les liens entre la France et les Balkans avaient été organisés par le M^{me} le Pr Karamanou (Athènes). Ils ont été suivis par des communications libres de collègues des Balkans. Un hommage a été rendu par Madame le Dr Buruiana (UK) au Pr Angelescu de Bucarest, ancien membre correspondant de l'ANM.

La seconde journée a eu pour thèmes principaux la nutrition et la santé, et l'oncologie.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

La séance du matin a été présidée par M^{me} le Pr Bojanic (Présidente de la section serbe de l'UMB) et le Pr Joly (Président de l'ANM en 2011). Le Pr Couturier, secrétaire perpétuel de l'ANM a présenté l'Académie, puis le Pr Sarbu (Constantza) secrétaire général de l'UMB a évoqué cette institution, fondée en 1930 pour assurer la paix et la collaboration dans les pays des Balkans. Il y a eu ensuite un exposé « Syndromes paranéoplasiques endocriniens » par M^{me} le Dr Diaconu (Bucarest), puis de nombreuses communications libres de médecins de l'UMB.

La séance de l'après-midi a été présidée par M^{me} le Pr Bartos (Présidente de la section roumaine de l'UMB) et le Pr Michel (Président de l'ANM en 2013). Trois sujets ont été traités par des académiciens : « Faut-il dépister le cancer du sein ? » par le Pr Rouëssé, « Innovations en chirurgie du cancer du rectum » par le Pr Nordlinger et « Traitement ciblé du cancer : succès et enjeux » par le Pr Blay. Il y a eu un exposé « L'hyponatrémie chez le patient cancéreux » par M^{me} le Dr Diaconu (Bucarest) et de nombreuses communications libres de médecins de l'UMB.

La discipline de chacun, deux ou trois défections ont permis de respecter les horaires d'un programme très chargé qui a fait l'objet d'un petit fascicule édité dans un supplément (2015) des Archives de l'UMB.

Les collègues de l'UMB ont presque tous fait leurs communications en français et souvent dans un excellent français. Les quelques communications en anglais étaient associées à des projections en français, qui reste la langue officielle de l'UMB. Cette rencontre a prouvé qu'il y avait une place pour la francophonie et démontré que notre profession médicale pouvait rester un lien fort entre les différents pays des Balkans et la France.

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 6 octobre 2015

Présidence de M. Jean-Yves LE GALL, président

ORDRE DU JOUR

Élections

Dans la 4^{ème} division, section médecine et société

- **d'un membre titulaire (non résidant)** en remplacement de M. Claude Pierre GIUDICELLI, nommé membre titulaire émérite.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Bruno VELLAS (Toulouse), Bertrand LUDÉS (Strasbourg), Olivier JARDÉ (Amiens).
- **d'un membre correspondant** en remplacement de M. Claude Pierre GIUDICELLI, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Didier HOUSSIN (Paris), Alain CHAMOIX (Clermont-Ferrand).

Section des sciences vétérinaires

- **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Roland MASSE, nommé membre correspondant honoraire.
Candidats dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Marc DHENAIN, Vincent CARLIER.
- **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Jean-Pierre MAGNOL, nommé membre correspondant honoraire.
Candidats dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Éric LEROY (Toulouse), Gilles BOURDOISEAU (Lyon).

Conférence invitée

Présentation du modèle du Service de Santé des Armées 2020 par Jean-Marc DEBONNE (Directeur central du Service de Santé des Armées).

Séance dédiée :

« Désynchronisation de l'horloge interne et santé publique »

Organisateur : Yvan TOUITOU

Introduction par Yvan TOUITOU

Communications

Pollution de l'horloge interne par la lumière la nuit : un problème de santé publique par Yvan TOUITOU (Unité de Chronobiologie, Fondation A. de Rothschild, Paris).

Désordre circadien du sommeil de l'adolescent : rôle du multimédia par Carmen M. SCHRÖDER (Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU de Strasbourg. CNRS UPR 3212, équipe 9, « Lumière, rythmes, homéostasie du sommeil et neuropsychiatrie », Institut des Neurosciences cellulaires intégratives).

Gènes d'horloge : de la drosophile à l'homme par François ROUYER (Directeur de Recherche INSERM, Institut des Neurosciences Paris-Saclay (Neuro-PSI), UMR9197 CNRS/Université Paris Sud, Gif-sur-Yvette).

NÉCROLOGIE

Le Président annonce

— **le décès survenu à Paris le 25 juillet 2015 du Professeur Étienne FOURNIER, membre titulaire dans la 4^{ème} division, section médecine et société.**

J'ai le regret de porter à votre connaissance ou de vous rappeler le décès de notre confrère Étienne Fournier, survenu le 25 juillet dernier à Paris.

Étienne Fournier, né en 1923 en Haute-Marne, avait effectué un parcours universitaire scientifique particulièrement brillant : admis à l'École Normale Supérieure en 1942, il obtient une licence de mathématiques en 1943, un diplôme d'Études Supérieures de physique-chimie en 1945, une agrégation d'université de physique-chimie la même année et pour couronner ce parcours un doctorat es sciences en 1970.

Parallèlement à ces études scientifiques, il réalise un cursus médical tout aussi brillant : interne des hôpitaux de Paris en 1949, Lauréat des hôpitaux de Paris en

1954 avec médaille de bronze pour un mémoire de neurochimie, chef de clinique de 1955 à 1958 dans le service du Professeur Alajouanine.

Recruté comme assistant dès 1949 par la faculté de médecine, il s'oriente vers la toxicologie. Il est nommé professeur agrégé de médecine légale en 1958 et en 1980 professeur de clinique toxicologique.

Parallèlement à cette carrière universitaire, il crée successivement à l'Hôpital Fernand Widal, la clinique toxicologique, le Centre anti-poisons de Paris, une unité de réanimation pour les patients suicidaires, une unité de pharmacovigilance, un centre d'accueil des toxicomanes et le Centre de toxicovigilance. Ces activités le conduisent également à l'unité INSERM U26 de toxicologie expérimentale, dont il assure la direction de 1964 à 1984.

Étienne Fournier était l'auteur de plus de 300 publications, mémoires, rapports et revues générales dont les thèmes centraux étaient le diagnostic et le traitement d'urgence des intoxications et, d'une façon plus générale, les multiples aspects de la médecine légale et de la toxicologie. Il avait également rédigé ou participé à la rédaction d'une douzaine d'ouvrages d'enseignement.

Créateur de la Société française de toxicologie, il était également le fondateur de trois revues internationales. Il avait été secrétaire général de l'Association Européenne des centres anti-poisons. Il était membre de l'Académie Royale de Belgique et membre de nombreuses sociétés savantes.

Engagé dans un réseau de résistance en 1943, il avait ensuite servi dans la 1^{ère} armée française jusqu'en 1945. Il était officier de la Légion d'honneur.

DISTINCTIONS

Ordre national de la Légion d'honneur

M^{me} Claudine BERGOIGNAN-ESPER et M. Jean-Luc de GENNES sont élevés au grade de commandeur.

M^{me} Catherine BARTHÉLÉMY est promue au grade d'officier.

M. Georges MANTION est nommé au grade de chevalier.

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

- deux places de membre titulaire dans la 1^{ère} division à la suite du passage à l'éméritat de MM. Daniel COUTURIER et Francis WATTEL ;
- une place de membre titulaire dans la 2^e division à la suite du décès du Pr Henry HAMARD ;

- une place de membre titulaire dans la 3^e division, section des sciences biologique, à la suite du décès du Pr Bernard PESSAC ;
- deux places de membre correspondant dans la 1^{ère} division à la suite de l'élection de MM. Michel KOMAJDA et Jean-François CORDIER, en qualité de membres titulaires.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, remercie, par lettres des 2, 9 et 21 juillet 2015 sous la signature de son chef de cabinet M. Grégory Guillaume, pour l'envoi de différents communiqués et rapports.

Le ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche, remercie, par lettre du 8 juillet 2015 sous la signature de son directeur de cabinet M. Bertrand Gaume, pour l'envoi du communiqué relatif à la vaccination.

Le ministre du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social, remercie, par lettre du 9 juillet 2015, pour l'envoi de différents communiqués et rapports.

Le secrétaire d'État chargé de l'enseignement supérieur et de la recherche remercie, par lettre du 15 juillet 2015, pour l'envoi du communiqué relatif à la vaccination.

Le Dr Jean-François RAULT, Président de la Section santé publique et démographie médicale du Conseil national de l'Ordre des médecins, remercie pour l'envoi du communiqué sur la vaccination et précise que le Conseil de l'Ordre a saisi la Chambre disciplinaire du Languedoc-Roussillon en raison du procédé et du contenu des écrits du Pr Joyeux.

M^{me} Anne COURREGES, Directrice générale de l'Agence de la biomédecine, remercie, par lettre du 21 août 2015, pour l'envoi du rapport sur la transplantation utérine.

Le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt remercie, par lettre du 14 août 2015 sous la signature de son directeur de cabinet M. Philippe Mauguin, pour l'envoi de la déclaration quadri-académique concernant l'initiative citoyenne européenne demandant l'arrêt de toute expérimentation animale en Europe.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Direction des affaires juridiques et réglementaires, sollicite l'avis de l'Académie sur une demande d'autorisation nominative pour la préparation et la délivrance d'allergènes préparés spécialement pour un seul individu (APSI).

Dossier transmis pour avis au Pr Michel AUBIER

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Les Prs LÔO, OLIÉ et GAILLARD sollicitent le parrainage de l'Académie pour le prochain Congrès de l'Encéphale qui se tiendra les 20, 21 et 22 janvier 2016.

Le Conseil d'administration accorde son parrainage.

M^{me} Martine JAMBON, Secrétaire générale de l'Association Hôpital 2000 pour vaincre la douleur en France, sollicite le parrainage de l'Académie pour la Soirée Hôpital 2000 organisée le 19 octobre 2015 en partenariat avec l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Le Conseil d'administration accorde son parrainage.

M. Yves BUR, Député honoraire du Bas-Rhin et Président de l'Alliance contre le Tabac, demande à l'Académie de soutenir voire de s'associer à sa démarche visant à solliciter le label « Grande Cause Nationale 2016 » pour l'engagement en faveur de la lutte contre le tabagisme.

Le Secrétaire perpétuel indique qu'il a envoyé le 25 juillet une lettre de soutien à l'initiative de M. Yves BUR rappelant les nombreuses prises de position de l'Académie sur cet important sujet de santé publique.

Le Dr Patrick BOUET, Président du Conseil national de l'Ordre des médecins, invite le président de l'Académie à participer aux débats de la 7^e « Journée des qualifications » du Conseil national qui se dérouleront le vendredi 30 octobre de 9 h à 13 h.

Le Président J.Y. LE GALL indique qu'il sera présent

M. Francisco J.B. SAMPAIO, Président de l'Académie nationale de médecine du Brésil, informe que le Pr Jorge Alberto COSTA E SILVA a été nommé coordonnateur de toutes les activités culturelles et scientifiques entre l'Académie nationale de médecine du Brésil et l'Académie nationale de médecine de France.

M^{me} Justine MARTINET informe que le Congrès de l'Autisme de 2015, pour lequel l'Académie avait accordé son parrainage, a dû être annulé.

Conformément à l'article 3 du règlement, le titre de membre titulaire émérite est conféré au Pr Daniel COUTURIER, membre titulaire dans la 1^{ère} division.

Conformément à l'article 3 du règlement, le titre de membre titulaire émérite est conféré au Pr Francis WATTEL, membre titulaire dans la 1^{ère} division.

Le Pr Maurice HINSEKAMP (Bruxelles) remercie pour son élection au titre de membre associé étranger dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Pr Jean MARSAC (Paris) retire sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

Le Pr Jacques BRINGER (Montpellier) renouvelle sa candidature à un siège de membre titulaire dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

Le Pr Jean-Claude BEANI (Grenoble) renouvelle sa candidature à un siège de membre titulaire dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

Le Pr Jean-Marc LÉGER (Paris) renouvelle sa candidature à un siège de membre titulaire dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

Le Pr Christian DOUTREMEPUICH (Bordeaux) retire sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 3^e division, section des sciences biologiques, et la pose dans la 4^e division, section médecine et société.

Le Dr François GUILHOT (Poitiers) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

La 1^{ère} division propose la candidature du Pr André LACROIX (Montréal) à un siège de membre correspondant étranger.

La 1^{ère} division propose la candidature du Pr Djacoba Alain TEHINDRAZANARIVELO (Tananarive) à un siège de membre correspondant étranger.

La 2^e division propose la candidature du Pr Mitsuru SASAKO (Tokyo) à un siège de membre associé étranger.

Parution au Journal Officiel du 2 août 2015 du décret du 31 juillet 2015 approuvant l'élection de M. Michel KOMAJDA en qualité de membre titulaire dans la 1^{ère} division.

Parution au Journal Officiel du 8 août 2015 du décret du 6 août 2015 approuvant l'élection de M. Jean-François CORDIER en qualité de membre titulaire dans la 1^{ère} division.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire (non résidant) dans la 4^e division, section médecine et société**, en remplacement de M. Claude-Pierre GIUDICELLI, nommé membre titulaire émérite.

La section présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

- M. Bruno VELLAS (Toulouse)
- M. Bertrand LUDES (Strasbourg)
- M. Olivier JARDÉ (Amiens)

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	102
suffrages exprimés :	101
majorité (absolue) :	51
ont obtenu :	
M. Bruno VELLAS	69
M. Bertrand LUDES	24
M. Olivier JARDÉ	6
Bulletin blanc marqué d'une croix	2
Bulletin nul	1
	<hr/>
	102

M. Bruno VELLAS, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 4^e division, section médecine et société.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

- **l'élection d'un membre correspondant dans la 4^e division, section médecine et société**, en remplacement de M. Claude-Pierre GIUDICELLI, élu membre titulaire.
M. Didier HOUSSIN (Paris) est élu.
- **l'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 4^e division, section des sciences vétérinaires**, en remplacement de M. Roland MASSE, nommé membre correspondant honoraire.
M. Marc DHENAIN est élu.
- **l'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 4^e division, section des sciences vétérinaires**, en remplacement de M. Jean-Pierre MAGNOL, nommé membre correspondant honoraire.
M. Éric LEROY (Toulouse) est élu.

Séance du mardi 13 octobre 2015

Présidence de M. Jean-Yves LE GALL, président

ORDRE DU JOUR

Présentation et vote du communiqué

Les complications du diabète de type 2 exigent une prévention multifactorielle qui passe obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique par Claude JAFFIOL et Pierre GODEAU, au nom de la commission XVI

Communications

Épidémiologie des démences en Afrique sub-saharienne par Pierre-Marie PREUX (Institut d'Épidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale, Université de Limoges, Faculté de Médecine, Limoges, France. INSERM UMR1094, Neuroépidémiologie Tropicale, Limoges, France. CHU Limoges, CEBIMER)

La matrice extra-cellulaire : un partenaire majeur de la cicatrisation des blessures par François-Xavier MAQUART (Laboratoire Central de Biochimie, CNRS UMR 7369, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC, Faculté de Médecine, Reims)

Présentation d'ouvrage

Gaston Contremoulins (1869-1950) : pionnier visionnaire de la radiologie, par Patrick MORNET. Éditions de l'association des Anciens Internes des Hôpitaux de Paris, 2013. *Présentation faite par Emmanuel Alain CABANIS*

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Sceaux (Hauts-de-Seine) le 5 octobre 2015 du Professeur Jean FLAHAUT, membre titulaire dans la 4^{ème} division, section médecine et société.

J'ai le regret de vous faire part du décès de notre confrère le professeur Jean Flahaut, survenu le 5 octobre dernier à l'âge de 93 ans et dont les obsèques ont eu lieu hier à Bourg-la-Reine.

Jean Flahaut était né en 1922 à Champigny-sur-Marne dans une famille de pharmaciens. Malgré son attirance première pour les mathématiques et la physique, il s'oriente d'abord vers des études de pharmacie et entreprend une carrière universitaire brillante :

- Pharmacien en 1945 ;
- Licence es sciences physiques en 1947 ;
- Docteur es sciences en 1951 ;
- Agrégé de pharmacie en chimie minérale en 1955 ;
- Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Paris en 1956 ;
- Professeur sans chaire en 1960 ;
- Professeur à titre personnel en 1962.

Très rapidement il est également chargé de fonctions administratives importantes à la faculté de l'avenue de l'Observatoire :

- Président du Conseil scientifique 1971-1974 ;
- Doyen de la faculté : 1978-1982.

De 1976 à 1982, il est par ailleurs vice-président de l'université René-Descartes et de 1978 à 1982 président de l'assemblée des doyens de faculté de pharmacie.

À son activité importante d'enseignant, s'ajoutait une activité tout aussi importante de recherche : Jean Flahaut fut ainsi directeur de recherche au Laboratoire national de la Santé publique, puis directeur d'une équipe de recherche associée au CNRS avant de prendre la direction d'un laboratoire associé.

Cette activité s'est exercée essentiellement dans le domaine de la chimie minérale structurale et le développement des techniques d'analyse alors en plein développement : synthèse des matériaux, analyse cristallographique, analyses spectroscopiques... conduisant à plus de 340 publications et mémoires, et à de très nombreuses thèses d'État en sciences et en pharmacie.

Organisateur de nombreux colloques et congrès, il avait également effectué de nombreuses missions scientifiques et d'enseignement à l'étranger. Il avait siégé :

au Comité national du CNRS ;
au Comité national des Universités ;
au Conseil d'administration de l'Institut Pasteur ;
au Comité consultatif des Armées ;
au Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens.

Jean Flahaut était aussi membre de l'Académie de pharmacie, membre de l'Académie de chirurgie dentaire, membre correspondant de l'Académie des sciences.

Il était officier de la Légion d'honneur.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Didier HOUSSIN remercie pour son élection au titre de membre correspondant dans la 4^{ème} division, section médecine et société.

M^{me} Chantal VOISIN informe qu'en raison de son état de santé son mari Cyr Voisin ne pourra plus se rendre rue Bonaparte.

M. Marc FISCHER, trésorier de la Fondation Rumsey-Cartier (Genève), informe que son conseil d'administration a décidé de faire un don de 5 000 euros à l'Académie.

Le Pr Hervé PUY pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 3^{ème} division, section des sciences biologiques.

Séance du mardi 20 octobre 2015

Présidence de M. Jean-Yves LE GALL, président

ORDRE DU JOUR

**Motion de soutien aux dispositions de la loi de santé sur la transplantation d'organes :
art. 46 ter (Présentation et vote)**

Séance thématique

*« Innovations pédagogiques en médecine :
mannequins, jeux de rôle et avatars »*

Organisateurs : Gilles CRÉPIN et Michel COSSON

Introduction par Michel COSSON

Communications

Les évolutions pédagogiques liées au numérique dans le champ de la santé par Patrick LÉVY (Physiologie. Président de l'Université Joseph Fourier, Grenoble. Président de l'Université Francophone des Sciences de la Santé et du Sport UNF3S. Vice-président de la commission santé de la Conférence des Présidents d'Université)

Mannequins simples et complexes pour l'enseignement initial et continu des gestes par Merce JOURDAIN (Réanimation polyvalente, Lille)

Jeux sérieux et avatars par Alexandre MIGNON (Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital Cochin, Paris)

Les simulations de consultation et la question des acteurs — patients standardisés
par Jean-Claude GRANRY (Groupement d'Intérêt Scientifique Angers Plate-
forme Hospitalo-Universitaire de Simulation en Santé, CHU et Université
Angers)

**Intégration de la simulation dans la formation des internes en chirurgie. Pro-
gramme pédagogique du centre de simulation médicale de la faculté de médecine
de Nice** par Daniel CHEVALLIER (Urologie-Néphrologie, Hôpital Pasteur, Nice)

Discussion générale

Conclusion par Gilles CRÉPIN

Séance du mardi 27 octobre 2015

Présidence de M. Jean-Yves LE GALL, président

ORDRE DU JOUR

Éloge de M. Jean NATALI (1921-2014) par Fabien KOSKAS

Vote

Pour l'attribution de la Grande Médaille, le conseil d'administration propose M. Michel FARDEAU. *Présentation faite par Jean CAMBIER.*

Présentation et vote du communiqué

À propos du maintien ou de la levée de l'obligation vaccinale par Yves BUISSON, au nom de la Commission VII

Séance dédiée aux spondyloarthrites

Organisateur : Daniel BONTOUX

Introduction par Daniel BONTOUX

Communications

Génétique et génomique fonctionnelle des spondyloarthrites par Henri-Jean GARCHON (Unité de Biochimie, hormonologie et génétique moléculaire, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt ; INSERM U1173, Faculté des Sciences de la Santé Simone Veil, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines)

Implication de la voie TH17 dans la physiopathologie des spondyloarthrites par Daniel WENDLING (Service de Rhumatologie, CHRU de Besançon, et EA 4266 Université de Franche-Comté, Besançon)

Microbiote intestinal et spondyloarthrite par Maxime BRÉBAN (Service de rhumatologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt ; INSERM U1173, Faculté des Sciences de la Santé Simone Veil, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines)

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Défenseur des Droits, M. Jacques TOUBON, adresse pour information son avis sur le recueil et la conservation de gamètes des personnes transsexuelles envisageant de s'engager dans un parcours de transition.

L'avis de l'Académie avait été sollicité en 2013 sur l'interprétation de l'article L 21-41-11 du CSP dans son application aux personnes transsexuelles. Par ce courrier, le Défenseur des droits fait part de son avis.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Charles PILET propose l'organisation en 2016 d'un colloque inter-académique sur l'importance de l'utilisation scientifique des animaux pour la recherche médicale.

Cette proposition sera inscrite à l'ordre du jour du comité de liaison Académie de médecine / Académie des sciences.

Enregistré et non discuté par le CA

Le Pr André Laurent PARODI informe des échanges qu'il a eus avec M^{me} Annie Marchegay, attachée culturelle chargée de la santé à l'Ambassade de France au Mexique, concernant le projet de Sanofi d'organiser fin novembre à Mexico une réunion en prélude à la COP 21 sur « Santé et changement climatique ».

M^{me} Marchegay sollicite d'une part le parrainage de l'Académie pour cette réunion et d'autre part la participation de deux de ses membres sur le sujet.

Accord du CA pour le parrainage de l'Académie.

Les personnalités pressenties pour représenter l'Académie sont : André Laurent Parodi et François Bricaire

En prolongement de notre demande auprès des Académies des Sciences et de Médecine américaines de participer à la Conférence sur le « genome editing », Pierre JOUANNET informe de l'invitation qu'il a reçue directement de Anne-Marie

Mazza (Director Committee on Science, Technology and Law — The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine), pour assister au Sommet organisé à Washington du 1^{er} au 3 décembre 2015.

À cette occasion, Bernard Charpentier fait part d'une initiative européenne pluri-académique visant à organiser une réunion à Paris sur ce sujet

M^{me} le Pr Niki AGNANTI (Ioannina — Grèce) retire sa candidature à un siège de membre correspondant étranger dans la 3^e division, section des sciences biologiques, et la pose dans cette même division en qualité de membre associé étranger.

Le Dr Éric LEROY (Toulouse), membre correspondant dans la 4^e division, section des sciences vétérinaires, pose sa candidature à un siège de membre titulaire dans cette même section.

Le Pr Olivier CLARIS (Lyon) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

VOTE

Sur proposition du Conseil d'administration, la Grande Médaille est attribuée à M. Michel FARDEAU.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La **longueur des textes** ne doit pas dépasser 10 pages dactylographiées en Times New Roman, taille des caractères 12, interligne simple (figures, tableaux, références inclus).

Le bulletin s'adressant à des lecteurs qui, pour la plupart, ne sont pas des spécialistes du thème retenu, **l'introduction** doit : donner les informations nécessaires et suffisantes à la compréhension de la suite de l'article ; exposer l'intérêt spécifique du travail.

Les **références** doivent répondre aux normes internationales (dites « Convention de Vancouver »), c'est-à-dire être appelées suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

En assurant le respect des consignes aux auteurs, le questionnaire disponible dans les « consignes détaillées » sur le site internet de l'Académie permettra de réduire les délais de publication de votre travail.

Nous vous remercions d'avance de suivre scrupuleusement ces recommandations.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », sur le site internet de l'Académie :

<http://www.academie-medecine.fr/articles-du-bulletin/>

ou à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine

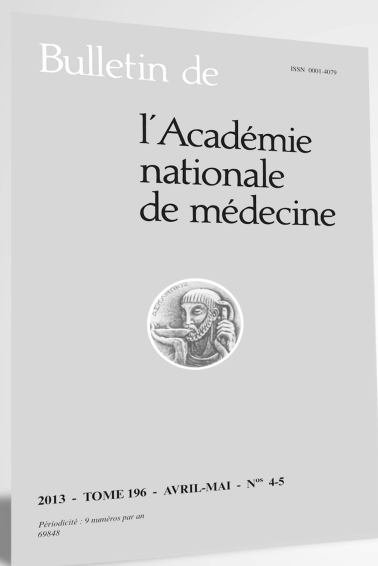
16, rue Bonaparte

75272 Paris Cedex 06

Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55

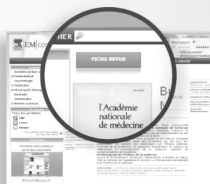
Email : s.duchaffaut@academie-medecine.fr

4 BONNES RAISONS DE VOUS ABONNER au Bulletin de l'académie nationale de médecine



Profitez d'avantages exclusifs !

- 1 **Recevez 9 numéros par an de votre revue** dans sa version papier + des suppléments.
- 2 **Consultez votre revue sur le site EM-consulte*** (www.em-consulte.com) dans ses versions française et anglaise.
- 3 **Bénéficiez d'un accès illimité à votre revue 24h/24 où que vous soyez.**



- Accédez aux archives et aux dossiers thématiques de votre revue depuis 2010.
- Recevez directement sur votre messagerie le sommaire du dernier N° paru.
- Découvrez, en avant première, les articles qui seront publiés dans les prochains numéros de votre revue.
- Faites des recherches grâce à un moteur de recherche pertinent.

- 4 **Restez en contact avec Elsevier Masson.** Une équipe dédiée se tient à votre disposition par téléphone (01 71 16 55 99) ou par e-mail (infos@elsevier-masson.fr).

Suivez au mieux les évolutions et avancées scientifiques sur l'éthique médicale, et améliorez sans cesse la qualité des soins apportés à vos patients.

Rédacteur en chef : J. Cambier

Indexations : Bioresearch Index, Current Contents, Medline (Index Medicus), EMBASE (Excerpta Medica), Pascal (INIST-CNRS).

Publication officielle de l'Académie Nationale de Médecine.

Abonnez-vous en ligne sur : www.elsevier-masson.fr/revue/BANM

* L'accès à la version numérique de votre revue sur www.em-consulte.com est réservé aux particuliers et aux étudiants pendant toute la durée de l'abonnement. Pour les institutions, un abonnement spécifique est prévu. Pour plus de renseignements, contacter le service commercial. Email : abo-institutions@elsevier-masson.fr
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 SA.

Printed in France

Le Directeur de la publication M. Daniel COUTURIER.

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 1^{er} juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2015, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 4^e trimestre 2016 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD

