

« Mieux naître pour mieux vivre »

PremUp, un réseau périnatal de référence pour la recherche et les soins sur les pathologies de la grossesse et la prématurité.

Elargissement du réseau PremUp

Les Pôles de Périnatalité des Hôpitaux Armand Trousseau (APHP-Paris) et Antoine Béchère (APHP-Clamart) viennent de rejoindre la Fondation PremUp ainsi que quatre nouveaux laboratoires de recherche fondamentale associés. Ainsi, la Fondation PremUp rassemble plus de 3000 soignants et 200 chercheurs du plus haut niveau dans le domaine de la prématurité, des pathologies de la femme enceinte et du fœtus.

1. Cinq centres périnataux de type III :

La plus forte activité périnatale de l'Ile de France

Le pôle de soins de la Fondation PremUp est constitué de **cinq centres périnataux de type III** de Paris, des Hauts de Seine et du Val de Marne, prenant en charge chaque année environ 17 000 naissances : la Maternité et le Service de néonatalogie du centre hospitalier Cochin-Port Royal, la Maternité et le Service de néonatalogie de l'hôpital Robert Debré, la Maternité et le Service de néonatalogie de l'hôpital Antoine Béchère (Clamart), la Maternité et le Service de néonatalogie de l'hôpital Armand Trousseau, la Maternité et le Service de néonatalogie du CHI-Créteil (Centre Hospitalier Intercommunal).

Avec les **69 maternités associées** aux 5 centres périnataux, le réseau PremUp représente la plus forte activité périnatale de la région Ile de France, avec 101 500 naissances par an.

Une prise en charge multidisciplinaire de la mère, du fœtus et du nouveau-né

Ce pôle s'insère dans un environnement hospitalier bénéficiant des compétences des services de réanimation médicale et chirurgicale ainsi que des services de radiologie interventionnelle. Il permet ainsi la **prise en charge de pathologies maternelles lourdes** (prééclampsie, infection à VIH, cancer, diabète, pathologies cardiovasculaires, respiratoires et psychiatriques, drépanocytose, addictions), et des complications de l'accouchement ainsi que la **réanimation néonatale et la chirurgie pédiatrique**.

2. Un pôle de recherche d'excellence

PremUp a été créé en 2007 pour **soutenir une recherche innovante et de qualité qui intègre la mère et l'enfant**. Cette approche multidisciplinaire et transversale (qui va de la prévention, aux soins et jusqu'au suivi à long terme des enfants) est la véritable force de la fondation. Elle permet de mettre en place rapidement des projets fédérateurs dans lesquels s'inscrivent plusieurs unités de recherche et de soins.

En interaction avec les centres périnataux, près de 200 chercheurs relevant de 15 pôles de recherche académique font progresser les connaissances sur :

- L'influence de l'environnement maternel sur les fonctions placentaires, la croissance foetale et le devenir de l'enfant.
- La physiopathologie de l'accouchement prématuré, des lésions cérébrales et pulmonaires de l'enfant prématuré.
- La recherche de biomarqueurs de valeur prédictive et le développement de nouveaux outils d'imagerie médicale.
- La recherche de traitements préventifs de l'accouchement prématuré.
- La protection pharmacologique du cerveau et du poumon du nouveau-né prématuré

Quatre nouveaux laboratoires de recherche associés

Quatre équipes de recherche académiques jugées excellentes par les instances nationales d'évaluation ont également rejoint en octobre 2010 les douze équipes de chercheurs déjà associées au réseau PremUp :

- **l'UMR 693 Inserm - Paris Sud** - Récepteurs stéroïdiens, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique, Hôpital du Kremlin Bicêtre- Paris Sud - **Directeur Marc Lombès**
- **l'UMR 938-UPMC**. Système IGF/CCN : Développement, Croissance, Différenciation et Tumeurs - **Directeur Yves Le Bouc**
- **l'UMR 216/IRD** (Paludisme de la femme enceinte et du jeune enfant) – Paris Descartes. **Directeur Philippe Deloron**
- **l'UMR 5141 - Telecom Paristech** - Département Traitement du Signal et des Images, CNRS LTCI (traitement et communication de l'information). **Directrice Isabelle Bloch**

Contact Presse

Catherine Thenes : presse@premup.org - catherine.thenes@dbmail.com

Tel : 06 22 98 68 25

Claudine Tanguy, Directrice de la communication : claudine.tanguy@premup.org

Tel : 06 43 8115 99

www.premup.org

Annexes

Interview des nouveaux membres du réseau PremUp

Page 4 :

Interview du Pr Alexandra Benachi, gynécologue-obstétricienne, Chef de Service de gynécologie obstétrique. Hôpital Antoine-Béclère, Clamart, APHP

Page 6 :

Interview du Pr Pascal Boileau Chef de Service de Réanimation néonatale, Hôpital Antoine Béclère, Clamart, APHP

Page 8:

Interview du Pr Jean Marie Jouannick, Gynécologue Obstétricien, Pôle Périnatalité de l'Hôpital Armand Trousseau, APHP

Page 11 :

Interview Pr. Isabelle Bloch, Telecom ParisTech - CNRS LTCI (traitement et communication de l'information) UMR 5141- Département Traitement du Signal et des Images

Page 13:

Interview Marc Lombes, Directeur de l'unité Inserm 693 Paris Sud : *Récepteurs stéroïdiens, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique*, Faculté de Médecine Paris –Sud, l'hôpital Kremlin Bicêtre

Page 16 :

Interview Philippe Deloron, Directeur de l'UMR R216 IRD - Paris Descartes : Paludisme de la femme enceinte et du jeune enfant.

Page 19 :

Interview Pr Yves Le Bouc, Directeur de l'UMR 938 - UPMC - Système IGF/CCN : Développement, Croissance, Différenciation et Tumeurs

Pr Alexandra Benachi, gynécologue-obstétricienne, Chef de Service de gynécologie obstétrique. Hôpital Antoine-Béclère, Clamart, APHP

Quel a été votre parcours ?

Alexandra Benachi : Gynécologue obstétricienne, je suis spécialisée en obstétrique et plus particulièrement dans le suivi des grossesses à haut risque et en diagnostic prénatal. J'ai été formée à l'hôpital Necker Enfants Malades.

Pouvez-vous nous présenter le Service de Gynécologie Obstétrique de Béclère ?

A. B. : Nous pratiquons 2700 accouchements par an, et nous avons 17 lits destinés aux grossesses à haut risque. Le service est composé de 5 unités fonctionnelles : obstétrique, diagnostic prénatal, chirurgie gynécologique, procréation médicalement assistée et diagnostic pre-implantatoire et orthogénie.

L'intérêt de l'offre de soins de Béclère est de réunir d'un côté les services de médecine « adulte » prenant en charge les patientes porteuses de pathologies chroniques qui peuvent entraîner une grande prématurité (greffes rénales, problèmes cardiaques, ...) et de l'autre, des services pédiatriques qui peuvent accueillir leurs bébés nés prématurément.

En ce qui concerne le diagnostic prénatal, nous accueillons surtout des enfants avec des malformations qui ne nécessitent pas de prise en charge chirurgicale immédiate, exception faite des cardiopathies que nous prenons en charge avec l'équipe de cardiologie de l'hôpital Marie Lannelongue.

Prenez-vous en charge en totalité les enfants porteurs de malformations ?

A. B. : Dans le domaine du diagnostic prénatal, je travaille en lien avec l'Hôpital Bicêtre pour les enfants qui présentent des pathologies nécessitant une prise en charge chirurgicale en période néonatale. Par exemple, nous sommes Centre de Référence Maladies Rares pour les Hernies de coupes diaphragmatiques (HCD), une pathologie que je connais particulièrement bien et qui se caractérise par la présence d'un trou dans le diaphragme par lequel les viscères remontent dans le thorax. Les fœtus qui ont cette pathologie sont évalués ici mais leurs mères accouchent à Bicêtre, où les enfants sont opérés à la naissance par les chirurgiens pédiatres. Sur le site Béclère/Bicêtre (avec le Dr Senat) nous proposons dans certains cas de HCD un traitement in utero. L'intervention consiste à placer un ballonnet dans la trachée pour aider les poumons à se développer.

Quels projets collaboratifs avez-vous déjà avec des membres du réseau PremUp ?

A. B. : Ma première collaboration avec des membres du réseau PremUp, se fera dans le cadre d'un PHRC. J'ai reçu un financement de 390.000 euros, pour monter un projet concernant le rôle de la vitamine D dans la pré-éclampsie. Quelques papiers récents suggèrent une association entre un déficit en vitamine D et la prééclampsie (Cela ne veut pas dire que toutes les femmes carencées en vitamine D vont développer une prééclampsie !). Le projet, qui va se dérouler sur deux ans à partir de janvier 2011, va porter sur 4.000 patientes suivies dans certains centres associés à PremUp (Port-Royal Cochin, Trousseau, Béclère) ainsi qu'à Bicêtre. Mon idée est de faire le dosage au 1^{er} trimestre, parce que si la vitamine D joue un rôle sur la placentation, mieux vaut traiter dès le départ. On verra également si ce déficit joue un rôle sur la prématurité. PremUp stockera tous les échantillons dans la future banque de Créteil (Dr Danan).

Ce serait particulièrement utile d'homogénéiser la prise en charge des différentes situations ou pathologies. Les protocoles de prise en charge des fœtus porteurs de RCIU, par exemple, varient d'un centre à l'autre, nous ne faisons pas l'évaluation Doppler de ces fœtus partout de la même façon. Il faudrait pouvoir mettre toutes nos données en commun. A Port-Royal et à

Clamart, nous avons la chance de travailler avec Francine Proulx, qui est spécialiste des Dopplers et qui nous permet d'envisager une homogénéisation des pratiques. Ensemble, nous avons un projet pour évaluer les résistances de l'aorte du fœtus, et pour voir si cela pourrait être un critère d'extraction plus précis que d'autres mesures. Dans nos différents centres, les critères d'extraction des fœtus ne sont pas toujours les mêmes.

Quel intérêt majeur voyez-vous dans le réseau PremUp ?

A. B. : Ce réseau doit avoir valeur de moteur, d'accélérateur, de catalyseur pour la recherche dans le domaine de la prématurité. Tous autour de la table nous travaillons sur des sujets tantôt similaires tantôt différents, sur lesquels nous pouvons collaborer. Nous sommes nombreux à nous connaître déjà (nous sommes quasiment tous de la même génération) et à bien nous entendre, même sans avoir toujours eu l'occasion de travailler ensemble. A nous tous, nous pouvons mettre en commun 17.000 grossesses, c'est une force considérable...

L'un des autres avantages de PremUp sera de favoriser, de façon quasi-obligatoire, le dialogue pas toujours évident entre les pédiatres et les gynécologues obstétriciens.

Pr Pascal Boileau, Chef du Service de réanimation néonatale, Hôpital Antoine Béclère, Clamart, APHP

Quel a été votre parcours ?

Pascal Boileau : Après l'internat de pédiatrie, j'ai fait une thèse de sciences consacrée à la croissance foetale et au transfert placentaire des nutriments de la mère au fœtus, dans le laboratoire Nutrition fœtale/Endocrinologie du développement de Jean Girard. Je me suis temporairement éloigné de la néonatalogie, pour travailler à l'université Rockefeller sur les facteurs de transcriptions impliqués dans les maladies métaboliques. Un peu plus tard, j'ai reçu un appel de l'Hôpital Saint Vincent de Paul, j'ai quitté les Etats-Unis et j'y ai fait quatre années de clinicot, deux dans le Service de néonatalogie et deux dans le Service d'endocrinologie pédiatrique. Enfin, il y a cinq ans, j'ai rejoint le Service de Réanimation néonatale de l'Hôpital Antoine Béclère de Clamart.

Pouvez-vous nous présenter le Service de réanimation néonatale de l'Hôpital Antoine Béclère de Clamart ?

P.B. : Le Service de réanimation néonatale que je dirige aujourd'hui est intégré dans le Pôle Femme/Couple/Embryon de Béclère, qui enregistre environ 2.700 naissances par an (cette année, nous atteindrons sans doute 3.000 naissances). Ce Service est constitué :

- D'une Unité de réanimation (16 lits) et de soins intensifs (12 lits), qui a enregistré plus de 600 admissions en 2009, dont 45 % de grands prématurés de moins de 33 SA
- D'un Secteur de pédiatrie en maternité dans lequel 2.719 naissances ont eu lieu en 2009, et dont l'unité kangourou (8 lits) a accueilli près de 600 nouveau-nés. Les pédiatres ont effectué 780 interventions en salle de naissance (soit une intervention dans 28 % des naissances). Environ la moitié de ces interventions concernaient un nouveau-né de moins de 36 SA.
- Du SMUR pédiatrique, qui a pris en charge plus de 1.500 patients en 2009, dont 174 grands prématurés nés avant 33 SA. Un petit malade sur 2 a été placé en ventilation mécanique ou non-invasive au cours du transport et près des 2/3 ont été transférés en réanimation.
- un Centre de référence de la mort inattendue du nourrisson (MIN) : en 2009, 15 enfants décédés ont été admis directement dans le service, 2/3 des décès étant intervenus avant l'âge de 6 mois. Ce centre est animé par un médecin à temps plein, dont la priorité du service est centrée sur la prévention et la diffusion de l'information, en particulier sur les conditions de couchage des nourrissons.

Prend-on ici en charge la néonatalité dans toutes ses composantes ?

P.B. : Le Service est entré dans ses nouveaux locaux il y a deux ans. C'était un énorme challenge que d'arriver à transférer les activités dans ce nouveau bâtiment de l'Hôpital et de réorganiser les soins, tout en faisant face à la croissance de l'activité. Notre Service fonctionne en partenariat avec le Centre de périnatalité de niveau III de l'Hôpital Bicêtre qui a ouvert ses portes en mai 2009. Leur plateau technique leur permet de prendre en charge des nouveau-nés nécessitant des interventions chirurgicales sur des malformations tandis que, de notre côté, nous sommes plus orientés vers la prise en charge de la très grande prématurité, et des RCIU (Restriction de croissance intra-utérine) sévères. Nous intervenons aussi sur les cardiopathies des bébés en partenariat avec le Centre Chirurgical de Marie Lannelongue.

Comment votre Service s'intègre-t-il dans l'accueil et le suivi des nouveau-nés d'Ile de France ?

P.B. : Depuis 2004, nous sommes intégrés dans le Réseau PSOF (Pédiatrie Sud et Ouest francilien), qui s'étend sur les départements 92 et 91, et en partie sur les 78 et 77. Son but est d'améliorer le suivi et l'accompagnement des nouveau-nés vulnérables (nés avant 33 SA et/ou nés à moins de 1.500 gr) et de les suivre jusqu'à l'âge de 7 ans. Pour assurer ce suivi, nous avons mis au point un dossier patient informatisé, qui prend en compte les aspects santé/croissance, motricité, capacités non verbales, langage, attention, etc. L'année dernière, ce Réseau, dont j'assume la présidence du comité scientifique et qui regroupe 150 médecins spécialement

formés (pédiatres et généralistes, libéraux, hospitaliers ou de PMI) a suivi 2.313 enfants, ce qui représente 45 nouveaux entrants par mois. A 3 ans, le suivi touche 80 % des enfants; à 4 ans, le taux de suivi est de 71 %.

Quelles sont les recherches menées au sein de votre Service ?

P.B. : En matière de recherche, je travaille avec deux laboratoires : avec le laboratoire de Marc Lombès sur l'aldostérone et les récepteurs stéroïdiens, nous travaillons sur la régulation du milieu intérieur, et l'aldostérone, hormone du passage de la vie aquatique à la vie aérienne qui agit pour retenir le sel avec les reins, de réguler la tension artérielle, et possiblement aussi pour permettre aux poumons de s'aérer. Tous ces mécanismes d'adaptation à la vie extra-utérine - qui peuvent être source de complications pour un prématuré - sont sous la dépendance de tout un système hormonal à étudier et à comprendre. Concrètement, sur les enfants qui passent dans notre Service, on dose l'aldostérone avec une technique non invasive ; c'est un projet à 3 ans, pour lequel nous avons fait une étude pilote en 2007.

Nous travaillons également avec l'équipe de Pascale Chavatte-Palmer de l'INRA, membre de PremUp, pour des projets sur la programmation périnatale. La question est de savoir ce qui, dans la période périnatale, va modifier l'expression du génome du nouveau-né et conduire à la survenue des futurs incidents de santé de sa vie d'adulte, comme par exemple les risques de diabète, d'infarctus, d'hypertension artérielle, etc. Il y a très probablement des événements de la vie fœtale et de la vie néonatale précoce (celle que nous accompagnons dans notre Service) qui programment l'organisme dans le sens de risques de santé pas prévus « au départ ». C'est ce qu'on appelle les mécanismes épigénétiques. C'est un projet à deux ans, avec un travail expérimental sur un modèle de lapin.

Quelle signification donnez-vous à l'adhésion de votre Service au réseau PremUp ?

P.B. : A mon avis, la concertation des Centres hospitalo-universitaires de périnatalité de niveau III est indispensable dans la région Ile de France, sur le plan des soins comme de la clinique. Aux Etats-Unis, il existe une base de données commune, ce que nous n'avons pas en France. Pour faire de la médecine néonatale moderne, nous devons tous parler le même langage et n'utiliser que les notions qui ont du sens maintenant (et pas celles qui avaient cours il y a 15 ans !). Ce langage commun existe, il faut juste s'entendre sur les définitions.

Comment verriez-vous la mise en œuvre de ce langage commun ?

P.B. : Pour être en mesure de nous concerter, et de comparer nos pratiques, nous devons tous avoir le même support : un dossier patient standardisé pour l'ensemble des centres du réseau PremUp. Il nous faudrait une banque unique avec des données phénotypiques bien caractérisées : qu'observe-t-on dans la réalité, combien de temps cet enfant est-il resté ventilé, de quelle affection souffrait-il, pourquoi a-t-il fait cette infection ? Ces 1000 et un détails de la vie d'un prématuré qu'il est important de recenser dans une base de données unique. C'est le seul moyen de pouvoir corrélérer, rapporter les données biologiques et celles d'imagerie à la clinique, à quelque chose qui fait sens pour l'enfant et ses parents.

Pr Jean Marie Jouannic, gynécologue obstétricien, Pole Périnatalité de l'hôpital Armand Trousseau, APHP

Quel a été votre parcours ?

Jean-Marie Jouannic : J'ai su assez tôt que je voulais être médecin. C'est le mélange entre l'humain d'un côté, et le technique et scientifique de l'autre qui m'a attiré vers ce métier. Quant à la gynécologie obstétrique, j'ai vite senti que, de par sa grande diversité, c'était la spécialité médico-chirurgicale par excellence. Le diagnostic prénatal m'est immédiatement apparu comme un champ d'observation et d'action fascinant.

Quand vous êtes vous orienté vers la médecine fœtale ?

JM. J : Dès le début de ma formation de gynécologue obstétricien, j'ai émis le souhait de m'orienter vers une spécialisation en médecine fœtale et périnatale. J'ai fait mon clinicat de médecine fœtale à Necker Enfants Malades, dans le Service d'Yves Dumez, où j'ai passé 3 ans. J'y ai été nommé chef de clinique en 1998, puis j'ai passé un an et demi à l'University College Hospital de Londres, dans le département de Charles Rodeck, l'un des pionniers mondiaux de la médecine fœtale. J'ai ensuite rejoint l'équipe de Fernand Daffos à l'Institut de Puériculture de Paris. Le doyen Serge Uzan m'a alors proposé de rejoindre Jean-Louis Benifla pour le projet de création de la maternité de Trousseau. J'y suis arrivé il y a 7 ans, l'ouverture de la maternité de Trousseau date de juin 2007.

Pouvez-vous nous faire un rapide historique de la médecine fœtale ?

JM. J : La médecine fœtale, qui est dédiée au diagnostic et à la prise en charge des maladies fœtales, est relativement récente, elle commence réellement dans les années 80. Historiquement, on peut remonter aux années 70, au moment des premiers gestes ovulaires invasifs à visée de diagnostic (amniocentèse, d'abord à l'aveugle, puis aidée par l'apparition de l'échographie). Dans cette médecine fœtale, il y a une très grande part de dépistage : à partir de la population des femmes enceintes et grâce à d'examen systématiques (comme l'échographie par exemple), on essaie de repérer l'une ou l'autre des maladies fœtales. Notre rôle est ensuite à partir d'examen de référence de confirmer ou infirmer une anomalie. Lorsqu'une anomalie est confirmée, notre rôle est de préciser le pronostic pour l'enfant à naître. Dans cette démarche, nous travaillons en relation très étroite avec nos collègues pédiatres et chirurgiens pédiatres.

Quelles connaissances la médecine fœtale doit-elle mettre en œuvre ?

JM. J : Tous les médecins de médecine fœtale sont gynécologues, mais notre approche, éminemment pluri-disciplinaire, nous fait travailler avec des pédiatres, chirurgiens, biologistes, biochimistes, spécialistes du sang fœtal, de virologie, de parasitologie, de génétique, de biologie moléculaire, radiologues-imageurs du fœtus, etc. De fait, étant en contact depuis 10 ans avec des pédiatres, des chirurgiens pédiatres, je finis par avoir une culture de pédiatre. Quand je parle de mon activité, je dis que je suis accoucheur-périnatologiste. A nous tous, nous devons combattre l'idée encore trop répandue selon laquelle il n'y aurait que peu de traitements en médecine fœtale ... le seul traitement étant, aux dires de certains, l'interruption de la grossesse. C'est complètement inexact. Il y a un bénéfice réel à repérer une anomalie fœtale et à en faire le bilan. Parfois, le diagnostic prénatal permettra d'organiser la naissance de l'enfant dans une structure où celui-ci pourra dès la naissance bénéficier de soins spécifiques. Dans le cas d'une malformation digestive par exemple, il est très important de s'assurer que le problème n'est pas associé à une pathologie générale de l'enfant, comme une mucoviscidose. Pour les cas les plus graves, reconnus comme incurables au moment du diagnostic, les parents auront la possibilité du choix d'une Interruption Médicale de la Grossesse.

Quel est en définitive l'enjeu de la médecine néonatale ?

JM. J. : Ce qui nous motive le plus, c'est d'organiser la naissance d'un enfant présentant une ou plusieurs malformations et qui, dès la salle de naissance, pourra bénéficier de suivis très spécialisés, y compris des interventions chirurgicales. Reprenons l'exemple d'une malformation digestive chez le fœtus : un accident du développement peut laisser ouverte la paroi abdominale qui, normalement, doit se fermer, et cela va donner une malformation impressionnante : l'intestin grêle flotte dans le liquide amniotique, ce que l'on appelle un laparoschisis. Dix minutes après la naissance, une intervention chirurgicale permet de corriger cette anomalie. C'est typiquement une malformation pour laquelle le diagnostic prénatal apporte un réel bénéfice avec pour la majorité de ces enfants un devenir à long terme excellent.

Pouvez-vous nous présenter le Pôle Périnatalité de l'Hôpital Trousseau ?

JM. J. : Ce Pôle de périnatalité qui vient de rejoindre le réseau PremUp comprend le Service de Gynécologie Obstétrique de Jean-Louis Benifla dans lequel j'exerce, la Néonatalogie (Delphine Mitanchez) et la Réanimation pédiatrique (Sylvain Renolleau), le Diagnostic prénatal et les échographies fœtales. En 2009, ce Pôle a accueilli 2.525 naissances vivantes, dont 302 prématurés.

Quelles recherches menez-vous au sein de ce Pôle ?

JM. J. : Mes recherches sont orientées autour du cœur fœtal. Grâce à la présence de Laurent Fermont qui est l'un des pionniers du cœur fœtal dans le monde, nous sommes le premier service en France à proposer une consultation d'échocardiographie fœtale spécialisée dès le premier trimestre (à 12-13 semaines, on a la possibilité de vérifier la normalité de l'anatomie du cœur du fœtus). Ces échographies sont réservées aux populations à risque de malformation cardiaque, des femmes qui ont déjà eu un enfant avec cette malformation ou celles dont le fœtus présente à l'échographie une épaisseur anormale qui fait craindre le mongolisme, car il y a un lien entre l'oedème de nuque au 1^{er} trimestre et la survenue de malformations cardiaques sous-jacentes. Dans 90 % des cas, la malformation n'existera pas, ce qui permettra de rassurer 90 % des futurs parents dès 13 semaines.

Vous travaillez également beaucoup sur la chirurgie in utero ?

JM. J. : Mon projet de chirurgie foetale concerne la spina bifida, ce défaut de fermeture du bas de la colonne vertébrale, associé à des complications neurologiques motrices, qui est à l'origine d'un handicap intellectuel majeur et qui, dans la majorité des cas en France, aboutit à une demande d'interruption médicale de grossesse. Notre projet pour la fin de l'année se concentre sur la réparation in utero de cette grave malformation. On émet l'hypothèse que, par une fermeture en cours de grossesse, on pourrait prévenir en partie les complications cérébrales associées à cette malformation et ainsi améliorer le développement neuro-développemental de ces enfants. Un essai est en cours depuis 3 ans aux USA, où cette réparation est faite à ciel ouvert (on ouvre le ventre de la patiente, on ouvre l'utérus, on expose la partie basse du dos fœtal, et on opère). Il faudrait pouvoir éviter cette ouverture de l'utérus, souvent cause de contractions et de naissance prématurée. Le but de mon projet est de montrer que l'on peut faire cette réparation par une chirurgie moins invasive, par voie foetoscopique.

Qu'est-ce qui vous intéresse en priorité dans le réseau PremUp :

JM. J. : Ce qui est fondamental dans le réseau PremUp, c'est qu'il réunit des gens dont la thématique centrale est la placentation. L'échange, la confrontation avec tous ces spécialistes sont pour nous d'une richesse folle, l'expertise des uns servant celle des autres. Regroupant déjà les plus gros centres de périnatalité de type III de la région Ile de France, le réseau a une force de frappe sur une très importante cohorte de fœtus qu'un seul service, aussi bon soit-il, ne pourrait pas rassembler. Ce que nous observons et faisons en médecine néonatale ne concerne par définition que des cas extrêmement rares, même dans des grands centres comme les nôtres. Quand on a la chance de pouvoir échanger des données avec des collègues de régions très peuplées, cela ne peut qu'être une source d'information très riche. PremUp pourrait avoir un rôle de facilitateur entre équipes associées. Jusqu'ici dans PremUp, toutes les équipes associées sont des équipes amies... Avec Port Royal, Robert Debré, Créteil,

Clamart, nous travaillons main dans la main, je n'aurais aucun problème à mettre en banque des images de Trousseau, sachant qu'Alexandra Benachi ou Vassili Tsatsaris va s'intéresser à une pathologie et bénéficier de mes images.... Nous aurons tous ainsi une meilleure richesse d'images collectées sous le label PremUp. Si PremUp devait s'étendre au-delà de la région parisienne, ma réaction serait la même, nous collaborons déjà avec le Pôle Périnatalité de Lille-Jeanne de Flandre (Véronique Houfflin Debarge est fantastique), avec les équipes de Tours, Clermont-Ferrand, Marseille, Lyon... .

Quel est votre avis sur le projet PremUp de banque biologique, clinique et d'imagerie ?

JM. J. : C'est indispensable. Je vous donne un exemple. En France, on est très mauvais pour le diagnostic des RCIU. Pour un même âge gestationnel donné et pour un même poids de naissance, un fœtus qui va naître à 38 semaines va peser 2,3 kg et va aller très bien (parce qu'il sera programmé pour naître à ce poids là). Un autre enfant de 2,3 kg et né au même à 2,3 kg pourra lui avoir été programmé pour peser 3 kg, mais il s'est écarté de son programme de croissance et a été exposé à un RCIU. Le problème pour nous médecins, c'est que le premier va bien et ne doit surtout être sorti plus tôt, tandis que le 2^{ème} est exposé à un risque de mortalité périnatale. Tout ce qui nous permettra de bien repérer les authentiques RCIU permettra d'améliorer le devenir des ces enfants. Encore faut-il travailler tous sur les mêmes courbes... C'est là que PremUp pourrait intervenir utilement, en facilitant l'utilisation d'une même courbe pour tous. On pourrait même y entrer des données anthropométriques (dont le poids et la taille des parents) ce qui permettrait d'être encore plus pertinent pour diagnostiquer que tel fœtus a un poids inférieur à celui pour lequel il était « génétiquement programmé » et qui est présente donc un RCIU, alors que pour un autre, face aux données des parents, on n'est pas étonné que ce soit un petit modèle.

Pascal Boileau trouverait nécessaire la mise en place d'un dossier patient compatible entre les Pôles associés. Quel est votre avis ?

JM. J. : Je suis d'accord avec lui. Mettre en commun les dizaines d'échographies faites dans les différents centres, les données biométriques de ces enfants, etc... et demander à des mathématiciens de modéliser cela pour décrire la population d'Ile de France (en fonction des ethnies par exemple) serait très riche.

Pensez-vous déjà à des projets qui pourraient se développer au sein du réseau PremUp ?

JM. J. : Le troisième volet de recherche qui m'intéresse est l'imagerie fœtale, spécialité dans laquelle il y a énormément de choses à faire et dont Vassili Tsatsaris et moi-même avons déjà beaucoup parlé. La réponse qui a été faite pour des équipements lourds dans le cadre du Grand Emprunt (Equipex) est pour nous quelque chose de très excitant. Selon moi, un financement d'échographes, de logiciels de traitement de l'image, de circulation des images au sein du réseau, la constitution d'une banque de données échographiques sur le fœtus normal et le fœtus pathologique seraient d'une richesse unique au monde.

Pr Isabelle Bloch, Telecom ParisTech - CNRS LTCI (traitement et communication de l'information) UMR 5141- Département Traitement du Signal et des Images

Quel a été votre parcours ?

Isabelle Bloch : J'ai une formation en mathématiques et informatique acquise dans une école d'ingénieurs et une thèse sur la « Reconnaissance d'objets tridimensionnels ». Télécom ParisTech est une école d'ingénieurs, dont les équipes de recherche constituent un laboratoire associé au CNRS, l'UMR 5141 qui a pour nom LTCI (Laboratoire Traitement et Communication de l'Information).

Je travaille dans le Département Traitement du Signal et des Images - un département qui comprend plus de cinquante chercheurs et enseignants-chercheurs permanents, ainsi que des doctorants et post-doctorants - à l'intérieur duquel je m'occupe d'une équipe de traitement et d'interprétation des images de 18 permanents. Dans cette équipe, nous sommes deux permanentes à mener des recherches en imagerie médicale - Elsa Angelini et moi-même - et nous bénéficions de contributions de spécialistes de l'informatique graphique (modélisation 3D, géométrie numérique, visualisation...), ou encore de modèles mathématique pour l'image.

Quelle est la spécificité de votre équipe ?

I.B. : A partir d'images numériques, nous développons des méthodes pour segmenter et reconnaître des structures anatomiques, qu'elles soient normales ou pathologiques. Des travaux récents dans l'équipe portent sur le suivi longitudinal (dans le temps) des images d'un patient, pour mesurer l'évolution des pathologies, l'effet d'un traitement médical sur les structures malades, comme leur impact sur les structures normales. Notre spécificité est d'exploiter les informations sur les images, sur l'anatomie, sur les pathologies, pour les intégrer dans des modèles mathématiques et des algorithmes d'analyse des images.

D'où proviennent les images médicales sur lesquelles vous travaillez ?

I.B. : Les images que nous utilisons sont produites dans les services de radiologie et acquises par diverses techniques d'imagerie médicale. Dans le cas de l'imagerie anténatale, il s'agit le plus souvent d'images échographiques, et récemment d'échographies 3D, mais aussi d'images acquises par IRM (imagerie par résonance magnétique).

Etudiez-vous des images d'enfant ou de fœtus ?

I.B. : Nous travaillons depuis longtemps sur la modélisation du corps humain, pour constituer des modèles réalistes du corps à partir d'images médicales (tête et corps entier). En ce moment, nous travaillons sur des images du thorax, de l'abdomen, du corps entier d'enfants, et sur des images anténatales pour le fœtus.

Dans le domaine anténatal, nous avons beaucoup travaillé sur la segmentation du fœtus et d'un certain nombre d'organes. A ce jour, on est capable de détecter le cerveau du fœtus, ses yeux, sa colonne vertébrale, ses poumons, l'utérus de sa mère, le cordon ombilical... La segmentation du placenta est un exemple avec des applications de clinique et de recherche. Dans le cas de l'influence des ondes électromagnétiques, on s'est aperçu que la position du placenta changeait si la femme enceinte portait son téléphone portable à la ceinture (rassurez-vous, on reste en-dessous des normes admissibles). Quant aux implications médicales, elles sont liées à l'intérêt pour le médecin de se rendre compte du volume précis du placenta, de son positionnement dans le ventre de la mère, etc. De même pour la segmentation en 3D des poumons, il y a un intérêt clinique à connaître avec précision le volume pulmonaire (de façon plus précise en tous cas qu'avec les méthodes de calcul classiques).

Concernant le bébé, nous menons des travaux de segmentation –encore très préliminaires- sur le cerveau, et notamment le corps calleux (structure du cerveau qui relie les deux hémisphères). Ce travail a commencé à la demande de Nathalie Charpak, qui travaille en

Colombie sur les *bébés kangourous* et qui voulait savoir si, avec cette technique de maternage des enfants, le corps calleux de ces enfants évolue différemment de celui des bébés prématurés ayant séjourné en couveuse ou de celui des enfants nés à terme.

Qui est à l'origine des projets de cette nature ?

I.B. Pour certains projets, ce sont les médecins qui font appel à nous. Par exemple un membre du réseau PremUp, le professeur Catherine Adamsbaum de Saint Vincent de Paul, est venue vers nous il y a quelques années pour travailler sur les pathologies du cerveau chez les enfants. Avec son équipe, nous avons également démarré une étude sur les enfants pour constituer des modèles réalistes du corps entier. Ces modèles comportent différentes structures, segmentées dans les images IRM (donc des images non invasives), telles que la peau, la graisse sous-cutanée (avec des applications pour l'obésité), le cerveau, les os, les structures thoraciques et abdominales, les organes génitaux, etc. Ces modèles peuvent ensuite être déformés pour simuler d'autres morphologies.

Pour d'autres projets, comme la modélisation du corps, nous avons besoin d'images médicales et c'est nous qui sommes allés vers les médecins, pour qu'ils nous aident à déterminer quelles images seraient intéressantes pour répondre à telle ou telle question. C'est comme cela que nous avons découvert de possibles applications médicales.

Vous êtes donc en contact permanent avec le corps médical ...

I.B. : Nous n'avons pas ici d'expertise médicale, mais nous devons bien comprendre les attentes des médecins, pour mettre à leur disposition ce qui est faisable du point de vue du traitement des images. Cela implique beaucoup d'allers et retours entre eux et nous, à toutes les étapes d'un projet, y compris quand des résultats commencent à apparaître. Avec la segmentation d'une tumeur par exemple, l'expert médical peut, en s'appuyant sur son évaluation visuelle, en tracer les contours à la main. Cela nous permet d'évaluer les méthodes que nous proposons, en les confrontant à l'expertise médicale.

Il est important de rappeler que les méthodes et algorithmes que nous développons sont conçus comme des outils d'aide à la décision (au diagnostic, au planning chirurgical, au suivi du traitement, ...). C'est toujours aux experts médicaux que revient la décision finale.

Avez-vous d'autres projets collaboratifs avec des membres du réseau PremUp ?

I.B. : Actuellement nous participons au montage d'un nouveau projet, avec l'Hôpital Robert Debré. Il s'agit d'associer des images IRM faites sur des bébés prématurés nés dans cet hôpital et des images histologiques prises sur des enfants qui y sont décédés, pour rechercher d'éventuelles lésions de la matière blanche. Cela permettra de confronter ce que l'on voit en histologie (post-mortem) et ce que l'on constate en IRM. Les enjeux médicaux sont très importants.

Votre Unité de Recherche a rejoint le réseau PremUp, qu'en attendez-vous ?

I.B. : J'attends de PremUp que se poursuive ce qui existe déjà, comme la collaboration avec Catherine Adamsbaum ou le projet plus récent avec l'hôpital Robert Debré sur les prématurés. Aux membres du réseau, nous apportons notre expertise en traitement d'images, en particulier en imagerie médicale. Concrètement, cela signifie que, pour une problématique médicale, nous pouvons chercher à déterminer si le traitement d'images peut « être un plus ». Dans ce cas, nous pouvons développer des algorithmes pour répondre à cette problématique. Inversement, nous attendons des membres de PremUp l'expertise médicale que nous n'avons pas.

Dr Marc Lombes, Directeur de l'unité Inserm 693-UPMC : Récepteurs stéroïdiens, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique

Quel a été votre parcours ?

Marc Lombes : J'ai un parcours de clinicien classique, avec des études de médecine à Paris et un internat tourné vers l'endocrinologie, les hormones et les maladies endocriniennes. Pour mémoire, les grandes pathologies endocriniennes sont l'hyperthyroïdie, l'infertilité, la maladie de Cushing, l'anorexie, l'obésité, les problèmes de reproduction, l'insuffisance surrénalienne, Passionné au départ par la médecine, j'ai décidé, au cours de mon internat, de me diriger vers la recherche. J'ai fait un cursus parallèle, une thèse de Sciences sur le mécanisme d'action des hormones stéroïdes et d'autres grandes hormones (sur lesquelles je travaille encore aujourd'hui) comme l'aldostérone (impliquée dans le contrôle de la pression artérielle et dans la régulation du milieu intérieur, et donc très importante chez le nouveau-né et le bébé prématuré.) et les hormones glucocorticoïdes responsables de maladies comme le Cushing ou les insuffisances surrénaliennes.

A la fin de mon internat, je suis parti 3 ans pour un post-doctorat aux Etats-Unis à la Columbia University de New York, là encore pour travailler sur les récepteurs de ces hormones, en particulier les récepteurs des minéralocorticoïdes. Muni d'un bagage médical et scientifique important, je me suis alors engagé dans la carrière de chercheur en endocrinologie moléculaire, pour essayer de comprendre les fonctionnements de ces hormones. En 1991, j'ai été recruté à l'Inserm, chez l'endocrinologue Etienne-Emile Baulieu qui, à l'Hôpital du Kremlin-Bicêtre, travaillait aussi les hormones stéroïdes.

Pouvez-vous nous présenter l'U 693 que vous dirigez ?

M. L. : En 2005, j'ai créé cette unité de recherche 693 au sein de la Faculté de Médecine Paris Sud, l'idée étant d'associer des fundamentalistes, des médecins reconnus en endocrinologie (Service d'Endocrinologie et des maladies de la reproduction, dirigé par Philippe Chanson et Jacques Young de l'Hôpital Bicêtre, très connus pour leurs travaux d'endocrinologie) et des biologistes, comme Anne Guiochon-Mantel, qui dirige à Bicêtre le Service de Génétique moléculaire et d'hormonologie. La synergie qui existe ici entre ces experts multiples est exemplaire et est une force pour avancer.

Il y a cinq ans à la création de cette unité, on ne pouvait trouver ce « panel » qu'ici. Nous sommes l'un des rares centres d'Ile de France à reposer sur ce trépied Clinique + Biologique + Fondamental et à rassembler cette convergence d'expertises autour de l'endocrinologie, des hormones et des maladies de la reproduction.

Nous avons l'avantage d'être dans une université de médecine à taille humaine, réactive, où les gens ont l'opportunité de se connaître. Le centre d'endocrinologie de Bicêtre a un recrutement large sur le plan national et international, et nous avons une vraie expertise sur les maladies de la reproduction, les impubérismes par exemple. Nous avons un nombre important de cohortes sur des maladies très spécifiques étiquetées (il n'existe dans le monde qu'une seule autre cohorte comparable à la nôtre). Des découvertes importantes ont été faites ici sur des gènes impliqués dans le contrôle de la reproduction.

Combien êtes-vous dans cette unité ?

M. L. : Cette Unité qui est mixte (nous sommes affiliés à l'université Paris-Sud 11 mais aussi à l'Inserm) comprend 30 personnes, dont 5 chercheurs Inserm, des hospitalo-universitaires PUPH et des enseignants-chercheurs, des chefs de cliniques, quelques ingénieurs et personnels administratifs, des étudiants, des post-doctorants dont beaucoup de médecins endocrinologues.

En quoi consistent les travaux de l'U 693 ?

M. L. : Nous travaillons sur plusieurs axes thématiques, interdisciplinaires, fondés sur nos diverses expertises, pour mieux comprendre ce que sont les hormones et comment elles régulent les mécanismes fondamentaux impliqués dans les pathologies endocriniennes :

- le contrôle hormonal du milieu intérieur. Quand il y a anomalie de la régulation du milieu intérieur, on voit se développer des maladies comme l'hypertension artérielle ou, au moment de la naissance, de gros problèmes d'adaptabilité chez les enfants prématurés ou certains nouveau-nés. Ces problèmes proviennent de ces hormones (aldostérone, glucocorticoïdes, hormones de croissance) qui régulent des grandes fonctions chez l'homme
- les hormones stéroïdes sexuelles : la progestérone (très importante dans la grossesse et le maintien de la gestation), les oestrogènes (essentiels au contrôle des grandes fonctions de reproduction chez la femme) et la testostérone (l'image masculine en miroir). Nous avons plusieurs projets autour du cancer du sein, sachant que le récepteur de la progestérone est impliqué dans son développement, au même titre que les récepteurs des oestrogènes. En partenariat avec des chimistes, nous essayons de développer de nouvelles molécules pour contrecarrer l'effet délétère du récepteur de la progestérone.
- un autre axe de recherche -plus large- nous fait travailler sur l'ensemble Hormones, fertilité et métabolisme, depuis l'arrivée cet automne d'une nouvelle équipe, issue de Necker Enfants Malades et dirigée par Nadine Binart dont les travaux portent sur une hormone très importante chez la femme enceinte, la prolactine impliquée dans le développement mammaire et le mécanisme de lactation. C'est tout un nouveau pan d'investigations que nous avons mis en route sur la régulation des cycles menstruels, l'implication de la prolactine dans le maintien de la grossesse, et, plus récemment, l'impact de cette hormone sur le métabolisme et le développement des îlots pancréatiques et du tissu adipeux au cours de la grossesse (des informations potentiellement importantes pour traiter les obésités et certains diabètes).

Où se situent les passerelles entre vos travaux et le réseau PremUp ?

M. L. : Notre problématique commune est le couple mère-enfant, beaucoup de nos axes de travail tournent autour de ce thème. Particulièrement depuis l'arrivée dans l'unité, il y a 5 ans, de Laetitia Martinerie, une jeune pédiatre endocrinologue qui, en néonatalogie, devait prendre en charge le stress du nouveau-né passant brutalement, à la naissance, d'un environnement particulier –le ventre de sa mère- à un milieu hostile auquel il doit s'adapter. Pour un bébé à terme, cela peut ne pas bien se passer (on assiste alors à des maladies intercurrentes), mais pour l'enfant prématuré dont les capacités d'adaptation sont plus faibles, les mécanismes mis en jeu sont particulièrement complexes.

Que se passe-t-il dans le système hormonal d'un nouveau-né prématuré ?

M. L. : Pour le bébé prématuré, la grande interrogation concerne sa capacité à réguler les apports hydriques et les pertes hydriques et sodées liées à la naissance. A ce jour, on se pose encore des questions sur le rôle de la perte de poids physiologique que se produit chez chaque nouveau-né. Tout enfant, même né à terme, perd entre 4 à 10 % de son poids, ce qui est très important. Pourquoi ? Le fœtus passe d'une immersion dans le liquide amniotique à la vie aérienne, le liquide pulmonaire doit donc s'adapter de façon très importante pour permettre au bébé de respirer. S'il y a réabsorption du liquide pulmonaire, il faut bien l'éliminer... L'une des idées sur lesquelles nous travaillons est que le rein du nouveau-né qui n'est pas très fonctionnel à la naissance ne répond probablement pas aux hormones qui sont là normalement pour réabsorber de l'eau et du sel. On a mis en évidence que, avec le rein immature du nouveau-né, il y a perte de sels et d'eaux dans les urines pour maintenir un équilibre. Nous étudions cela sous deux aspects, l'un de recherche fondamentale (avec des cultures cellulaires), l'autre sous l'angle de la recherche clinique pour comprendre la résistance physiologique à cette hormone, pourquoi cette hormone ne fonctionne pas à la naissance et comment elle se met en place dans les semaines et les mois suivants.

Ce travail sur le rein du nouveau-né se fait dans le cadre d'un projet collaboratif avec l'un des membres du réseau PremUp...

M. L. : Oui, l'analyse de cette période critique à la naissance se fait en collaboration avec le Service de néonatalogie de Pascal Boileau, à l'Hôpital Antoine Béchère de Clamart. Nous avons mis en place un protocole de recherche clinique chez le nourrisson sain, ce qui nous a permis,

grâce à des mesures hormonales de sang de cordon et des urines de bébé, de conforter cette notion de résistance à l'action de cette hormone.

Parallèlement, nous avons montré que ce récepteur si important de cette hormone n'existe pas à la naissance et qu'il se met en place progressivement dans la période postnatale.

Par ailleurs, nous avons obtenu un PHRC national, regroupant 5 maternités (Bicêtre, Poitiers, Lille, Marseille et Béclère qui fait partie du réseau PremUp) pour essayer de comprendre ce phénomène de résistance néonatale, avec 4 groupes de 300 nouveau-nés classés en fonction de leur terme de naissance.... Par des techniques non invasives (recueil de sang de cordon et des urines), nous suivons l'évolution relative de cette résistance, son apparition et sa disparition progressive jusqu'à l'âge de un an. Comprendre comment cela fonctionne a un intérêt à court terme (pour aider les médecins à réguler la pression artérielle chez le prématuré) et peut-être à long terme. Ces modifications qui surviennent en période néonatale pourraient en effet influencer sur l'apparition chez l'adulte de pathologies comme la sur-incidence de maladies cardiovasculaires ou d'hypertension artérielle. Ces travaux ont commencé fin 2009, les premiers résultats sortiront en 2013.

Que pensez-vous apporter au réseau PremUp et qu'en attendez-vous ?

M. L. Nous apportons une expertise fondamentale mais aussi clinique sur les problématiques mère-enfant. Nous venons dans le réseau en tant qu'hormonologistes et que récepturologues. En cela, nous sommes uniques. Ce qui m'intéresse dans PremUp, c'est plus le fœtus et le nouveau-né que la mère. Bien sûr, les aspects nutritionnels de la mère nous intéressent aussi, comme par exemple l'impact de ces hormones sur le pancréas et tout ce qui touche aux questions d'adaptation chez la mère.

J'attends de PremUp qu'elle rapproche des gens d'origines diverses : gynécologues obstétriciens, néonatalogistes, fundamentalistes, spécialistes du développement cérébral, du placenta, de pneumologie, etc .. Cela constitue un véritable creuset pour progresser, chacun avec ses spécificités, sur la prise en charge de la mère et de son enfant.

Je crois beaucoup à l'humain dans ce genre de réseau. Ce qui est important et porteur d'avenir, c'est autant les individus dans le projet que le projet en lui-même.

Dr Philippe Deloron, directeur de l'UMR R216 IRD Paris Descartes : « Paludisme de la femme enceinte et du jeune enfant »

Depuis quand travaillez-vous sur le paludisme ?

Philippe Deloron : J'ai toujours travaillé sur le paludisme. Une fois médecin, j'ai préparé une thèse en sciences sur le paludisme, les médicaments et la réponse immunitaire. J'ai ensuite intégré à l'Inserm l'Unité 13 Claude Bernard où je suis resté 10 ans. Sous détachement du Ministère de la Coopération, je suis parti 3 ans au Gabon, comme chercheur au Centre médical de recherche de Franceville, dans lequel j'ai dirigé le Département de parasitologie et de génétique. Entré en 2000 à l'IRD (Institut de recherche pour le développement), j'ai été nommé en 2009 Directeur d'Unité. En 2010, cette unité est devenue une unité mixte de recherche (UMR) IRD / Université Paris Descartes. Depuis une quinzaine d'années, je travaille exclusivement sur le paludisme de la femme enceinte.

Que représente le paludisme dans le monde ?

P. D. : Cette parasitose, la plus importante au monde, constitue l'une des deux grandes causes d'hospitalisation en Afrique et provoque plus d'un million de morts par an. Le paludisme frappe toute la zone intertropicale, mais de manière inégale. Le continent africain est le plus touché, avec 95 % des cas de paludisme et 95 % des décès dus à cette maladie (en particulier chez les jeunes enfants). Dans l'ensemble des maladies tropicales, la particularité du paludisme est son impact majeur en santé publique.

Les statistiques sont approximatives et peu fiables (car elles reposent la plupart du temps sur des déclarations nationales qui n'ont pas eu de confirmation biologique); elles sont relativement stables au niveau mondial, marquant même une diminution dans certaines régions, ce grâce à la lutte antivectorielle. Une nouvelle tentative d'éradication de la maladie a lieu en moment, par pulvérisations massives d'insecticides et distributions de médicaments anti-amalariques aux populations. Le problème est que des opérations de ce type ont déjà été menées avec efficacité dans les années 50, avant que les moustiques ne deviennent résistants aux insecticides et les parasites résistants aux médicaments. Il y a eu ensuite reprise de la transmission au niveau antérieur dans les pays tropicaux, en particulier en Afrique.

Comment cette parasitose affecte-t-elle les individus ?

P. D. : Dans la population en contact avec le paludisme, ceux qui vont développer des formes graves et éventuellement en mourir sont les jeunes enfants. Ceux qui n'en meurent pas vont développer, au fur et à mesure des infections, une réponse immunitaire qui les protège : les signes cliniques diminuent, ainsi que la densité parasitaire (le nombre de parasites dans l'organisme). La réponse immunitaire est longue à se mettre en place. Jusqu'à l'adolescence, on peut développer des signes cliniques, parce que l'immunité est spécifique de variants dans la population des parasites. Chaque fois qu'un individu rencontre un variant, son organisme développe une protection contre ce variant là; quand cet individu aura rencontré tous les variants, il sera protégé. Au sortir de l'adolescence puis à l'âge adulte, dans les zones de forte transmission, ces individus porteurs d'une faible densité de parasites ne seront pratiquement jamais malades. C'est dans les zones à transmission faible, où l'immunité ne peut pas être acquise par le contact répété avec le vecteur, que l'on trouve des gens malades du paludisme tout au long de leur vie.

Et dans le cas de la femme enceinte ?

P. D. : La femme adulte, qu'elle soit protégée ou en tout cas pas malade avant sa grossesse, va redevenir sensible au parasite dès qu'elle va être enceinte : elle va se retrouver plus souvent infectée par le parasite et va avoir des densités parasitaires plus élevées. Ce qui se passe chez la femme enceinte, c'est qu'elle a affaire à un variant spécifique qu'elle n'a jamais rencontré et contre lequel elle n'a pas développé de protection particulière, tout se passe comme si elle avait perdu un peu d'immunité. Elle peut donc montrer des signes cliniques. Dans les pays à

forte transmission, ce sera rarement une maladie grave avec des atteintes neurologiques mais dans les zones à faible transmission (hors d'Afrique par exemple), la femme enceinte peut être atteinte de pathologies lourdes.

Quel est l'impact de cette maladie en cas de grossesse ?

P. D. : Peu embêtant pour la femme enceinte, le paludisme est dangereux pour le fœtus et le nouveau-né. C'est une cause importante de réduction du poids de naissance et d'augmentation de la prévalence de bébés de faible poids de naissance (moins de 2,5 kg), il est l'une des causes en relation avec le RCIU et l'accouchement prématuré (ou au moins de l'avancement de la date d'accouchement) et est associé à la mortalité et à la morbidité néonatales et infantiles. Chaque année, plus de 30 millions de femmes enceintes sont affectées dans les régions d'Afrique où cette maladie est endémique. Au cours de la grossesse, le paludisme est responsable de 2 à 15% des anémies maternelles, de 5 à 14% des enfants de petit poids de naissance, de 30% des petits poids de naissance évitables et de 3 à 5% de la mortalité néonatale.

Comment traiter le paludisme chez une femme enceinte ?

P.D. : La question qui se pose est la même que pour toute prise de médicament chez la femme enceinte. Actuellement, la politique recommandée par l'OMS et la plupart des Ministères africains de la Santé est le TPI (traitement préventif intermittent). Le problème est que ce TPI, pas cher et assez peu toxique, est utilisé depuis les années 1970. On constate sur le terrain de plus en plus de résistances du parasite à ce médicament et, à ce jour, il existe peu de médicaments de substitution à prise unique. Quant aux alternatives actuellement connues, elles ont trop d'effets secondaires, la plupart des médicaments étant formellement déconseillés pendant la grossesse.

D'autre part, dans les zones tropicales, les femmes enceintes se présentent assez tardivement au centre de santé, souvent au milieu du 2^{ème} trimestre, vers 20/22 semaines. La moitié de la grossesse n'est alors pas protégée par le Fansidar®, qui doit être administré plus tôt. Ce TPI est donc partiellement inadapté à la réalité des grossesses en Afrique, car il ne touche que la moitié des affections placentaires du continent.

Dans quelles directions vos travaux sur le paludisme sont-ils orientés ?

P. D. : Dans l'UMR 216 de l'IRD et de l'université Paris Descartes, nous travaillons sur deux pistes. Tout d'abord des TPI alternatifs, nous essayons d'identifier un médicament susceptible de se substituer à la sulfadoxine-pyriméthamine, avec un autre rythme de prise. D'autre part, nous recherchons un vaccin spécifique contre le paludisme de la femme enceinte, en nous attaquant aux variants très particuliers qui affectent les parturientes. Ce variant très particulier offre des possibilités de vaccin plus simples que pour le paludisme des autres catégories de la population. Indépendamment de la nôtre, quatre à 5 équipes dans le monde travaillent sur ce vaccin : en Australie, aux Etats-unis, en Europe (nous avons d'ailleurs un projet commun avec le Danemark).

Quelles sont les chances de parvenir rapidement à un vaccin contre le paludisme de la femme enceinte ?

P. D. : Compte tenu de la qualité des équipes qui s'y consacrent dans le monde, on va certainement arriver à des propositions intéressantes dans un délai relativement court. Des études de toxicologie et d'immunogénicité sont en cours chez l'animal. Personne n'est encore passé à l'homme, mais cela pourrait se faire dans un délai de 2 à 3 ans. Se posera alors un énorme problème pour le tester. Dans l'idéal, ce vaccin devrait être proposé aux adolescentes, avant le premier rapport sexuel. Cela suppose un suivi d'au moins dix ans pour attendre qu'elles soient enceintes, ce qui repousse les résultats à très longue échéance. Des protocoles alternatifs pour tester ce vaccin devront donc probablement être développés.

Avez-vous à l'IRD d'autres projets en relation avec la grossesse et/ou la prématurité ?

P. D. : Un troisième volet de nos recherches concerne le lien entre paludisme et RCIU et/ou l'accouchement prématuré. Pour l'instant, on sait seulement que le paludisme entraîne une diminution du poids de naissance des nouveaux nés (10 à 12 % des nouveau-nés de femmes atteintes de paludisme font moins de 2,5 kg). On imagine que la séquestration des parasites

dans le placenta limite les échanges, mais cela n'a jamais été montré. Nous avons donc monté un projet d'étude physiopathologique pour étudier l'impact des globules rouges parasités sur le placenta, et notamment sur la couche du placenta en contact avec le sang maternel. Ce travail, qui vient juste de commencer (un ingénieur est en ce moment au Bénin pour commencer les manipulations) est mené avec l'unité 767 de Danièle Evain-Brion la Directrice de PremUp sur financement de l'Université Paris Descartes, et va utiliser la plateforme Pregmed de PremUp.

Qu'attendez-vous du réseau PremUp ?

P. D. : Il va falloir envisager ce que nous pourrions faire en commun et je suis, dans tous les cas, ouvert à toute collaboration au sein du réseau. De mon point de vue, le positionnement choisi pour PremUp (l'affiliation à plusieurs universités) est le bon, car moins « politique » que la dépendance vis-à-vis d'une seule.

Pr Yves Le Bouc, UMR 938 - UPCM Système IGF/CCN : « Développement, Croissance, Différenciation et Tumeurs »

Quel a été votre parcours ?

Yves Le Bouc : De formation médicale, après un internat de pédiatrie et d'endocrinologie adulte, j'ai définitivement évolué vers l'endocrinologie-pédiatrique. En parallèle, un cursus scientifique en Biochimie et Biologie moléculaire m'avait conduit à un poste de chargé de recherche à l'Inserm dans l'unité de Michel Binoux à Trousseau, puis dans le même hôpital, assistant dans le Laboratoire d'Explorations fonctionnelles Endocriniennes pédiatriques du Pr François Girard. Mon activité s'est alors focalisée sur les facteurs de croissance, en particulier les facteurs IGF (*Insulin-like growth factor*) et les pathologies de la croissance. C'est ainsi que j'ai fait partie des premiers chercheurs à cloner et séquencer le gène de l'IGF-1 et celui de l'IGF-2.

Depuis 1985, depuis 25 ans donc, je me livre en permanence à une « partie de ping-pong » entre, d'un côté l'activité clinique et biologique d'exploration des retards ou des excès de croissance – et, de l'autre la recherche plus fondamentale et translationnelle.

Comment est constituée votre équipe ?

Y..Le. B. :

L'équipe hospitalière est constituée de 10 médecins pédiatres endocrinologues, de 7 techniciens spécialisés en hormonologie ou en biologie moléculaire, de deux infirmières pour la réalisation des explorations endocriniennes, de trois secrétaires et de 3 agents hospitaliers.

L'équipe de recherche Inserm/UMPC est constituée de 3 chercheurs statutaires, 4 enseignants chercheurs hospitalo-universitaires, deux médecins hospitaliers, 1 post-doctorant, deux thésards, un étudiant en maîtrise et deux techniciennes.

Que sont exactement les facteurs de croissance sur lesquels vous travaillez ?

Y..Le. B. : Les retards de croissance touchent 2,5 % de la population, il y a donc une forte demande de diagnostic et de traitement. Il existe de nombreuses causes de déficit statural, seules certaines sont dues à des étiologies endocriniennes (hormonales).

Les examens cliniques et les explorations hormonales et si nécessaire les analyses génétiques moléculaires réalisées par l'équipe hospitalière permettent de faire le diagnostic d'anomalie de l'axe somatotrope : déficit en hormone de croissance hypophysaire (la GH) pour lequel il existe un traitement par la GH biosynthétique ou de déficit en aval de la GH (récepteur GH, IGF 1, récepteur d'IGF de type 1) pour lesquels est discuté dans certains cas un traitement par l'IGF 1 biosynthétique. Il existe également des anomalies de croissance à début intra utérin, retards staturaux ou au contraire croissances excessives, pour lesquels nous avons mis en évidence l'anomalie qui se situe au niveau du chromosome 11p15 où est situé l'IGF 2 (facteur de croissance foetal). Ces résultats obtenus par l'équipe de recherche nous ont permis de transférer ces informations en outils diagnostiques hospitaliers.

Quelle est la visée thérapeutique de vos recherches ?

Y..Le. B. : 90 % des enfants présentant des petits poids et tailles de naissance rattraperont leur retard ultérieurement, mais 10 % resteront petits. Notre objectif est de comprendre les mécanismes des altérations de la croissance, notamment chez le fœtus, et leurs répercussions sur la croissance néonatale et sur l'enfant à venir. Comprendre ces mécanismes est très important car ces retards de croissances intra-utérins peuvent être associés ultérieurement, à l'âge adulte, à des troubles cardio-vasculaires de type coronaropathie et hypertension artérielle ou métaboliques, des résistances à l'insuline, obésité ou diabète. Mieux comprendre l'impact de certains facteurs à l'intérieur de la croissance foetale ou lors de la croissance post natale immédiate nous permettra de mieux comprendre les mécanismes délétères et de trouver des thérapeutiques adaptées.

Les résultats de vos travaux auront-ils un impact en termes de prévention du retard de croissance intra-utérin ?

Y.Le. B Notre compréhension de ces mécanismes devraient nous aider à réfléchir à une meilleure attitude préventive des RCIU et à leurs conséquences à long terme. De façon générale on sait qu'une malnutrition entraîne des troubles de croissance. Les malnutritions peuvent également induire des perturbations définitives sur les empreintes génomiques. C'est ce qu'on a appelé autrefois le *fœtal programing* (la programmation fœtale) qui peut-être expliquerait les associations avec des pathologies de l'âge adulte. Aujourd'hui, on parle d'ailleurs plus d'adaptation que de programmation fœtale. On pense maintenant que l'organisme du fœtus s'adapte à ce qu'il trouve in utero en termes de nutrition et qu'en cas de manque d'apports, son développement va s'adapter à une prévision de restriction nutritionnelle post natale, notamment par une petite taille et une adaptation de son métabolisme glucidique et lipidique visant à assurer les substrats énergétiques adéquats au cerveau et au muscle. Cette adaptation fœtale sera complètement inadaptée en cas de surabondance nutritionnelle post natale comme on peut le rencontrer dans nos sociétés occidentales et sera probablement la cause de pathologies de type diabète, obésité et maladies cardiovasculaires. Nous essayons donc par les modèles animaux de repérer les moments, les fenêtres temporelles, pendant la grossesse (périsconception, première partie de la gestation notamment) mais également dans la phase périnatale, et post natale immédiate qui sont susceptibles d'intéresser ces mécanismes pathologiques. A côté des facteurs nutritionnels et vasculaires placentaires, il a été montré chez l'animal que les corticostéroïdes, le stress maternel lors de la gestation ou du nouveau né en période néonatale semble provoquer également des modifications épigénétiques spécifiques au niveau du placenta, chez le fœtus et l'enfant. Il s'agit de modifications de la chromatine qui vont réguler différemment l'expression de gène. Les modifications de l'empreinte génomiques font partie de ces modifications épigénétiques. Ceci doit en pratique encourager les conditions protectrices chez la femme lors de la gestation, de l'accouchement et de la période néonatale. Et si chez les animaux, se confirme l'impact de la nutrition des premiers jours et semaines de vie sur la santé de l'adulte, ceci devrait inciter les pédiatres, néonatalogistes et les parents à s'interroger sur une certaine sur-alimentation des nouveau-nés qui semble de mise aujourd'hui.

Travaillez-vous déjà avec des membres du réseau PremUp ?

Y..Le. B : Entre PremUp et nous, le point de rencontre se situe au niveau de la fonction placentaire, l'activité de cet organe situé entre la mère, l'environnement et le fœtus. Cette activité peut être affectée directement par des modifications épigénétiques et d'empreinte génomique.

Entre les premiers acteurs de PremUp et nous, la complémentarité nous a semblée évidente. Nous apportons notre expérience en épigénétique et en empreinte parentale concernant la croissance du fœtus et les retards de croissance induits par certains environnements. Les acteurs de PremUp nous apportent leur expertise de la grossesse et de la fonction du placenta. L'expérience du réseau PremUp dans l'analyse des femmes enceintes présentant une prééclampsie, un retard de croissance intra-utérin et accouchant prématurément est complémentaire de nos travaux. Nos recherches chez les animaux bénéficieront également des plateformes de PremUp, notamment dans le domaine de l'imagerie du placenta.

Intégrés à l'Hôpital Armand Trousseau, nous travaillons déjà en étroite collaboration avec son Service de Gynécologie-Obstétrique, en commençant à établir une recherche physiopathologique des retards de croissance intra utérin. Comme pour les autres services Français (voire Européens), nous répondons à leurs éventuelles demandes d'analyses diagnostiques concernant des enfants suspects d'anomalies de la croissance fœtale de type syndromes de Beckwith Wiedemann ou de Silver Russell.

Pour l'instant, avec les différents acteurs de PremUp, nous identifions les thématiques sur lesquelles nous allons pouvoir interagir et collaborer avec les membres du réseau, certaines pistes existent mais ne sont pas encore formalisées.