

Bulletin d'Information de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques

n°25

juin 2019

«Servir le pays et contribuer au développement de la science mondiale»

Sa Majesté Le Roi Mohammed VI.

(Extrait du discours d'installation de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, 18 mai 2006)

Périodique semestriel d'information et de communication de l'Académie

**Ingénierie et médecine au service
du diagnostic, de la prévention
et de la thérapie**

Bulletin d'Information de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques

n°25
juin 2019

«Servir le pays et contribuer au développement de la science mondiale»
Sa Majesté Le Roi Mohammed VI.
(Extrait du discours d'installation de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, 18 mai 2006)

Périodique semestriel d'information et de communication de l'Académie

Publié par :

L'Académie Hassan II des Sciences et Techniques

Siège : Km 4, Avenue Mohammed VI (ex Route des Zaers) - Rabat.
Tél : 0537 75 01 79 Fax : 0537 75 81 71 E-mail : acascitech@academiesciences.ma

Site internet : www.academiesciences.ma

Directeur de la publication : Omar FASSI-FEHRI

Rédacteur en Chef : Mohamed AIT KADI

Comité de rédaction:

Daoud AIT KADI (Collège de la Modélisation et de l'Information)
Omar ASSOBEI (Collège des Sciences et Techniques de l'Environnement, de la Terre et de la Mer)
Mohamed BERRIANE (Collège des Etudes Stratégiques et Développement Economique)
Ali BOUKHARI (Collège d'Ingénierie, Transfert et Innovation Technologique)
EI Mokhtar ESSASSI (Collège des Sciences Physiques et Chimiques)
Abdelaziz SEFIANI (Collège des Sciences et Techniques du Vivant)

Dépôt légal : 2007 / 0067
ISSN : 2028 - 411X

Réalisation : AGRI-BYS S.A.R.L

Impression : Imprimerie LAWNE
11, rue Dakar, 10040 - Rabat



**Sa Majesté Le Roi Mohammed VI - que Dieu Le garde -
Protecteur de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques**

Sommaire

Editorial	9
Ingénierie et médecine au service du diagnostic, de la prévention et de la thérapie	11
<ul style="list-style-type: none"> • Allocution du Secrétaire perpétuel à la séance d'ouverture de la 14^{ème} Session plénière solennelle de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques 13 • Synthèse de la 14^{ème} Session plénière solennelle, Claude GRISCELLI 16 • «<i>Etude des maladies humaines au carrefour de l'ingénierie, des sciences et de la médecine</i>», Subra SURESH..... 18 • «<i>Recouvrement bioactif de surfaces pour la médecine régénératrice et la thérapie du cancer</i>», Catherine PICARD..... 25 • «<i>Une expérience réussie pour le développement des neurosciences au Maroc et en Afrique</i>», Abdeslam EL KHAMLICHI 34 • «<i>La fabrication additive, l'avenir de la reconstruction du corps humain</i>», Sébastien VAUDREUIL 44 • Résumés des conférences 54 	
LES CONFERENCES DE L'ACADEMIE (résumés)	67
<ul style="list-style-type: none"> • «<i>Causes, mécanismes et approches thérapeutiques dans les maladies rares du vieillissement : retombées scientifiques, médicales et impact sur le vieillissement naturel</i>», Nicolas LEVY..... 69 • «<i>Instabilité génétique : une nécessité physiologique et une menace pour le système nerveux central</i>», Alain PROCHIANZ..... 70 • «<i>Faut-il craindre les pandémies?</i>», Arnaud FONTANET..... 71 	
APPUI A LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE	73
<ul style="list-style-type: none"> • «<i>Mise au point et production de biofertilisants bactériens pour l'inoculation et l'amélioration de la productivité des légumineuses au Maroc (BIOFERT)</i>», Jamal AURAG..... 75 	
FOCUS	83
<ul style="list-style-type: none"> • Marocains de l'extérieur – 2017, Mohamed BERRIANE 85 	
NOUVELLES DES ACADEMICIENS	95
<ul style="list-style-type: none"> • Annonce par la revue «Nature Communication» de la découverte d'une nouvelle maladie génétique par deux équipes marocaines dont celle dirigée par le Professeur A. SEFIANI, membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques..... 97 • Le Professeur El Mokhtar ESSASSI, membre du Collège des Sciences Physiques et Chimiques, contribue à la rédaction de deux chapitres du livre intitulé: "Cycloaddition Reactions: Advances in Research and Applications" 98 • Le Professeur Mohamed BERRIANE, membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, nommé membre du "Advisory Panel" du projet H2020..... 100 	
NECROLOGIE	101
<ul style="list-style-type: none"> • Décès du Professeur Jean DERCOURT, membre associé de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques..... 103 	

Editorial

Au Maroc, les dépenses en matière de santé représentent par an en moyenne, 5,8% du PIB. En croissance régulière (4,4%), elles devraient s'accroître avec l'accroissement de la population et l'amélioration de l'espérance de vie (75 ans) des marocains.

De nombreux défis médicaux sont liés au vieillissement des populations, aux traumatismes et aux accidents de la route (en particulier dans les pays en développement avec l'augmentation rapide du trafic), et au développement de maladies chroniques associées aux changements de modes de vie (sédentarité, obésité) ou du climat. Les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires représentent aujourd'hui les plus grandes causes de décès. Les troubles musculo-squelettiques se situent au quatrième rang pour l'impact global sur la santé des populations et constituent la 2^{ème} plus grande cause de handicap.

La recherche biomédicale dans le domaine de la santé reste prioritaire pour mieux comprendre les mécanismes qui régissent le comportement normal et altéré, en vue d'obtenir une meilleure prévention, d'améliorer la prise en charge thérapeutique et pour atteindre une optimisation en termes de coûts. Le développement de programmes de recherche en ingénierie biomédicale et une synergie étroite entre fondamentalistes, ingénieurs et cliniciens sont à même de relever les nombreux défis en matière de santé.

A cet égard, notre époque se caractérise par des innovations majeures, en lien avec un renforcement de l'interdisciplinarité et une collaboration étroite entre cliniciens et chercheurs en sciences de la vie, chercheurs en mathématiques, physique, sciences de l'ingénieur et industriels en mesure de mettre l'innovation au service du patient.

A titre d'exemples, on pourrait citer :

- Les avancées considérables en imagerie médicale ayant permis l'amélioration des diagnostics et le développement de la chirurgie mini-invasive;
- Le séquençage du génome humain qui permet des tests de diagnostic précoces et d'entrevoir des progrès majeurs en thérapie génique;
- Les progrès très rapides en impression 3D qui se traduisent par le développement d'implants personnalisés à faible coût tandis que les recherches en ingénierie tissulaire sont accélérées;
- Le développement de la réalité virtuelle, de modèles personnalisés et de la simulation numérique, combinés aux méthodes d'intelligence artificielle, peuvent contribuer, de façon déterminante, à la décision médicale;
- Le développement de bio-capteurs embarqués et de la robotique médicale devraient révolutionner la télémédecine et améliorer, pour les patients, l'accès au diagnostic voire aux soins dans différentes régions.

Dans ce contexte, comment encourager ou renforcer le développement d'une recherche biomédicale de qualité au Maroc, fondée sur un dialogue pluridisciplinaire efficace et réalisant un continuum entre cette recherche et l'innovation technologique, et tenant compte des potentialités et des besoins tout en encourageant la créativité et la prise de risque? Quelles niches développer pour des progrès rapides de cette recherche permettant de dynamiser ce domaine de recherche et quelle recherche interdisciplinaire à plus long terme?

La Session plénière solennelle annuelle 2019 de l'Académie a apporté un éclairage sur la situation de la recherche scientifique dans ce domaine à la frontière de la médecine et de l'ingénierie. Elle a permis en outre de balayer quelques grandes avancées en recherche et de débattre du contexte du Maroc, avec les avancées et les perspectives. Elle a couvert plusieurs domaines tels que la biomécanique, les biomatériaux, l'impression 3D et les simulations numériques, et a été aussi une occasion pour renforcer les collaborations entre ingénieurs et cliniciens et initier des programmes conjoints de recherche pluridisciplinaires en ingénierie et en médecine, à fort potentiel de transfert de nouvelles technologies vers les sciences de la santé.

La direction scientifique



**Ingénierie et médecine au service
du diagnostic, de la prévention
et de la thérapie**

Allocution du Secrétaire perpétuel à la séance d'ouverture de la 14^{ème} Session plénière solennelle de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques



**Monsieur le Chef du Gouvernement,
Messieurs les Ministres,
Mesdames et Messieurs les représentants du corps diplomatique,
Messieurs les Présidents d'Université et Directeurs, Excellences,
Mesdames et Messieurs les Académiciens, chers collègues,**

Comme stipulé par le Dahir portant loi créant l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, nous tenons chaque année, à pareille époque, une session plénière solennelle où se retrouvent aux côtés des membres de l'Académie, associés, résidents et correspondants, des personnalités scientifiques invitées représentant l'élite scientifique mondiale et la communauté scientifique nationale.

Honorable assistance,

Avec la Haute Approbation de Son Protecteur Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu Le protège- l'Académie Hassan II des Sciences et

Techniques tient sa session plénière solennelle 2019 sur le thème scientifique général «**Ingénierie et médecine au service du diagnostic, de la prévention et de la thérapie**». Je voudrais au nom de tous les membres de l'Académie exprimer notre profonde reconnaissance et nos remerciements déferents à Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu Le garde- pour Sa Sollicitude Attentive et Ses précieux Encouragements.

Mesdames et Messieurs,

Cet après-midi, nous sommes particulièrement honorés de la présence parmi nous, à l'occasion de l'ouverture de cette session de personnalités qui ont bien voulu répondre à notre invitation ; Bienvenue à Monsieur le Chef du Gouvernement, Pr Saad Eddine El Otmani, Bienvenue à Monsieur le Ministre de l'Education Nationale, de la Formation Professionnelle, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Pr. Saïd Amzazi. Bienvenue à M. le Ministre de la Santé Pr. Anas Doukkali; Bienvenue à toutes les éminentes personnalités qui nous honorent de leur présence; Bienvenue à tous les membres du corps diplomatique; Bienvenue à MM. les présidents d'Université.

Honorables invités,

A l'occasion de cette Session plénière solennelle, notre Académie a également l'honneur et le plaisir d'accueillir d'illustres nouveaux membres suite à l'agrément donné par Son Tuteur Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu Le garde-, pour leur nomination en son sein.

Pour les nouveaux associés nous accueillons deux collègues issus de notre Continent, l'Afrique :

- Pr. Mohamed Hassan du Soudan, lauréat de l'Université d'Oxford, Ph.D. en mathématiques, Doyen de l'Ecole des Sciences Mathématiques de l'Université de Khartoum, ancien Président du Réseau Mondial des Académies des Sciences l'IAP (InterAcademy Partnership).

- Pr. Robin Crewe d’Afrique du Sud, lauréat de l’Université Natal d’Afrique du Sud et de l’Université de Georgie USA où il a obtenu son PhD., Professeur de Zoologie et ancien Président du réseau NASAC des Académies africaines des sciences.

Comme nouveau membre résident, nous accueillons notre collègue :

- Pr. Abdeslem El Khamlichi, membre correspondant de l’Académie, Professeur de Neurochirurgie, Président honoraire de la Fédération mondiale des sociétés de neurochirurgie.

Enfin, sont nommés trois nouveaux membres correspondants :

- Pr. Omar El Fallah, mathématicien, Professeur à l’Université Mohammed V de Rabat, titulaire en 2016 du prestigieux Prix “2016 AMMSI Philip Griffiths Prize” délivré par «l’Institut d’études avancées de Princeton».
- Pr. Lalla Btissam Drissi, physicienne, Professeur à l’Université Mohammed V de Rabat.
- Pr. Zhor Sarah Aboussalam, géologue, Professeur-chercheur à l’Université de Münster en Allemagne, qui a entamé sa formation supérieure à l’Université Ibn Zohr d’Agadir et l’a finie en Allemagne à Berlin.

A tous j’adresse mes plus chaleureuses félicitations pour la Confiance Royale et leur souhaite la bienvenue au sein de notre Compagnie.

Au nom de tous les collègues membres de l’Académie Hassan II des Sciences et Techniques, j’ai l’honneur de réitérer les sentiments de notre profonde gratitude et de nos remerciements respectueux à Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu perpétue Ses Bienfaits-, pour Sa Bienveillante Sollicitude et la Protection Tutélaire dont Il entoure notre Institution.

Excellences,

Honorables invités,

Mesdames, Messieurs,

Le thème scientifique général de cette session nous rappelle l’importance extrême, acquise aujourd’hui, en fait depuis maintenant plus d’un siècle, par la science et la technologie dans les

activités humaines. Tout le monde s’accorde pour dire que la recherche-développement et l’innovation, surtout technologique, sont les moteurs de la croissance économique, de la production de nouveaux produits, des soins de santé, de la protection de l’environnement, de l’accroissement de l’espérance de vie (en 250 ans, l’espérance de vie a plus que triplé passant de 25 ans à 80 ans), du développement de nouvelles technologies de l’information et de la communication,... Ce sont autant d’exemples et de résultats bénéfiques pour l’humanité réalisés grâce à la science et aux résultats de la recherche scientifique. Dans un monde où les économies des Nations sont de plus en plus fondées sur le savoir et la technologie, le renforcement des capacités nationales dans ces domaines n’est pas un luxe mais une nécessité, qui passe par le développement d’une solide base nationale scientifique et technologique.

La session que nous tenons aujourd’hui est appelée à examiner cette nécessité à travers le champ de la médecine; comment la science et la technologie peuvent-elles être mobilisées pour le traitement de nos maladies? Le programme de la session a été conçu en se concentrant sur un certain nombre de maladies, assez fréquentes au Maroc, notamment les maladies cardiovasculaires, l’orthopédie, les cancers, la neurologie, et l’on se propose d’examiner comment les avancées technologiques et les progrès scientifiques dans différentes disciplines, en sciences physiques, en mathématiques, en sciences chimiques, environnementales peuvent-elles être mobilisées pour le traitement de ces maladies ?

On peut aussi partir des grandes avancées scientifiques et technologiques qui ont jalonné l’histoire de l’humanité depuis plus d’un siècle, et voir comment elles sont utilisées pour le traitement de telle ou telle maladie, et ainsi voir l’utilisation qui en a été faite sur le plan médical, depuis le microscope optique jusqu’à l’intelligence artificielle et les big data, en passant par les rayons X et la radiothérapie, la diffraction des rayons X et l’analyse du code génétique, l’invention du sonar (sous-marin) et l’échographie médicale, les nano sciences et nano technologies et la «réparation» aujourd’hui molécule par molécule des tissus et organes défaillants, la dualité onde-particule de la matière et l’invention du microscope électronique où le faisceau de lumière dans le microscope

optique est remplacé par un faisceau d'électrons, le laser et le développement de la microchirurgie, l'ordinateur et la tomographie numérique, l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) et l'étude du cerveau, etc...

Attardons-nous quelque peu sur l'intelligence artificielle, et tout ce qu'elle ouvre comme perspective.

L'intelligence artificielle est née dans les années 1950-1960 avec l'objectif de faire produire des tâches humaines par des machines mimant l'activité du cerveau; il s'agit de croiser plusieurs techniques simulant les processus cognitifs humains, l'objectif ultime étant d'arriver à une application de l'intelligence artificielle qui soit «intelligente», et pour cela continuer à progresser dans la compréhension du comportement des neurones et de leurs connexions et être en mesure de mimer le cerveau; on est encore loin de cet objectif final, mais on peut déjà concevoir et réaliser des machines capables d'aider les humains dans leurs tâches; en effet les applications de l'intelligence artificielle se sont multipliées, dans le domaine du transport, du commerce, de l'industrie, de l'environnement, de la finance, de la défense..., dans tous les domaines de la vie, et notamment dans le domaine de la santé comme la médecine prédictive, le traitement personnalisé, l'aide à la décision (diagnostic – thérapie), chirurgie assistée par ordinateur, prévention (anticipation d'une épidémie). L'augmentation de la puissance des ordinateurs (qui sera encore démultipliée avec bientôt la mise au point de l'ordinateur quantique qui utilise les propriétés quantiques de la matière), ainsi que le recours aux big data ou données massives, donneront au médecin des moyens encore plus performants pour des traitements personnalisés. L'intelligence artificielle apparaît au cœur de la médecine du futur. Un tel développement n'est certes pas sans poser des risques éthiques; en effet une question se pose : faut-il craindre l'intelligence artificielle et une éventuelle autonomie des machines? l'argument que présente le grand spécialiste français de l'intelligence artificielle Jean Gabriel GANASCIA que nous avons écouté l'année dernière avec beaucoup de plaisir à l'occasion de la conférence qu'il a donnée à l'Académie sur «Renaissance et promesses actuelles de l'intelligence artificielle», est à mon humble avis, je ne suis pas du domaine,

assez convaincant; selon lui dans l'évolution de la science il y a des moments de rupture, des moments de changement de paradigme et «ça, dit-il, une machine ne sait pas faire», et il donne les exemples de la relativité d'Einstein et celui de la dérive des continents et la tectonique des plaques, due à Alfred Wegener.

Incontestablement, le thème qui va être traité à l'occasion de cette session promet des conférences et des débats particulièrement intéressants. Notre programme commencera tout à l'heure avec la conférence du Professeur Subra Suresh, Président de l'Université Nanyang de Singapour sur «Etude des maladies aux carrefours de l'ingénierie, des sciences et de la médecine», nous l'écouterons avec le plus grand plaisir et nous le remercions d'avoir bien voulu accepter notre invitation.

Honorables invités,

Chers collègues,

Je voudrais une nouvelle fois remercier toutes les personnalités qui ont bien voulu répondre à notre invitation et qui nous honorent aujourd'hui de leur présence ; à toutes et à tous nous souhaitons la bienvenue.

A cette session participent d'éminents scientifiques venant du Maroc et de l'étranger (Singapour, France, Liban, USA, Irlande, Mexique, Sénégal, Brésil), qui donneront des conférences ou présenteront des communications, nous les remercions très sincèrement pour leur participation.

Je remercie chaleureusement mon ami le Professeur Abdeljalil Lahjomri, Secrétaire Perpétuel de l'Académie du Royaume et l'ensemble de son personnel pour l'aide précieuse qu'ils nous apportent, comme à l'accoutumée, dans l'organisation matérielle de cette session.

Mes remerciements vont également à tous les membres de l'Académie, aux membres du Conseil d'Académie, de la Commission des Travaux, des Collèges scientifiques, au personnel administratif, pour leur contribution à la préparation de cette session. Souhaitons-lui tout le succès qu'elle mérite et à notre Académie d'être à la hauteur de l'objectif qui lui a été fixé par Son Protecteur Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu Le garde- «Servir le pays et contribuer au développement de la science mondiale». Merci.

Synthèse de la 14^{ème} Session plénière solennelle

Claude GRISCELLI

Membre associé de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques



Les avancées technologiques issues de l'ingénierie au profit de la médecine présentées au cours des 5 sessions de la Session solennelle ont été très riches. Nous remercions Madame Wafa Skali et tous ceux qui ont contribué à cet excellent programme.

Il y a plusieurs façons de résumer tant elles sont nombreuses et variées les acquisitions technologiques et leurs applications. Il a été choisi un médecin que je suis pour présenter et rédiger une synthèse. C'est à ce titre que je la propose.

Le médecin a, pour première pensée, de remercier les ingénieurs, techniciens et professionnels de santé qui se sont liés pour concourir aux progrès. Sans cette coordination entre les différents métiers, les patients ne bénéficieraient pas de tant de progrès. Le médecin d'aujourd'hui, vivant dans un monde moderne en pleine évolution, à la fois proche de ses patients et avide d'appliquer les innovations technologiques dont le nombre et la complexité évoluent de façon exponentielle, est parfois dépassé mais tellement servi dans ses différentes missions. Il s'agit pour lui, dans la plénitude de son métier, d'exercer différentes activités : le diagnostic des maladies, la thérapeutique, l'accompagnement du patient, la démarche de prévention devenue essentielle. Mais il lui est demandé aussi d'être attentif aux grandes questions de santé publique, de prendre en compte des aspects économiques et d'être le plus attentif aux questions d'éthiques. Ces six domaines ont été abordés de façons diverses. Ils forment un tout cohérent qui concourt au progrès dans les différentes dimensions médicales et ainsi au progrès de la prise en charge des patients

Le **DIAGNOSTIC** bénéficie depuis longtemps de l'imagerie qui est certainement l'acte le plus éclairant. Nous avons vu les grands progrès de l'imagerie moderne. Figurent parmi les principales applications récentes l'imagerie EOS, application des découvertes de Georges Charpak (Prix Nobel 1992), qui permet l'acquisition simultanée de deux images radiographiques en limitant des doses de rayons X, L'IRM 3D caractérisée par sa finesse liée à une programmation numérisée, l'IRM 7 Tesla qui donne des images d'une infinie

finesse, la scanographie. Par la possibilité d'adapter l'imagerie en fonction de divers paramètres on peut dire que l'on applique désormais ces techniques de façon personnalisée à chaque individu. Ces nouvelles techniques d'imagerie deviennent des investigations courantes et complètent les outils comme l'échographie si précieuse dans tant de circonstances.

La biologie fine qui s'ajoute à la biologie classique déjà très riche vient compléter le dispositif diagnostique. Il s'exprime maintenant aussi au niveau cellulaire comme Subra Surech nous l'a montré à titre d'exemple dans le diagnostic fondé sur la flexibilité des globules rouges dans différentes maladies comme la drépanocytose et d'autres anémies héréditaires (l'élliptocytose et la microsphérocytose) mais aussi dans la malaria dans laquelle le globule rouge contaminé par le plasmodium perd sa flexibilité.

Le diagnostic génétique entre désormais dans la liste des moyens nouveaux, certes encore coûteux et d'interprétation délicate parce qu'elle est dépendante d'une interprétation bio-informatique complexe. Depuis la séquence du génome humain, l'application en pathologie est grandissante. Elle est devenue plus simple et beaucoup moins coûteuse comme le sont les études génétiques limitées aux exons et à l'utilisation de panel de gènes candidats d'une pathologie donnée.

La **THERAPEUTIQUE** bénéficie grandement des progrès technologiques dans différents domaines. L'imagerie moderne vient désormais aider l'acte chirurgical. C'est particulièrement le cas pour la neurochirurgie pour laquelle la précision de l'acte est d'une exigence absolue dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives ou métastatiques. L'intrication de l'outil informatique permet de visualiser le cerveau en 3D et d'assister efficacement l'acte opératoire. Cette chirurgie assistée de l'imagerie est aussi appliquée en chirurgie ostéo-articulaire en personnalisant parfaitement l'acte, particulièrement dans la chirurgie des scolioses et des cypho-scolioses. Il s'ajoute pour les traitements de diverses situations qui touchent le système ostéo-articulaire des reconstructions

qui utilise des implants biomécaniques de plus en plus adaptés, efficaces et mieux tolérés.

Le traitement de tumeurs cérébrales malignes ou bénignes bénéficie de l'irradiation assistée par l'imagerie. Le «gamma knife» en est le fer de lance. Il permet de réduire les risques hémorragiques et les lésions des tissus sains. Ces méthodes sont aussi utilisées dans le traitement de certaines épilepsies et de certains tremblements.

Le traitement des cancers bénéficie désormais de deux grands progrès récents. Les uns concernent la précision de l'administration des irradiations ionisantes plus performantes à la fois parce qu'elles peuvent être administrées plus profondément et plus précisément évitant comme cela nous a été montré dans le cancer du poumon de léser les tissus sains. Les autres bien différents sont des armes nouvelles de nature immunologique et qui viennent s'ajouter aux chimiothérapies. Il s'agit de l'utilisation des anticorps monoclonaux obtenus grâce à la technique des hybridomes de Milstein et Köhler (Prix Nobel 1994) dans divers cancers comme le premier d'entre eux, le mélanome, pour lequel l'efficacité a été montrée. Cette immunothérapie des cancers s'étend progressivement dans une variété grandissante de cancers, notamment les cancers du poumon. Enfin, on ne peut pas manquer de citer le traitement fondé sur les «CAR T cells», découverte très récente d'Allison et Hongo récompensés par le dernier prix Nobel 2018.

Enfin il doit être cité des techniques appliquées aux cellules souches de la moelle osseuse lors des transplantations médullaires et la thérapie génique appliquée aux maladies génétiques, notamment celles qui touchent le développement des cellules souches de la moelle osseuse comme les déficits immunitaires sévères et certaines maladies sanguines, notamment l'hémophilie, la thalassémie et la drépanocytose. Des espoirs nouveaux sont aussi attendus grâce à l'application des techniques fondées sur le système CASPER-CAS 9 découverte relativement récente.

L'**ACCOMPAGNEMENT** du patient s'appuie désormais sur des techniques nouvelles de grand intérêt et dans des pathologies très variées. Globalement, il s'agit de robots symbiotiques, instruments miniaturisés de plus en plus petits, performants, autonomes. Le pacemaker est l'un des plus anciens. Il devient quasiment autonome en utilisant une source d'énergie pérenne. Le contrôle des tremblements du Parkinson par robot, le dosage de la glycémie dans le diabète et la distribution d'insuline en quasi continuité ou

encore l'utilisation de l'examen du microbiote et de ses variations dans le temps sont autant d'exemples qui montrent la fine ingéniosité appliquée au suivi continu des patients.

La prévention devient une démarche de plus en plus comprise. Elle repose sur un accompagnement du patient. Chaque maladie chronique comprend cette nécessaire réduction des risques de rechute. On le conçoit très bien pour le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires mais c'est vrai pour tant d'autres situations pourvu que le médecin s'engage dans cette démarche. Cette démarche pour laquelle des procédés nouveaux apparaissent comme cela est le cas pour l'utilisation (encore futuriste mais intéressante) de l'étude du microbiote dans certaines pathologies

Puisque cela a été présenté dans le cancer du sein, la prévention fondée sur les études génétiques représente un exemple qui peut être appliqué dans bien d'autres domaines. La relation entre l'existence de certaines mutations génétiques et certains cancers du sein (et de l'ovaire) est bien connue. La connaissance dans une famille donnée de cette mutation permet une prévention adaptée des femmes porteuses puisque l'on sait, dans ces cas, la grande fréquence de survenue de cancer du sein ou de l'ovaire. Cet exemple ouvre une voie nouvelle. Celle de la génétique des maladies qui, gérée avec la rigueur d'une démonstration scientifique, devait s'étendre à diverses pathologies.

Les **ASPECTS ECONOMIQUES** ne sont pas à négligés. Toute nouvelle invention technologique et toute nouvelle thérapeutique intègrent la notion de coût. Les dépenses en santé deviennent de plus en plus importantes et non accessibles à tous.

Les **ASPECTS ETHIQUES** sont aussi importants à considérer. Toute nouvelle technologie doit prendre en compte ces aspects. Comme pour les médicaments, les effets secondaires et indésirables doivent être recherchés et évités dans toute la mesure du possible.

On ne peut pas ne pas citer en ce début de l'année 2019 l'utilisation induite en Chine de la technique CASPER-CAS9 dans le but d'obtenir des embryons génétiquement modifiés et implantés pour prévenir la contamination par le virus du SIDA.

Comment ne pas conclure en se félicitant de la richesse des 5 sessions, de la qualité des conférences et de l'importance des progrès obtenus grâce aux efforts conjugués et intégrés des ingénieurs et des médecins soucieux d'inventions.

Study of human diseases at the intersection between Engineering, sciences and medicine *

Subra SURESH

President

The Nanyang Technological University, Singapore



**Mister Chief of the Government,
Ministers,
Permanent Secretary of the Academy,
Distinguished Academicians,
Ladies and Gentlemen,**

Thank you very much for inviting me to join here in a session of the annual meeting of the Academy. My conference is devoted to the intersection of Engineering, Sciences and Medicine.

I am an Engineer by training, so that is the disclosure, but I went into science some 25 years ago and, about fifteen years ago, I went into biomedical research that intersects engineering and sciences. What I would like to present in the next half an hour is work that is right at the intersection of Engineering, Sciences and Medicine. As was mentioned by the Permanent Secretary of the Academy, Engineering and Medicine and Sciences have intersected for many centuries: X-rays from physics for medical purposes, implant devices, the fluid mechanics of blood flow in our blood vessels which is engineering, has long been known. But what I am going to talk about is the latest in technology that happened just in the last 20 years.

Let me set the scene for the development. In the late 1990s - early 2000s, at the turn of the century, advances in computer science led into major revolution in genomics and genetics, so today personalized medicine and personalized genomics will not be possible without computer science and computing. Similarly, in the year 2000, the United States where I spent most of my career launched the National Nanotechnology Initiative at Caltech. President Clinton launched this initiative that created a whole range of opportunities, the intersection of Nanotechnology, Engineering and Medicine. Also, in the last 10 to 15 years, with mobile devices, computing and computers and machine learning, we have a lot of new research that has come about.

What I would like to talk about is intersection of physics, chemistry and biology, intersection of

engineering, mechanical engineering, material engineering, imaging, etc. with human diseases. That is essentially the focus of my work, and what I am presenting today is the work of my students, many post-doctoral fellows, many medical doctors and many engineers that I had the fortune to collaborate with; in the United States, primarily at MIT (Massachusetts Institute of Technology in the Boston area), in France at Institute Pasteur and Ecole polytechnique, in Singapore at the Nanyang Technological University. So I benefited from support and collaboration in these institutions.

What is the objective of this work? I am going to take an approach of a scientist or an engineer looking at medical problems and ask the question because today we have the technology that can look at individual biological cells and molecules. Rather than looking at organs or tissues, I am going to focus on cells and molecules using the latest in experimental techniques and tools and add that to computational biology and computational simulation. So we ask a simple question: if you have a biological cell in the human body, what are the properties of the cell when the body is in a healthy state and how do the properties of the cell and the molecules inside the cell systematically change as the body goes from the completely healthy state to a diseased state? On the inverse of that, as if we have a disease for example, if it is malaria it's an infectious disease, if it is sickle cell anemia it's a hereditary disease or if it's a cancer it could be hereditary, it could be environmental or it could be something else of an unknown origin. No matter what the disease is, how does it affect the properties? As a physicist or an engineer I would look at this problem in a quantitative way, so that's the goal of this work. The objective would be to develop mechanistic understanding, diagnostics and therapeutics.

We involve computer simulations, *in vitro*, *in vivo* and *ex vivo* experiments and computer simulations. I am going to focus on three diseases:

* Texte retranscrit à partir de l'enregistrement audio de la conférence inaugurale de la Session plénière 2019.

- Different types of human cancers (will take one example of these),
- Sickle cell anemia (a hereditary disease that affects people in Africa in a big way),
- Malaria (an infectious disease that affects many parts of Africa).

I will take three very different classes of human diseases and show the connection between cell properties, using engineering and science and the onset progression of the disease.

The first question is: at the cell level, why engineering is important?

Here is a good example of the red blood cell in the human body. The red blood cell has a diameter of about 8 μm . To put that into perspective, the thickness of the human hair is about 100 μm . The red blood cell diameter is 1/10 of that of the human hair.

Every second, our bone marrow produces hundreds of thousands of red blood cells and nearly 2% of the volume of blood in our body is the red blood cells volume, and it is very similar from mouse to an elephant to a human being and to birds. The red blood cell lives in our human body for 120 days, during this time it has to go through small vessels to deliver oxygen and to take carbon dioxide back to the lungs. That means it has to go through small tubes in the brain to deliver oxygen to the brain. The 8- μm -diameter red blood cell has to squeeze through 2-3 μm

tubes in the brain, so it needs visco-elasticity. When it loses its properties you get a disease or when you get a disease the red blood cell loses its properties. By measuring the properties, you can diagnose the disease in many different ways; so this is one connection between engineering and human disease in a systematic way. Only in the last 20 years, this field has grown quite a bit because the tools we need to measure them are so precise at the Nano scale and in some cases at the Pico scale. This is the reason why this work is relatively new in the last 10-15 years.

First example: how do we diagnose cancer using a technique that will have at the cell level with the whole blood for example? We take few drops of the whole blood and put them in a device with the size of the thumbnail of a finger; this is a new field called liquid biopsy. With this, we can tell if it is a cancer cell or a healthy cell. We decided to use sound waves because we know that for pregnant woman ultrasound is very safe for the baby and the mother. We wanted to use sound waves because they are also safe for the human body. What I am going to demonstrate is how to use sound in a small device with whole blood to separate healthy cell from cancer cell. You can also go down in Nano scale; there are small particles in the blood, in saliva, in placenta in pregnant woman, which contain information about health and disease.

Can we separate these nanoparticles in body fluids using sounds that we can study them to diagnose diseases?

Using sound waves to isolate rare circulating cancer cells & exosomes (from whole blood, saliva, placenta, etc.)

Collaborators:

Tony Jun Huang, *et al.*
Yoel Sadovsky, M.D.
Ming Dao

Proc. National Academy of Sciences (2014, 2015, 2016, 2017)
Small (2018)

Currently, there are four techniques to separate cancer cells from healthy cells:

- Spinning at a very high speed called centrifugation
- Fluorescence-activated cell sorting
- Attaching magnetic beads
- Mechanical filtration

The problem with all these techniques is that the way you use the technique will affect the properties of the cell; so if you want to do later analysis, it won't be useful. Therefore we decided to use a technique using sound waves, which is a very simple technique.

Tilted-angle standing surface acoustic wave (taSSAW) Microfluidics design

X. Ding, et al., *PNAS*, 2014.

If you have two particles of the same size, but with two different properties, these two properties will be separated by the sound waves. We can do this routinely with the resolution of 99%, thus able to

separate the cancer cell from the healthy cell. We have done this for cervical and breast cancers. The next slide shows what happens.

Acoustic Separation of Cancer Cells from Blood

SAW on (movie)

Cancer cells + Blood cells

→

Cancer cells

→

Healthy blood cells

→

SAW on (stacked image)

Cancer cells + Blood cells

→

Cancer cells

→

Healthy blood cells

→

X. Ding, Z. Peng, S. Lin, M.Geri, S. Li, P. Li, Y. Chen, M. Dao, S. Suresh, T. Huang, *PNAS*, 2014

Based on this work, we also did clinical work with women who have been diagnosed with breast cancer. You take blood sample from them and then you try it out on this technique. You can isolate from peripheral blood the cancer cell, which might be a circulating tumour cell, from a healthy cell. This technique allows also for the separation of small particles called exosomes, containing information about health and disease.

Second example deals with a genetic disease: sickle cell anemia.

Sickle cell anemia affects people of African origin and it's a genetic defect that happens because of one genetic change where the 6-position of the amino-acid (valine substitutes with glutamic acid). In several cases of sickle cell disease, you have the vaso-occlusive crisis which causes pain.

Sickle Cell Painful Vaso-Occlusive Crisis

Normal hemoglobin
Normal hemoglobin forms short, flexible chains.

Sickle Cell hemoglobin
Sickle Cell hemoglobin forms long, inflexible chains.

Normal Red Blood Cells
Normal red blood cells are compact and flexible, enabling them to squeeze through small capillaries.

Sickled Red Blood Cells
Sickled red blood cells are stiff and angular, causing them to become stuck in small capillaries.

<http://learn.genetics.utah.edu/content/disorders/whataregd/sicklecell/>

SCD may lead to acute and chronic complications

Anemia – the most common symptom

- Complications from vaso-occlusion
 - Recurrent, painful episodes
 - Stroke
 - Organ damage
 - Swelling in hands/feet

<http://www.childrenshospital.org/>

In severe crisis you get anemia and the complications include pain, stroke, organ damage and of course swelling in hands and feet.

What I want to demonstrate is how microfluidic device can, outside the body, create sickling. In this example, we get blood sample from sickle cell patient and put it in the device. We control the oxygen partial pressure in the same way as in the human body. Then slowly the sickle cell disease happens because in the deoxygenated state, with low oxygen pressure, when blood goes back to the lungs, that's when there is sickling. So we want to see if we can make the blood sickle outside the body in a microfluidic device by controlling the oxygen pressure. In blood from a sickle cell patient under normal oxygen pressure, we slowly remove oxygen and blood will start to sickle. Then we reintroduce the oxygen and the blood will unsickle. We quantitatively measure the

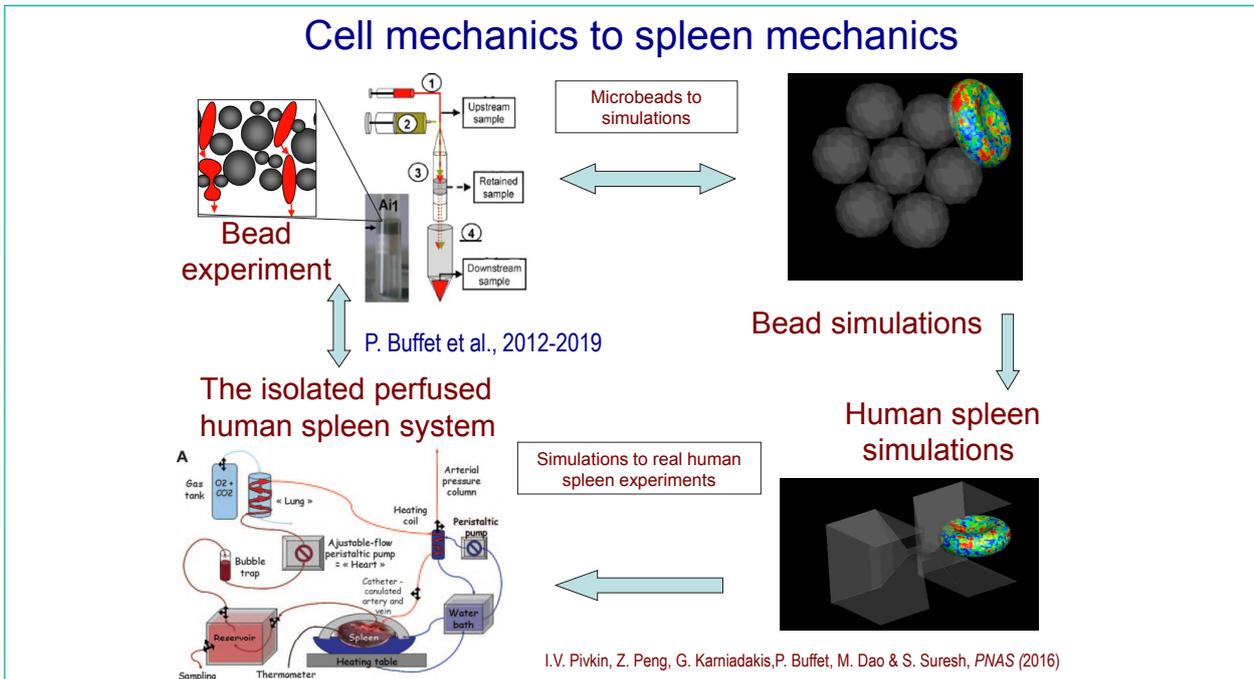
time to sickle and that to unsickle and connect that to pain crisis and to molecular defect. The time to unsickle is 1/10 of the time to sickle and that's an important application for pain crisis.

The only FDA (US Food and Drug Administration) approved drug for sickle cell anemia today is hydroxy-urea. What cocktail (new drug) you will give, before you try it on the patient body, you can try it on the patient blood outside the body. This becomes diagnostic tool but outside the body without affecting the patient. You also know that malaria and sickle cell anemia are related. Somebody with sickle cell disease has a slight resistance to malaria.

What is the connection between sickling and pain?

Here we go from a cell to an organ. In severe case of sickle cell disease or malaria, one of the organs which is affected is the human spleen.

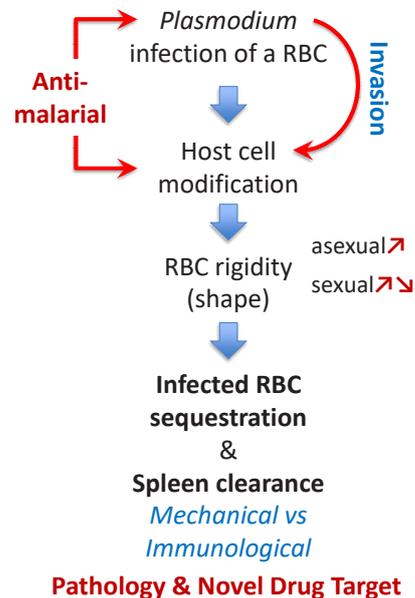
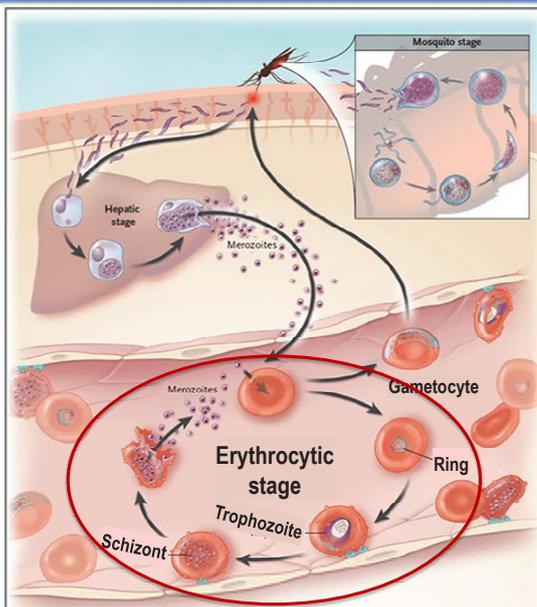
Cell mechanics to spleen mechanics



We can do full computer simulations of how the spleen works, this is an example of using computational biology with experiments, with a real human spleen, with clinical studies and also using engineering and sciences. What can we do with this information? We created a new computer model, that has been around for the last twenty years, called “dissipative particles dynamics”. This model can be used with three human genetic diseases: sickle cell disease, spherocytosis and elliptocytosis.

Sickle cell disease affects primarily people of African origin. Spherocytosis affects primarily people of Scandinavian origin; one out of 5000 people has a red blood cell of spherical shape. A sphere cannot squeeze through a small tube like a disk, so this can lead to severe issues with the functioning of the spleen. Elliptocytosis affects people of Asian origin and shows lysis of the cell.

Red Blood Cell Biomechanics in Malaria



http://www.mcwhealthcare.com/malaria_drugs_medicines/malaria.htm

Malaria is a topic of major interest in Africa and Latin America and parts of Asia. Malaria happens, as you know, following a bite by anopheles mosquito which feed on a human blood. When the person being bitten has the gamete for malaria, it begins a 48 hours cycle in the human body. There are three factors that are responsible for the most severe forms of human malaria, the Plasmodium falciparum malaria. Just when the cell goes into the blood stream, it enters the red blood cell and seals to it. The cell becomes very stiff and very sticky. And the single parasite can multiply into many parasites. At the end of the 48 hours, the cell ruptures and the parasites spill into the blood. The immune system tries to fight it by raising the temperature and that's why there is fever during malaria and this is because of cell properties (stiffness and adhesion) according to the parasitologists.

We tried to measure the stiffness of the cell using a technique called optical tweezers from laser physics. In fact, the Nobel Prize in Physics was given to Arthur Ashkin who created optical tweezers. The way we do this is take healthy red blood cell, we put two glass beads at diametrically opposite ends, we apply a force of 68 piconewtons (1000 times smaller than nano), and then 151 piconewtons, to show that is a stretchy cell. When you put a malaria- infected cell, it cannot stretch; it's very stiff because of the protein transferred from the parasite to the cell. Even if you go to 151 piconewtons, the malaria-infected cell doesn't stretch. This is one example of what happens when malaria parasite goes into blood cells. We

can measure them very precisely in Physics. Now, because the cell becomes very stiff, we can connect that to clinical symptoms. You have sequestration because of high stiffness and cyto-adherence, the parasite infected-cells get stuck into the blood vessels at endothelial walls.

In the two severe forms of human malaria (cerebral malaria: oxygen can not get through or placental malaria in pregnant women), there is high stiffness and high adherence. In fact, some drugs that are given to stroke patients who have had cardiovascular diseases are also given to malaria patients. One of those drugs is called pentoxifylline that makes blood flow easier in some malaria patients who have Plasmodium falciparum malaria. This kind of work has been done in the last 10 years in France, in the US, in Asia and other parts of the world using techniques precisely from physics and biology.

Let me finish with two videos: First a healthy cell, how does a red blood cell go through a blood vessel in the human brain. It's very difficult to visualize at the single cell level because MRI (Magnetic Resonance Imaging) doesn't have the resolution to do it at the single cell level. We created a synthetic device, which have no chemistry but the right geometry and mechanics. This device has a tube in the centre which has the same diameter as a tiny blood vessel in brain, about 3 μm . In the case of malaria, infected-cell is very stiff and cannot squeeze through the blood vessel; therefore surrounding tissues cannot get oxygen.

Concluding Remarks

Understanding human diseases at the intersections of
different disciplines with biophysics
through
quantitative experiments, computational simulations,
and connections to clinical relevance

Benefits:

fundamental mechanistic understanding,
diagnostic capabilities, novel therapeutics,
drug efficacy assays

Acknowledgement

USA:

M. Dao

E Du, Sabia Abidi, Dimitrios Papageorgiou, Zhangli Peng,
Jongyoon Han, David J. Quinn, Monica Diez-Silva, Igor Pivkin,
Hansen Bow, Sha Huang, John Mills (MIT)
Tony Huang, Xiaoyun Ding, Peng Li, Feng Guo (Duke U.)
Xuejin Li, George Karniadakis (Brown)
Greg Kato, MD, Yoel Sadovsky, MD (UPMC)

Singapore:

P. R. Preiser (NTU); C.-T. Lim (NUS)

Europe:

Pierre Buffet, MD, Odile Puijalon (Institut Pasteur, Paris, France)

Funding Support: NIH, NRF, A*STAR, NTU, NUS, UPMC, SMART, SMA

Recouvrement bioactif de surfaces pour la médecine régénératrice et la thérapie du cancer

Catherine PICARD

Institut National Polytechnique de Grenoble, France



Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Wafa Skalli, le Dr Nadia El Kissi et l'Académie Hassan II du Maroc pour cette invitation.

Ce que je vais vous présenter aujourd'hui n'est pas directement de la médecine mais pourrait contribuer à aider les patients au cours des prochaines années.

Je vais tout d'abord commencer par préciser le contexte de nos recherches. Comment est-ce qu'on peut mimer le microenvironnement cellulaire? ensuite, comment est-ce que l'on peut présenter des protéines et révéler des effets biologiques qui étaient jusque-là masqués, car ils n'étaient pas étudiés dans de bonnes conditions expérimentales et enfin, comment est-ce qu'on peut automatiser, aller vers du haut débit, pour des études de thérapie cellulaire *in vitro* qui pourront, à terme, aider au diagnostic de pathologies.

Nous nous plaçons ici à l'échelle d'une cellule humaine, qui se trouve elle-même entourée d'une matrice, appelée la matrice extra-cellulaire. Cette matrice est très hydratée : elle contient des protéines et des polysaccharides (polymères de sucres). Elle apporte aux cellules des signaux biochimiques, grâce à la présence des protéines et des facteurs de croissances et des signaux mécaniques car cette matrice a une certaine rigidité. Cet ensemble de signaux influence les processus cellulaires : de l'adhésion initiale de la cellule à sa prolifération et sa différenciation, quand les cellules vont s'assembler pour former des tissus humains. En se plaçant à une échelle encore plus petite, on trouve les récepteurs cellulaires qui sont situés à la surface de la cellule, au sein même de sa membrane plasmique. Ces récepteurs reconnaissent des ligands qui viennent interagir avec eux. On distingue des récepteurs d'adhésion, chargés de reconnaître le matériau

sur lequel la cellule adhère, tels que des intégrines ou des récepteurs au hyaluronane, mais aussi des récepteurs aux facteurs de croissance, qui reconnaissent les facteurs de croissance.

Ces interactions sont fortement modulées par la rigidité de la matrice, et elles assurent une spécificité biochimique, c'est-à-dire qu'un ligand donné doit rencontrer le bon récepteur, un peu comme une clef dans une serrure.

Du côté de l'ingénierie de biomatériaux, trois grands types d'approches ont été développés pour mimer et reproduire au mieux les propriétés de la matrice extracellulaire: des gels tridimensionnels à la rigidité et aux biochimiques contrôlées, dont l'alginate et le poly(éthylène glycol) (PEG), des procédés d'encapsulation cellulaire pour les protéger de l'environnement extérieur, et enfin des surfaces bidimensionnelles dont les propriétés sont contrôlées et sur lesquelles les cellules vont être cultivées.

Dans notre équipe du CNRS et de l'Institut Polytechnique de Grenoble, nous nous intéressons à un procédé d'assemblage simple, qui s'appelle auto-assemblage couche par couche de polyélectrolytes. Ce sont des polymères chargés qui sont solubles dans l'eau. Ces films appelés multicouches commencent à être utilisés dans différents domaines de la médecine, dont celui du cancer. Par exemple, ils peuvent recouvrir des particules qui piègent des médicaments, afin de les protéger, voire même être utilisés pour piéger directement les médicaments au milieu des couches. Enfin, ils peuvent permettre de mimer le microenvironnement cellulaire [1], de façon très simplifiée pour aller décortiquer des mécanismes d'interactions entre les protéines, facteurs de croissances et les cellules (**Figure 1**) [2].

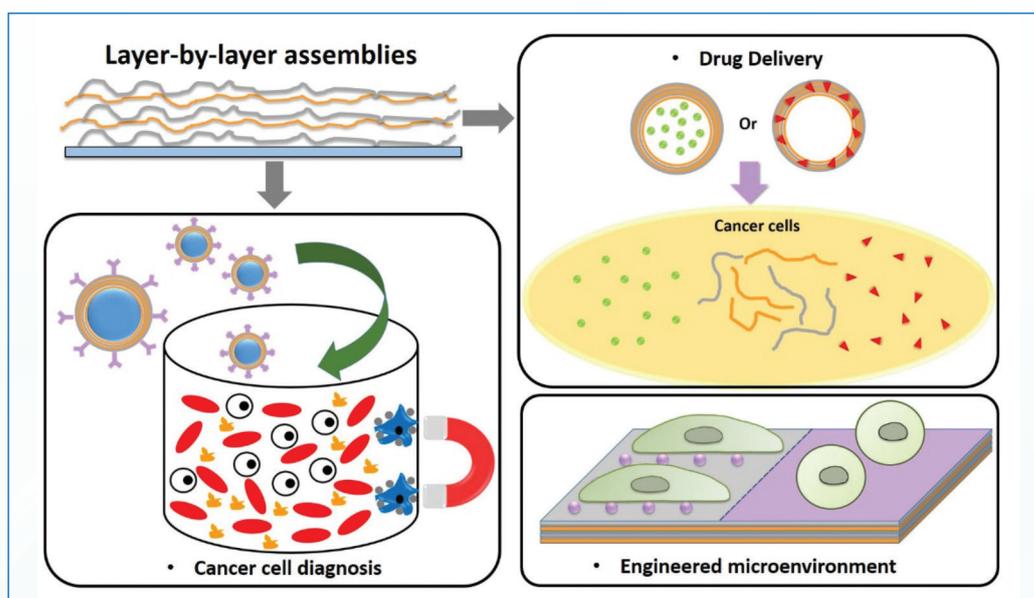


FIGURE 1. Les films multicouches de polyélectrolytes (appelés encore “layer-by-layer”) sont formés par auto-assemblages de polyélectrolytes, qui sont des polymères chargés solubles dans l’eau. Ces couches peuvent être déposées sur des particules et ainsi être employées pour le diagnostic de cellules cancéreuses. Elles peuvent également être employées pour la délivrance de médicaments via des nano-microparticules: soit pour protéger des particules remplies de médicaments en formant une coque protectrice, soit en piégeant directement les médicaments à l’intérieur des couches. Les particules délivrent ensuite leur contenu au sein de la cellule cancéreuse. Enfin, les films multicouches peuvent servir à créer des microenvironnements biomimétiques pour contrôler les processus cellulaires.

Ces films multicouches sont versatiles car il est possible de choisir les blocs de base, ils peuvent être appliqués sur tout type de support et être chargés en molécules bioactives.

Dans cette présentation, je vais me focaliser sur des films élaborés à partir de poly(L-lysine), un polypeptide chargé positivement et d’acide hyaluronique, un polysaccharide déjà utilisé pour la réparation de tissus humains. Ces films sont assemblés par un robot de trempage («dip-coating»), un procédé qui permet de tremper des supports, ici des lamelles de verre. L’épaisseur des films peut varier de quelques centaines de nanomètres à quelques micromètres. Ils peuvent être renforcés mécaniquement par une réticulation chimique, en utilisant un carbodiimide, l’EDC, qui va créer des liens covalents amides entre les groupes lysines et carboxylique. La réticulation peut être modulée en faisant varier la concentration en agent réticulant. Elle peut être vérifiée par une méthode chimique, la spectroscopie infrarouge et par une méthode mécanique, la nano-indentation par microscopie à force atomique au moyen d’une sonde colloïdale.

Dans la deuxième partie de ma présentation, je présenterai comment ces films biomimétiques

peuvent être employés pour délivrer des protéines différemment de ce qui avait été fait jusqu’à présent. Nous nous intéresserons plus particulièrement à deux protéines : des protéines morphogénétiques osseuses (BMPs), qui s’assemblent sous forme de dimère et ainsi ressemblent à des papillons. Deux d’entre elles, la BMP-2 et la BMP-7 sont déjà utilisées en cliniques. Les cellules répondent aux BMPs via des récepteurs, appelés récepteurs BMP, qui vont envoyer des signaux biochimiques internes par des voies différentes qui passent ou ne passent pas par le noyau. Le deuxième type de protéine est le stromal derived factor one (SDF1) impliqué dans la migration des cellules cancéreuses, qui lui est connu pour interagir avec un récepteur CXCR4.

Nous avons optimisé le procédé de chargement de ces protéines au sein des films, en modulant le pH et la force ionique de la solution, dans le but de charger des protéines par simple affinité physico-chimique.

Nous avons déterminé la quantité de protéines insérées dans le film, cette quantité évoluant de façon linéaire avec la quantité de protéines initialement ajoutée dans le milieu en solution.

Ce mode de délivrance de la protéine, par le film biomimétique, constitue une approche nouvelle apportée par la science des matériaux (**Figure 2**) [3]. Traditionnellement, en biologie cellulaire, les protéines sont délivrées dans le milieu de culture des cellules, qui sont elles même cultivées sur des supports solides (verre, plastique). Dans ce cas, la diffusion des protéines est grande et leur durée de vie très courte (une demi-journée environ).

Aussi, la rigidité du support sur lequel elles sont cultivées est très grande. Quand la protéine est délivrée via le film biomimétique, plusieurs effets se combinent : la concentration des protéines dans le film est très élevée ; leur diffusion est très fortement réduite car elles sont piégées au sein du film et la stabilité des protéines dans le temps est augmentée. De plus, la rigidité du film peut être modulée.

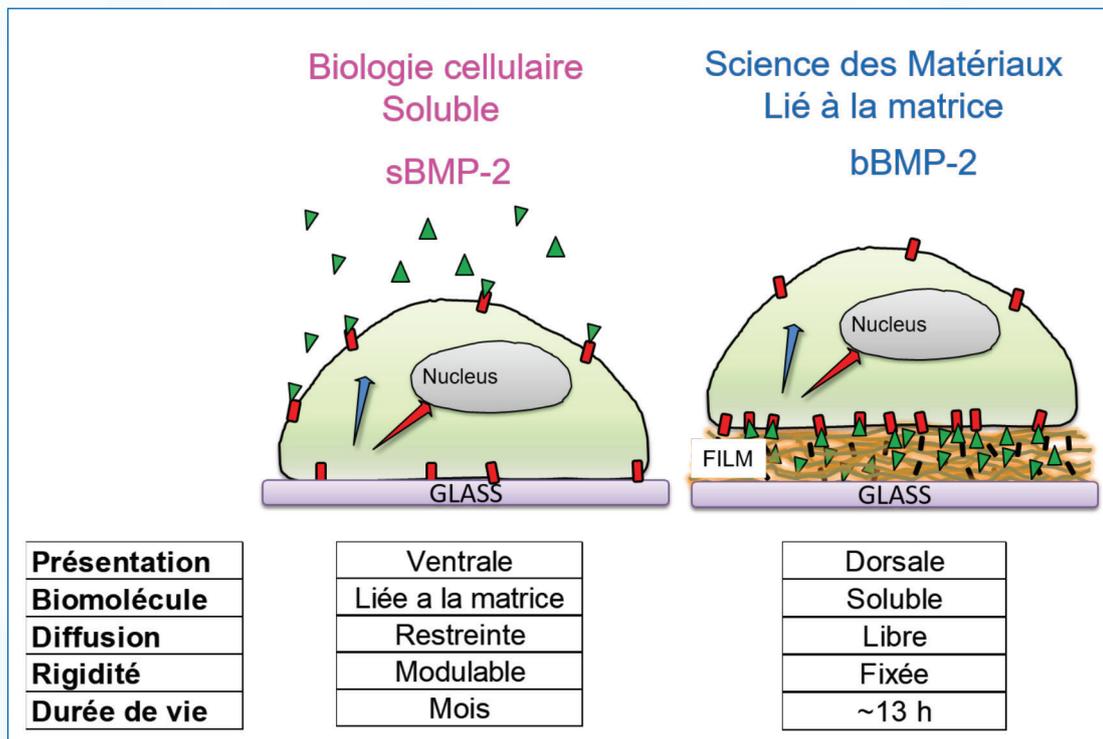


FIGURE 2 : Différences entre les modes de présentation des protéines par le film biomimétique et une délivrance en solution: Schéma présentant les différences entre les modes de présentation d'une protéine active aux cellules : à gauche, le mode de présentation traditionnel, tel qu'il est employé à ce jour dans le domaine de la biologie cellulaire pour des cellules cultivées sur des substrats rigides (plastiques, verre).

A droite, la présentation des protéines par le film biomimétique dont la rigidité peut être modulée. Ces deux modes de présentation induisent des différences importantes dans les propriétés des biomolécules (diffusion, durée de vie) ainsi que dans la rigidité de la matrice, qui peut être modulée.

(Adapté de Gilde et al, *Acta Biomaterialia* 2016, copyright Elsevier 2016)

Le premier rôle des BMPs est d'enclencher la différenciation des cellules pour qu'elles forment un tissu osseux. Par hasard, nous avons observé que la protéine BMP-2 induisait aussi l'adhésion des cellules [4]. Ceci a été observé quand nous avons comparé les conditions suivantes: cellules cultivées sur un film mou ou plus dur, en présence ou non de BMP-2 présenté par la matrice biomimétique. Il est apparu qu'il y a un effet drastique sur l'adhésion des cellules dans le

cas du film mou et combiné à une présentation du BMP-2 par la matrice (**Figure 3**). Les cellules adhèrent alors très fortement, forment des protrusions cellulaires et migrent également plus rapidement. C'est précisément cette combinaison du film mou et de présentation de la BMP-2, par la matrice biomimétique, qui a permis de révéler un phénomène biologique qui était masqué dans les autres conditions.

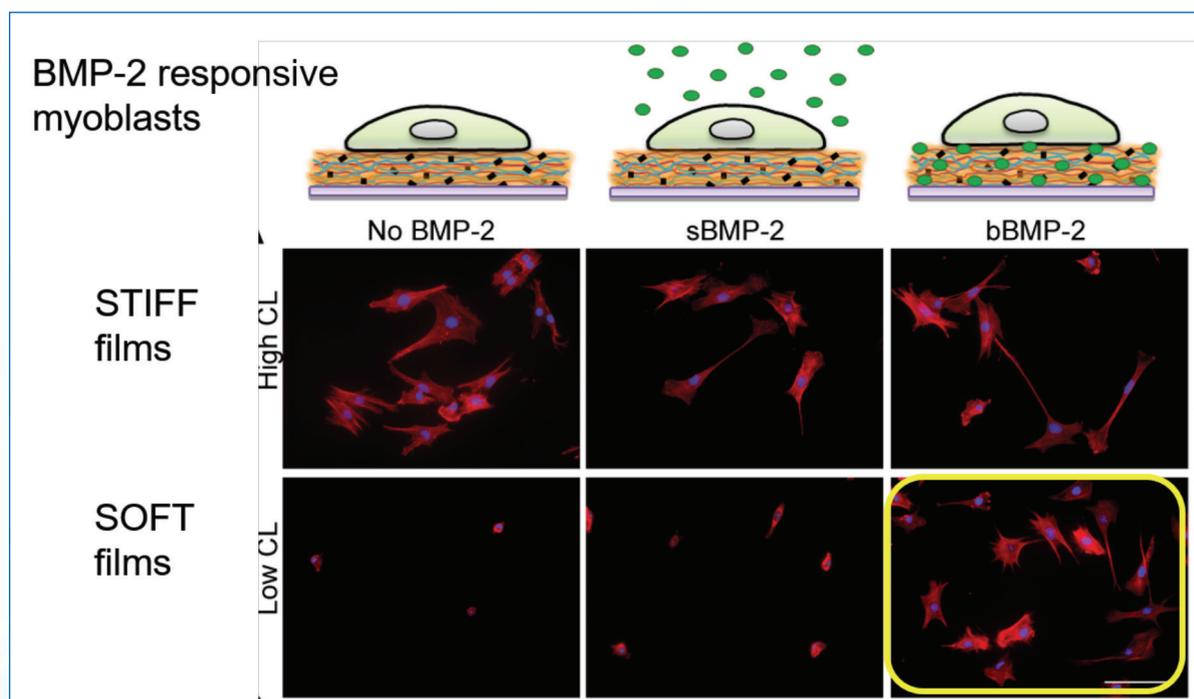


FIGURE 3 : Effet des protéines BMP-2 sur l'adhésion cellulaire de cellules myoblastes (cellules répondant à la BMP-2). (à gauche) : Sur des films rigides, les cellules adhèrent alors qu'elles restent rondes sur les films mous. Quand la protéine BMP-2 est délivrée en solution (au milieu), celle-ci a très peu d'impact sur l'adhésion des cellules. En revanche, quand elle est délivrée aux cellules via le film biomimétique, elle a un effet très prononcé sur l'adhésion des cellules, en particulier quand les cellules sont cultivées sur des films mous (encadré jaune). (Adapté de Cruzier et al, *Adv. Mat.* 2011; Copyright Wiley 2011)

L'explication de ce phénomène se situe à l'échelle du nanomètre : c'est une communication réciproque entre des récepteurs cellulaires : d'une part les récepteurs qui sont la porte d'entrée pour la différenciation cellulaire, les récepteurs aux BMPs et d'autre part des récepteurs qui agissent sur l'adhésion et la migration cellulaire, les récepteurs intégrines (**Figure 4**) [5]. Nous avons révélé qu'il y a un jeu croisé entre les récepteurs BMPs et les intégrines : d'une part, les récepteurs aux BMP jouent sur la dynamique de l'adhésion et la migration cellulaire; réciproquement, les récepteurs intégrines jouent sur la différenciation osseuse.

On peut donc penser qu'on peut optimiser la régénération osseuse en allant contrôler comment ces deux types de récepteurs interagissent entre eux à l'échelle nanométrique.

Le deuxième exemple porte sur des cellules métastatiques du cancer du sein, appelées MDA-MB231 qui sont très invasives. Quand les cellules

sont cultivées sur des films mous et que la protéine SDF1 α est présentée soit sous forme soluble, soit sous forme liée à la matrice («matrix-bound»), on observe que, uniquement dans le cas de la protéine liée à la matrice, l'aire d'étalement de la cellule est augmentée [6, 7].

Il se forme aussi des lamellipodes et filopodes. Nous avons classifié les cellules en quatre phénotypes, présentant ou non des lamellipodes et des filopodes. Quand la protéine est présentée par la matrice, on a une très forte augmentation de la proportion de cellules qui présentent à la fois des lamellipodes et des filopodes. A l'échelle des récepteurs, nous avons visualisé en fluorescence, grâce à des marquages par des anticorps, la localisation de plusieurs récepteurs : CXCR4, le récepteur au SDF1 α ; CD44, le récepteur au hyaluronane, et l'intégrine beta1. Dans les protrusions cellulaires, les récepteurs CXCR4 et CD44 sont localisés au même endroit. Quand chacun de ces récepteurs est inhibé, alors la vitesse de migration cellulaire est fortement diminuée.

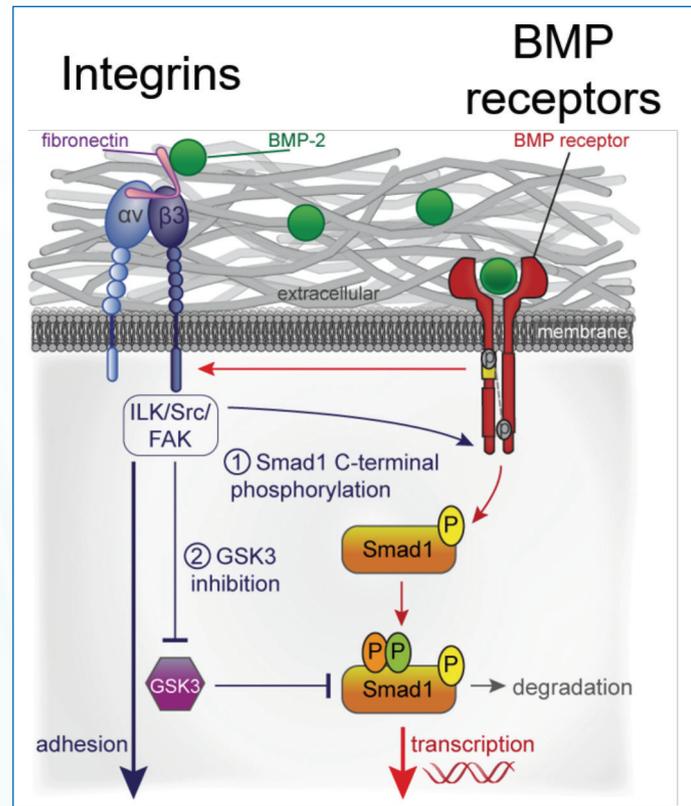


FIGURE 4 : Schéma montrant, à l'échelle de la membrane plasmique, le jeu croisé entre récepteurs cellulaires, les intégrines conduisant d'une part à l'adhésion cellulaire et les récepteurs aux BMPs conduisant d'autre part à la différenciation cellulaire, via le facteur de transcription Smad 1. Les flèches de couleur indiquent un jeu croisé entre les récepteurs. En effet, l'intégrine beta3 est nécessaire pour le contrôle de la signalisation BMP et, inversement, le récepteur aux BMPs contrôle la dynamique de l'adhésion cellulaire. (adapté de Fourel et al, *Journal of Cell Biology* 2016).

En termes de signalisation cellulaire, la kinase ERK est phosphorylée quand le signal biochimique est enclenché. Quand la protéine SDF1 α est soluble, le signal est faible et de courte durée. Quand la protéine est présentée par le film, le signal est élevé et maintenu durant au moins 15h.

Nous avons identifié les molécules impliquées dans la réponse moléculaire à SDF1 α : le récepteur au hyaluronane CD44 agit en partenariat avec des molécules appelées les RhoGTPases. Nous proposons l'hypothèse suivante : en présence de SDF1 α présenté par le film, on favorise le regroupement des récepteurs cellulaires et on favorise la communication entre les récepteurs CXCR4 et CD44. Le signal de la kinase ERK est alors élevé et prolongé dans le temps (**Figure 5**) [2].

On pourrait envisager de nouveaux traitements médicamenteux qui cibleraient chacune de ces deux voies : la voie de réponse à la protéine SDF1 α , qui passe par le récepteur CXCR4 et la

voie de réponse au hyaluronane, qui passe par le récepteur CD44.

La troisième et dernière partie de ma présentation porte sur la mise au point d'une technique automatisée pour réaliser ces études cellulaires à haut débit [8].

Le procédé de dip-coating est un procédé assez long : il faut manipuler des lamelles, les déposer sur un portoir pour la fabrication des films, puis les re-déposer dans des plaques utilisées pour la culture cellulaire.

Au sein de l'équipe, nous avons mis au point un procédé qui consiste à déposer les films biomimétiques directement au fond des plaques. Tout d'abord, ce procédé était réalisé manuellement à l'aide d'une pipette multicanaux. Mais ce type de manipulation prend du temps et peut induire des erreurs humaines. Nous avons alors utilisé un robot qui manipule les liquides, tels que ceux utilisés couramment dans l'industrie

pharmaceutique. Le robot vient dispenser les liquides au fond des plaques et ainsi, le film se forme au fond des puits. L'avantage de ce procédé est qu'on peut contrôler de nombreux paramètres, que l'on peut choisir les puits dans lesquels le film est déposé, et que différents types de plaques peuvent être utilisés. De plus,

les paramètres du film sont ajustables, types de polyélectrolytes, nombre de dépôts, épaisseur du film. Enfin, quand on travaille sur des cellules rares telles que des cellules souches, il est avantageux d'utiliser de très petites quantités de cellules, de paralléliser les tests, et d'utiliser un volume de solution le plus petit possible.

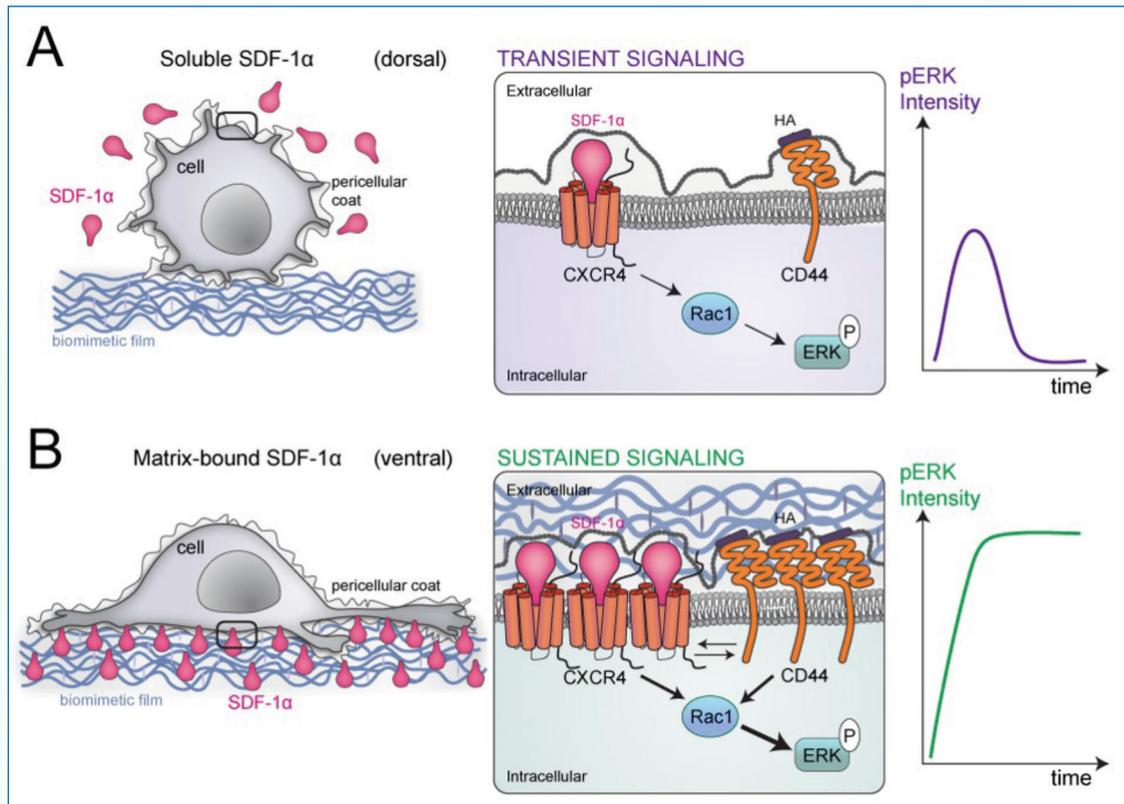


FIGURE 5. Schéma résumant les différences majeures de réponse des cellules cancéreuses du sein MDA-MB-231 à la protéine SDF1 α présentée soit sous forme soluble (A) soit sous forme liée à la matrice (B), pour les cellules MDA-MB231 à différentes échelles de gauche à droite. Gauche : à l'échelle cellulaire ; milieu : à l'échelle de la membrane plasmique et des récepteurs ; droite : conséquence en terme de signalisation cellulaire phospho-ERK.

Dans le cas de la présentation soluble (sSDF), la concentration locale en SDF1 α est très basse et les protéines SDF-1 α sont principalement présentées à la face dorsale des cellules. Par conséquent, l'adhésion cellulaire est faible et les cellules sont rondes avec seulement quelques protrusions. Dans ce cas, la signalisation est transitoire car les récepteurs CXCR4 (récepteur au SDF1 α) et au hyaluronane (CD44 étant le principal dans les cellules MDA-MB231) sont rares et ne coopèrent pas. La signalisation induite par SDF1 α via le récepteur CXCR4 active Rac1 et la phosphorylation de ERK (pERK), mais l'intensité du signal est faible et sa durée est transitoire (schéma de droite). Dans le cas du SDF1 α lié à la matrice (bSDF), la concentration locale en SDF1 α dans le film polyélectrolyte est localement très forte, ce qui permet aux récepteurs cellulaires (CXCR4) qui sont principalement localisés à la face basale des cellules cancéreuses de se lier à leur ligand SDF1 α . Ceci induit un regroupement des récepteurs (schéma du milieu) pour le récepteur CXCR4 de même que pour le récepteur au HA.

A noter que le hyaluronan est apporté à la fois via la couche protéine péricellulaire et par le film polyélectrolyte, qui est constitué de HA. Dans cette situation de confinement spatial à la face ventrale des cellules, les deux récepteurs CXCR4 et CD44 agissent chacun pour activer Rac1 et la phosphorylation de ERK1/2.

La conséquence de ce jeu croisé est que l'intensité du signal phospho-ERK est élevée et que le signal est prolongé dans le temps, au moins durant 16 h.

De plus, des plaques telles que les plaques contenant 96 puits sont compatibles avec de nombreux tests biologiques courants : des tests basés sur les spectrophotomètres qui permettent des quantifications, des tests utilisant des microscopes où l'on peut acquérir des images. Sur l'exemple de la figure 6 (**Figure 6**), nous avons imagé les films au fond des puits et avons

déterminé leur épaisseur en chaque position. Nous avons tout d'abord optimisé les conditions de préparation des films, en inclinant la plaque et en aspirant le liquide, après le dépôt de chaque couche, afin qu'il n'en reste plus au fond des puits. Dans les meilleures conditions, le dépôt des films est reproductible à 93%.

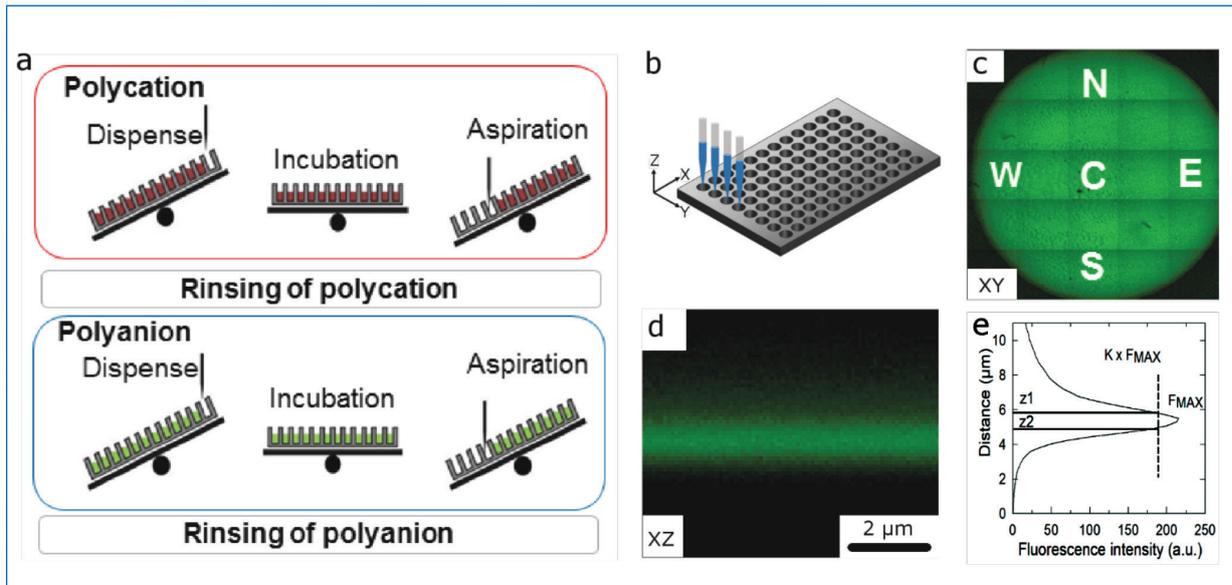


FIGURE 6. Schéma du procédé de dépôt à haut débit dans des microplaques de culture à multiples puits et principe de mesure de l'épaisseur du film en utilisant la microscopie confocale. (a) procédé automatisé de dépôt du polycation et du polyanion consistant en des étapes de dispense et d'aspiration: quand la fonction «inclinaison» est utilisée, la microplaque est inclinée durant les étapes de dispense et d'aspiration ; (b) définition des coordonnées (X,Y,Z) d'une plaque multipuits ; **pour des microplaques disponibles commercialement, les coordonnées (X,Y) de chaque microplaques sont connues.** (c) image d'un micropuits entier (diamètre 6.4 mm) en utilisant une option de tile scan et un objectif X10 (zoom X0.5) à partir de champs 5X5 ne se recouvrant pas. Le tile scan apporte une information sur l'homogénéité globale de l'épaisseur des films h , qui est mesurée automatiquement à partir de piles d'images en Z à haute résolution. (d) des sections transverses à haute résolution (X,Z) en utilisant un objectif X63 ont été acquises en chaque position. (e) pour chaque section, la mesure automatisée de l'épaisseur du film h a été faite en traçant le profil d'intensité fluorescence, et trouvant l'intensité maximale (Fmax), après application d'un facteur de proportionnalité K. L'épaisseur du film $h=Z1-Z2$ est calculée automatiquement en utilisant une macro faite sur mesure sur Image J. (Figure 1, Machillot et al, *Adv. Mat.* 2018, copyright Wiley 2018)

Nous avons appliqué ces films en plaques pour l'étude de la différenciation de cellules osseuses. Dans la littérature, nous avons identifié quatre protéines BMPs principales : la BMP-2 impliquée dans la formation d'os et de cartilage, la BMP-4 dans les maladies du cerveau et des cancers, la protéine BMP-7 dans la voie gastro-intestinale et la régulation de la masse grasseuse, et la BMP-9 dans le système cardio-vasculaire. En prenant des cellules souches, soit des myoblastes qui répondent au BMPs ou des cellules souches dérivées du périostéum, nous avons quantifié leur

différenciation en os, qui se traduit par l'expression d'une enzyme, la phosphatase alcaline. Cette enzyme est visible grâce à sa couleur bleue. Nous avons caractérisé, pour des concentrations croissances en BMPs initialement chargées dans le film, la quantité d'ALP formée (**Figure 7**) [8].

Ces plaques recouvertes des films biomimétiques vont être un outil qui va permettre d'étudier des mécanismes de signalisation cellulaire et de comprendre les mécanismes de jeux croisés entre récepteurs cellulaires. Cet outil va

pouvoir s'appliquer à la médecine régénératrice, notamment à des pathologies osseuses ou à des cancers dans lesquels les protéines BMPs sont impliquées. A noter que ce même type de film peut s'appliquer sur des biomatériaux pour réparer des os.

Plus largement, les plaques bioactives pourraient s'appliquer à la médecine régénératrice, pathologies osseuses, voire des cancers.

En conclusions, ces films permettent de potentialiser des signaux biochimiques. Nous avons proposé une nouvelle méthode de dépôts de films en plaque ce qui ouvre des potentialités pour des études à haut contenu. Ceci ouvre des perspectives dans le cadre de la médecine régénératrice, et pourrait plus particulièrement s'appliquer à la médecine de précision, où l'on va chercher à faire de la thérapie cellulaire, aider au diagnostic de pathologie, voire choisir le traitement le mieux adapté à un patient donné.

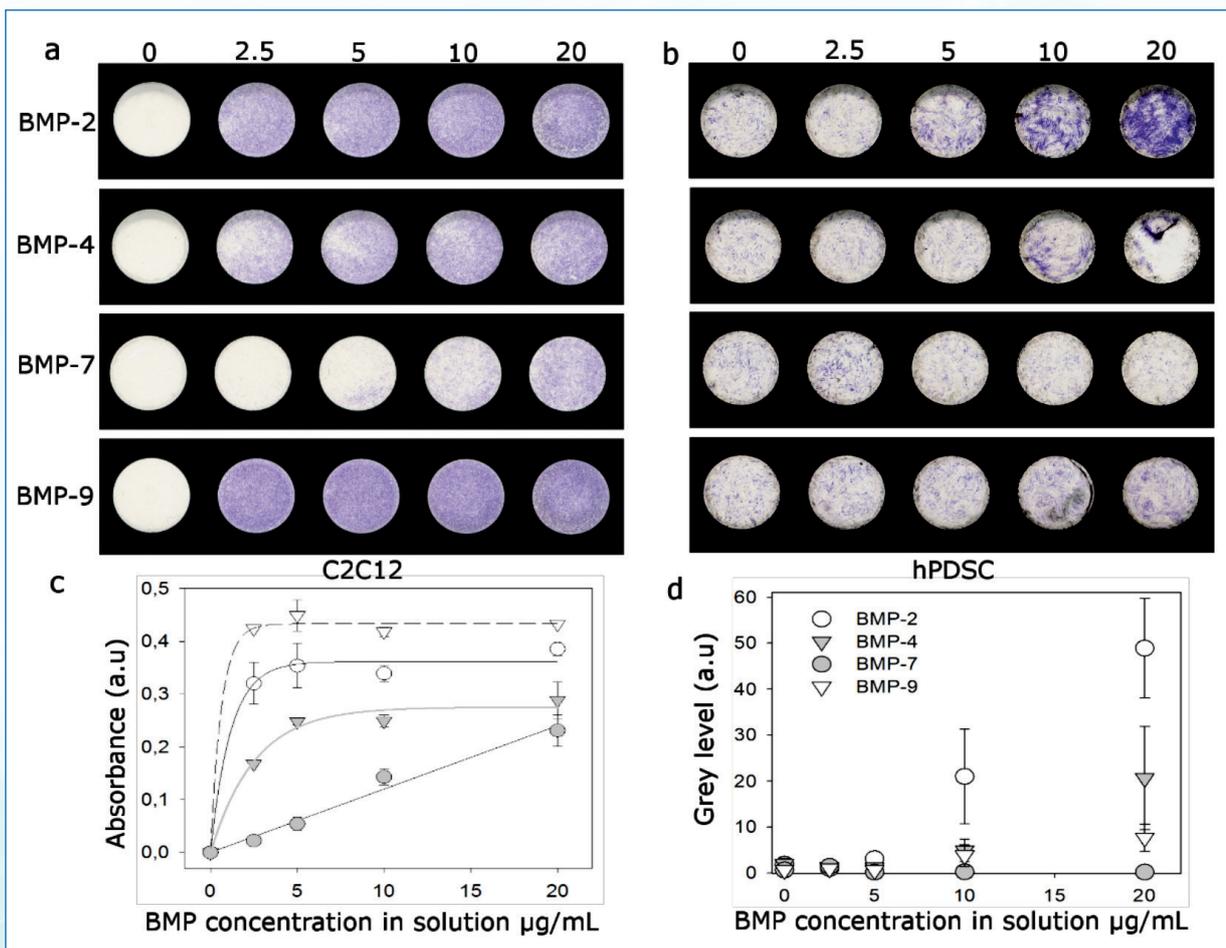


FIGURE 7. Etude à haut débit de la différenciation cellulaire au contact des films bioactifs en microplaques. des films à base de poly(L-lysine) et de hyaluronane, faits de 12 paires de couches, ont été préparés avec le robot manipulateur de liquides dans des conditions T_10% (inclinaisons de la plaque, et aspiration additionnelle de 10%), films qui étaient réticulés. Les films ont été chargés avec quatre protéines BMPs différentes (BMP-2, 4, 7 et 9) à 5 concentrations croissances de BMPs en solution (de 0 à 20 µg/mL) représentant 20 conditions expérimentales différentes au total. 5000 cellules de muscle squelettique C2C12 et cellules souches humaines dérivées du périostéum ont été mises en culture par puits, durant 3 jours (pour les C2C12) et 14 jours (pour les cellules dérivées du périostéum) avant d'être marquées pour la phosphatase alcaline. Les images représentatives de l'ALP ont été prises avec un lecteur de microplaque pour (a) les C1C12, par mesure de l'absorbance à 570 nm, et (b) par mesure du niveau de gris moyen dans chaque micropuits pour les cellules souches du périostéum, suivi d'analyses d'images par Image J. Les expériences ont été reproduites 3 fois (nouveau film, nouvelle culture cellulaire) avec 2 micropuits indépendants par condition dans chaque expérience. (Figure 4, Machillot et al, *Adv. Mat.* 2018, copyright Wiley 2018).

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les agences de financement qui ont soutenu nos travaux, en particulier le European Research Council, la Fondation Recherche Médicale, la fondation ARC pour la recherche sur le Cancer et l'Institut Universitaire de France, ainsi que nos collaborateurs, en particulier l'équipe de Corinne Albiges-Rizo à l'IAB de Grenoble et l'équipe de Hugues Lortat-Jacob à l'IBS à Grenoble. Enfin, je vous remercie pour votre attention.

Références bibliographiques

- [1] Gribova V, Auzely-Velty R, Picart C. Polyelectrolyte multilayer assemblies on materials surfaces: From cell adhesion to tissue engineering. *Chem Mater.* 2012;24:854-69.
- [2] Liu XQ, Picart C. Layer-by-layer assemblies for cancer treatment and diagnosis. *Adv Mater.* 2016;28:1295-301.
- [3] Gilde F, Guillot R, Pignot-Paintrand I, Okada T, Fitzpatrick V, Boudou T, Albiges-Rizo C, Picart C. Cellular internalization of matrix-bound BMP-2 and associated endocytosis pathways. *Acta Biomater.* 2016;46:55-67.
- [4] Crouzier T, Fourel L, Boudou T, Albiges-Rizo C, Picart C. Presentation of BMP-2 from a soft biopolymeric film unveils its activity on cell adhesion and migration. *Adv Mater.* 2011;23:H1111-8.
- [5] Fourel L, Valat A, Faurobert E, Guillot R, Bourrin-Reynard I, Ren K, Lafanechere L, Planus E, Picart C, Albiges-Rizo C. beta3 integrin-mediated spreading induced by matrix-bound BMP-2 controls Smad signaling in a stiffness-independent manner. *J Cell Biol.* 2016;212:693-706.
- [6] Dalonneau F, Liu XQ, Sadir R, Almodovar J, Mertani HC, Bruckert F, Albiges-Rizo C, Weidenhaupt M, Lortat-Jacob H, Picart C. The effect of delivering the chemokine SDF-1 alpha in a matrix-bound manner on myogenesis. *Biomaterials.* 2014;35:4525-35.
- [7] Liu XQ, Fourel L, Dalonneau F, Sadir R, Leal S, Lortat-Jacob H, Weidenhaupt M, Albiges-Rizo C, Picart C. Biomaterial-enabled delivery of SDF-1alpha at the ventral side of breast cancer cells reveals a crosstalk between cell receptors to promote the invasive phenotype. *Biomaterials.* 2017;127:61-74.
- [8] Machillot P, Quintal, C., Dalonneau, F., Hermant, L., Monnot, P., Matthews, K., Fitzpatrick, V., Liu, J., Pignot-Paintrand, I., Picart, C. Automated buildup of biomimetic films in cell culture microplates for high throughput screening of cellular behaviors *Adv Mater.* 2018;e1801097.

Une expérience réussie pour le développement des neurosciences au Maroc et en Afrique

Abdeslam EL KHAMLI

*Membre résident, Académie Hassan II des Sciences et Techniques
Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences, Université Mohammed V, Rabat*



Résumé

Les neurosciences représentent un vaste domaine de disciplines biologiques et médicales, qui concourent à l'étude et à la compréhension des aspects normaux et pathologiques du système nerveux. Elles occupent une place privilégiée dans la recherche à travers le monde.

Au Maroc, après un début remarquable au CHU de Rabat, au cours des années 1970-90, le développement des neurosciences allait être freiné par les difficultés de fonctionnement, que nos CHU ont commencé à rencontrer, à partir des années 1990. Grâce à l'initiative d'un groupe d'enseignants chercheurs, les neurosciences continueront leur développement au profit de la recherche et de la formation des jeunes aussi bien au Maroc qu'en Afrique

Les enseignants-chercheurs des neurosciences cliniques, réunis sur le même site, (Hôpital des Spécialités, CHU de Rabat), ont décidé de collaborer et de créer, en 1989, une fondation pour pallier les restrictions budgétaires de recherche et de la formation continue. Grâce à cette Fondation, ils ont réussi à se doter de locaux et de moyens technologiques, nécessaires à la prise en charge des patients et à l'organisation d'un programme de formation et de recherche au bénéfice des jeunes médecins marocains et africains.

Au cours de la première décennie (1989-2000), ces enseignants-chercheurs ont mené trois projets (i) un programme d'éducation sanitaire, organisé dans plusieurs régions du Maroc, sur les maladies du système nerveux; (ii) l'acquisition d'équipements modernes pour l'hôpital avec l'introduction de la première machine d'imagerie

par résonance magnétique (IRM) au Maroc (1992); (iii) un programme de formation continue et d'échanges régionaux et internationaux. À partir de l'an 2000, commencera une véritable mise à niveau des neurosciences cliniques, avec la construction et l'équipement du CNR-NS (Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences), dans l'enceinte de l'hôpital des Spécialités au CHU de Rabat. Grâce aux technologies de pointe, implantées au CNR-NS et à la formation simultanée de leurs utilisateurs, plusieurs techniques diagnostiques et thérapeutiques ont été développées, pour lesquelles les patients marocains se rendaient à l'étranger pour se soigner. En parallèle, quatre groupes de recherche ont été mis en place, travaillant sur quatre thématiques (épilepsie, maladie de Parkinson et mouvement anormaux, tumeurs cérébrales et radiochirurgie), avec des projets accrédités par l'Université Mohammed V. Ces projets vont permettre le maintien d'un bon niveau de publications scientifiques en neurosciences. Suite à cette mise à niveau, la WFNS a décidé de créer à Rabat, un Centre de Référence International pour la formation des neurochirurgiens Africains (WFNS-RTC)*, avec deux missions: une formation de spécialité et une formation continue. En seize ans d'activité (2002-2018), 62 jeunes neurochirurgiens africains ont été formés au WFNS-RTC (5 ans + diplôme de spécialité), venus de 18 pays africains subsahariens, et une moyenne de deux à trois cours et workshops étaient organisés chaque année au profit des neurochirurgiens africains. À partir de 2010-2012, la WFN (World Federation of Neurology), la WFNP (World Federation of Neurophysiology) et l'IBRO (International Brain Research Organisation) ont suivi l'exemple de la WFNS et ont lancé un

* World Federation of Neurosurgical Societies WFNS-Rabat Training Center.

programme de formation à Rabat au profit des neurologues, neurophysiologistes et spécialistes des neurosciences fondamentales africains.

Mots clés: Neurosciences, Neurochirurgie, Neurologie, Fondation, Formation Médicale, Afrique, secteur de soins à but non lucratif

Introduction

Les neurosciences représentent un vaste domaine qui réunit une vingtaine de disciplines de neurosciences biologiques et d'autres médicales, qui concourent à l'étude et à la compréhension des aspects normaux et pathologiques du système nerveux, auxquelles s'ajoutent d'autres disciplines fondées sur les mathématiques et la physique (informatique, statistiques, nanotechnologies, imagerie, neurosciences computationnelles, neuroingénierie...). Le terme «neurosciences», relativement récent dans la littérature scientifique, est né vers la fin des années 1960, tandis que les principales disciplines qui le composent (neuroanatomie, neurophysiologie, neuropsychologie, psychiatrie, neurologie, neurochirurgie, neurobiologie...), sont beaucoup plus anciennes.

L'apport des neurosciences à tous les aspects de notre vie est capital, grâce aux connaissances qu'il livre sur le fonctionnement normal de notre cerveau. Cet apport est également essentiel en cas d'agressivité par un traumatisme ou une pathologie, sachant que les agressions externes sur le cerveau et les maladies du système nerveux, représentent aujourd'hui la deuxième cause de mortalité et la première cause d'handicap dans le monde (1,2).

On comprend aisément les motivations et l'engouement actuels pour la recherche en neurosciences, au point de représenter aujourd'hui un défi à l'échelle internationale et d'occuper une place privilégiée dans les universités de par le monde. À titre d'exemple, en France plus de 2.500 enseignants chercheurs, organisés en plus de 250 équipes, participent à cette recherche en neurosciences (3). Au niveau mondial, les projets comme Brain Decade (Décennie du Cerveau), Human Brain Project (projet du cerveau humain), Global Brain consortium (Consortium Mondial sur

le cerveau), European Brain Research Area (Espace Européen de Recherche sur le Cerveau)..., mobilisent des milliers de chercheurs, des moyens financiers colossaux, avec un appui croissant du secteur public et un intérêt grandissant des politiques.

La recherche et la formation dans le domaine des neurosciences sont donc une nécessité universelle. Elles exigent des ressources humaines compétentes dédiées, des moyens technologiques avancés et un environnement adéquat. Ces pré-requis font souvent défaut dans les pays émergents et représentent ainsi, le principal frein à la mise en place des programmes de recherche-développement dans différents domaines dont les neurosciences.

Structuration et développement des neurosciences au Maroc

Au Maroc, les premiers travaux sur les maladies du système nerveux ont été publiés au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle, par les premiers médecins français, qui ont travaillé au Maroc, durant la période de protectorat. C'est «*Maroc Médical*», la plus ancienne revue médicale marocaine (publiée depuis 1920), qui regroupe la plupart de ces publications (4,5,6,7,8,9). La neurochirurgie fut la première spécialité à se structurer, parmi les disciplines des neurosciences cliniques, avec la création d'une unité dédiée, dans un service de chirurgie générale à Casablanca, en 1948, puis de deux services de neurochirurgie indépendants en 1960 : un à Rabat et un autre à Casablanca. Ces deux premiers services seront dirigés pendant plus d'une décennie par des neurochirurgiens étrangers (Pr. Tourneau et Dr. Hermo à Rabat et Drs. Masseboeuf et R. Aquaviva à Casablanca), avant l'arrivée, en 1976, de Dr. A. El Ouarzazi, premier professeur marocain de neurochirurgie. Les deux autres principales disciplines des neurosciences cliniques (la psychiatrie et la neurologie), seront structurées à la fin des années 1960, quelques années après la création de la première faculté de médecine et du premier Centre Universitaire Hospitalier (CHU) à Rabat. Le mérite en revient à Pr. T. Chkili qui, après avoir organisé la psychiatrie entre 1968-1973, créera le premier service de neurologie en 1974, puis planifiera et mettra en place un hôpital dédié aux maladies du

système nerveux, l'Hôpital des Spécialités. Cet hôpital, ouvert en 1982, sera le point de départ de l'émancipation des neurosciences au CHU de Rabat. C'est là que se développeront toutes les disciplines des neurosciences cliniques, se formeront les premiers enseignants-chercheurs dans ces spécialités et se constitueront les premières collaborations multidisciplinaires, entre les cliniciens et le premier laboratoire de neurosciences biologiques, créé à la Faculté des Sciences de Rabat en 1975. Sous la direction de son fondateur, Pr. W. Benjelloun, ce laboratoire constituera, de son côté, la première pépinière des futures enseignants chercheurs en neurosciences biologiques des universités marocaines.

Au cours des deux décennies qui suivront, 1980-2000, les neurosciences compléteront leur structuration, avec l'établissement d'autres disciplines, et s'ériger aux niveaux africain et international, grâce aux publications scientifiques et à la création des sociétés savantes nationales dans ces différentes spécialités.

Ces sociétés multiplieront l'organisation des séminaires de formation, des congrès nationaux annuels et des congrès internationaux: 10^{ème} Congrès de la PAANS (Panafrikan Association of Neurological Sciences) en 1992, 33^{ème} et 47^{ème} Congrès de la SNCLF (Société de Neurochirurgie de Langue Française), en 1983 et 1997, le 2^{ème} Congrès de la SONA (Society of African Neuroscientists), en 1995. En 1993, la Société Marocaine de Neurochirurgie (SMNC), préparait déjà la candidature du Maroc pour organiser le premier Congrès Mondial de Neurochirurgie en Afrique, qui aura lieu à Marrakech en 2005; la Société Marocaine de Neurologie (SMN) suivra, quelques années après (2011), avec le premier Congrès Mondial de Neurologie en Afrique.

Cet élan des neurosciences au Maroc, porté par des équipes jeunes et motivées, aussi bien à l'hôpital des Spécialités pour les neurosciences cliniques qu'à la Faculté des Sciences pour les neurosciences biologiques, commencera à être

freiné, dès les années 1990, par les restrictions budgétaires imposées aux CHU, tout en leur demandant d'assurer des soins gratuits pour la majorité des patients, et par l'application de certaines réformes, non accompagnées de mesures correctives. Ces réformes sont (i) le nouveau statut des enseignants chercheurs (1997), (ii) le temps plein aménagé extra-muros (activité médicale libérale pratiquée par les médecins enseignants-chercheurs, dans les cliniques privées (1993-94), et (iii) la suppression de l'Internat de CHU (1997) (10). Les conséquences de ces mesures vont s'étendre dans le temps, puisqu'elles continuent à constituer encore aujourd'hui la cause majeure du fléchissement de la qualité des soins, du niveau de la formation et de la production scientifique dans nos CHU.

Comment les enseignants-chercheurs en neurosciences cliniques du CHU de Rabat ont pu surmonter ces difficultés?

Comme tous les enseignants-chercheurs du CHU de Rabat, ceux exerçant à l'hôpital des spécialités, se trouveront également confrontés à des difficultés, à partir des années 1990, dans l'accomplissement de leurs missions de soins, de formation et de recherche, d'autant plus que les spécialités qu'ils pratiquent ont un grand besoin en technologie et en formation continue, compte tenu des développements rapides qu'ont connus les neurosciences dès les années 1980.

Réunis dans un même hôpital et forts d'une expérience de collaboration multidisciplinaire depuis une dizaine d'années, ces enseignants-chercheurs, dédiés totalement à l'accomplissement de leurs missions, vont vite comprendre que cette restriction des moyens créera un décalage entre leur pratique et les évolutions techniques et technologiques encourus dans leurs disciplines respectives. En concertation avec un groupe de mécènes, ils lanceront ensemble, le 9 février 1989, la «Fondation Hassan II pour la Prévention et la Lutte contre les Maladies du Système Nerveux» (figure 1).

Figure 1: Logo de la Fondation Hassan II pour le Prévention et la Lutte contre les Maladies du Système Nerveux



La mission de cette Fondation était double : (i) apporter un complément financier et logistique pour réaliser ce que le budget de l'hôpital ne permettait pas, et (ii) faciliter l'utilisation de ces moyens, à travers une gestion privée à but non lucratif sur la base d'une convention, avec le CHU et le Ministère de la Santé (11). Grâce au soutien de cette Fondation plusieurs actions ont pu être entreprises:

- **Un programme d'éducation sanitaire**, par l'organisation de campagnes d'information et de vulgarisation, sur les maladies du système nerveux et l'importance de leur prise en charge précoce pour réduire le risque d'handicap. Chaque campagne durait cinq à sept jours et comportait des consultations médicales, des séminaires de formation avec les médecins de la région et des réunions publiques avec la participation des médias locaux. Le programme de ces campagnes durera dix ans 1990-2000 et concernera les grandes régions du Maroc (12) ;

- **Un programme de formation continue** constitué de deux volets : un volet de stages de courtes durées et de participation aux congrès internationaux, et un volet de séminaires,

workshops et cours, organisés à l'hôpital et animés par des experts étrangers. Ce programme allait permettre une mise à niveau permanente de notre activité en introduisant les nouvelles techniques chirurgicales et/ou d'exploration, et en mettant en place les sous spécialités de neurosciences cliniques. Cette mise à niveau se traduira par le perfectionnement des jeunes en neurochirurgie vasculaire, pédiatrique, fonctionnelle, en neuroendoscopie, neurogénétique, en imagerie IRM et ses techniques avancées et en immunohistochimie. Toutes ces techniques seront développées à l'hôpital des Spécialités entre 1980-2000, et de là, disséminées aux autres CHU du pays ;

- En parallèle à cette formation, il était nécessaire de procéder à **une mise à niveau technologique**, afin de permettre aux jeunes d'appliquer ce qu'ils ont appris et les faire avancer dans les sous spécialités qu'ils ont choisies. Cette mise à niveau technologique se fera en deux phases. Une première, entre 1992-94, (coût : 35 millions de dirhams) permettra le renouvellement des équipements du bloc opératoire de neurochirurgie à l'Hôpital des Spécialités et l'acquisition de la

première machine d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), dans un hôpital public au Maroc.

Nous savons combien cette technique avait révolutionné l'imagerie médicale au début des années 1980. Dix années après, elle n'était pas encore introduite au Maroc, alors qu'elle était devenue un outil incontournable dans la prise en charge des maladies du système nerveux. L'arrivée de l'IRM à l'Hôpital des Spécialités a permis aux neurosciences au CHU de Rabat de faire un grand pas en avant. Au cours des premières années d'activité de cette première unité d'IRM, elle servira de terrain de formation à des dizaines de radiologues et techniciens de radiologie, avant de voir, plusieurs années plus tard, cette technique s'installer dans les grands hôpitaux à travers le pays.

Cette première phase d'équipement révélera l'importance du mode de gestion de ces technologies de pointe acquises par la Fondation. Les équipements acquis pour le bloc opératoire de l'hôpital, censés être entretenus par l'hôpital, ont commencé à se détériorer après l'expiration de la garantie, par manque de contrats de maintenance que le budget de l'hôpital (subventionné par l'État) n'avait pas prévu. L'appareil d'IRM, installé dans l'enceinte de l'hôpital, dans une unité à part, gérée selon un mode privé à but non lucratif, par la Fondation Hassan II, sur la base d'une convention de partenariat avec le CHU et le Ministère de la Santé, fonctionne sans déboires, en assurant sa maintenance, son amortissement et sa mise à niveau technique permanente.

Il nous est apparu donc évident, que l'apport de la Fondation Hassan II en matière de nouvelles technologies au profit de l'hôpital, ne pouvait avoir un impact durable que si cette technologie était installée dans un bâtiment à part (mais faisant partie de l'hôpital) et gérée par la Fondation Hassan II selon un mode privé à but non lucratif, à l'instar de l'IRM; d'où l'idée de créer un centre de neurosciences, qui réunirait toutes les technologies nécessaires à la mise à niveau de la neurochirurgie et des disciplines annexes comme la neuroradiologie, la neurophysiologie et la neuropathologie.

La construction et l'équipement de ce centre, baptisé par le Ministère de la Santé «Centre

National de Réhabilitation et des Neurosciences» (CNR-NS), constituera la deuxième phase d'équipement, mis à la disposition de l'hôpital par la Fondation Hassan II, entre 2000-2007, (coût :210 millions de dirhams), (photo 1). Dans la conception de ce centre, la priorité a été donnée aux unités des sous spécialités qui n'existaient pas ou qui étaient peu développées au niveau de l'hôpital, avec en particulier, l'installation d'une unité de Radiochirurgie, équipée du dernier modèle de machine Leksell Gamma Knife (LGK), le PerfeXion. Le Maroc a été le premier pays africain à se doter de cette technologie (2008), hautement sophistiquée et qui a révolutionné le traitement d'un grand nombre de maladies du système nerveux. Grâce au mode de gestion appliqué au Centre (privé à but non lucratif), cette technologie a pu être upgradée en 2017 par le dernier modèle, le Leksell Gamma Knife ICON (LGK ICON). Là aussi le Maroc a été le premier pays africain à introduire ce modèle en 2017 (photos 2 et 3).

Photo 1 : Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences, construit et équipé par la Fondation Hassan II à l'hôpital des spécialités entre 2001 et 2007



Photo 2 : Leksell Gamma KnifeperfeXion, installé au CNR-NS en 2008



Photo 3 : Leksell Gamma Knife ICON installé au CNR-NS en 2017



Ces deux actions, de perfectionnement des ressources humaines par la formation continue menée en parallèle avec l'acquisition des nouvelles technologies, auront un impact décisif à trois niveaux (12):

- **la qualité des soins** prodigués aux patients : des centaines de patients marocains qui partaient se soigner à l'étranger, sont aujourd'hui traités au CNR-NS. Pour la radiochirurgie par exemple, depuis l'ouverture du centre à ce jour (juin 2008-Juin 2019), 1.765 patients ont été soignés par cette technique. Tous ces patients partaient avant se faire soigner à l'étranger lorsque leurs moyens le leur permettaient. De plus, beaucoup de patients des pays voisins (Maghreb et Afrique subsaharienne), viennent au CNR-NS, aussi bien pour la radiochirurgie que pour d'autres maladies du système nerveux. Outre la radiochirurgie, d'autres techniques chirurgicales ou d'exploration de pointe, font la spécificité du CNR-NS. C'est le cas des techniques avancées d'IRM, de la vidéo EEG, de l'immunohistochimie et des marqueurs tumoraux ou de la chirurgie sous neuronavigation et la chirurgie éveillée.

- **la recherche** : avec le développement d'une collaboration multidisciplinaire et la constitution de groupes de recherche travaillant sur plusieurs thématiques : les techniques avancées d'imagerie IRM; la radiochirurgie; l'épilepsie pharmaco-résistante et ses thérapeutiques substitutives, la maladie de Parkinson, le rôle de l'immunohistochimie et des marqueurs tumoraux dans le diagnostic des tumeurs cérébrales, la comparaison des techniques chirurgicales et endovasculaires dans le traitement des anévrismes cérébraux. La plupart de ces thématiques de recherche a été accréditée par l'Université Mohammed V(UM5) et a donné lieu

à plusieurs thèses et publications dans des revues internationales (13,14,15,16,17,18,19, 20).

- **la formation** : cette évolution dans la prise en charge des patients, ces groupements multidisciplinaires et cette diversité de thématiques de recherche cliniques avec les publications qui en résultent, vont progressivement constituer un terrain favorable à la formation. Cet impact sur la qualité de la formation se fera sentir sur les stages des étudiants et surtout sur la formation des résidents et des jeunes médecins enseignants dans différentes spécialités des neurosciences cliniques.

Cet impact sur la formation va largement s'étendre au niveau africain. En effet, avec l'évolution des neurosciences au Maroc, au cours des deux dernières décennies du siècle dernier, et la mise à niveau introduite par le CNR-NS, les départements des neurosciences de l'Université Mohammed V, vont se trouver vers la fin des années 1990-2000, à l'avant-garde des neurosciences en Afrique et représenter ainsi des interlocuteurs privilégiés des Fédérations et Sociétés Internationales des neurosciences. À la même période, ces fédérations internationales vont découvrir, dans les congrès et à travers les écrits des neurochirurgiens marocains (21, 22, 23, 24, 25, 26), l'énorme retard accusé par l'Afrique subsaharienne dans le domaine des neurosciences, d'où l'idée d'accréditer les départements de neurosciences de l'Université Mohammed V, comme centres régionaux pour former les neuroscientistes des pays d'Afrique subsaharienne, avec l'appui de ces Fédérations. Ainsi, à partir des années 2000, plusieurs programmes de formation seront mis en place, (i) le WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies)-Rabat Training Center (RTC) pour la formation des neurochirurgiens africains, (2002, Directeur A. El Khamlichi); (ii) l'IBRO (International Brain Research Organization)-M5U Advanced School in Neuroscience (2002, Directeur N. Lakhdar Ghazal), (iii) et (iv) accréditation des départements de neurophysiologie et de neurologie de l'hôpital des Spécialités par la WFNP (World Federation of Neurophysiology) et la WFN (World Federation of Neurology), pour la formation des médecins Africains dans ces deux disciplines (2010-12), Directeurs R. Ouazzani et M. Alaoui). Certaines de ces Fédérations (WFNS) ont signé des conventions avec l'Université, permettant ainsi de mettre en place les bases de cette formation, de l'institutionnaliser et de la pérenniser.

Grâce à la mobilisation des enseignants chercheurs des départements des neurosciences des universités marocaines et à l'appui soutenu des Institutions Internationales, ces programmes ont obtenu des résultats remarquables. Si nous considérons le WFNS-RTC, son bilan au cours de seize ans d'activité (2002-2018), montre qu'il a assuré deux types de formation aux neurochirurgiens africains: (i) une formation de base de cinq ans, dispensée dans les mêmes conditions que les résidents nationaux, permettant aux lauréats d'obtenir un diplôme de spécialité en neurochirurgie. Pour ce volet de formation, 62 jeunes médecins africains, venus de 18 pays d'Afrique subsaharienne (tableau 1), ont été inscrits dans ce programme : 30 ont déjà terminé leur formation et sont rentrés dans leurs pays et 32 sont en cours en formation, dans neuf services universitaires de neurochirurgie à Rabat, Casablanca, Fès et Marrakech; (ii) une formation continue avec un programme annuel de cours, séminaires et workshop, organisés en collaboration avec l'UM5 et la WFNS au profit de l'ensemble des neurochirurgiens africains.

Tableau 1: Nombre de résidents africains formés ou en formation au WFNS-RTC à Rabat

Pays	Nombre de résidents
Bénin	7
Burkina Faso	2
Cameroun	2
Congo Brazzaville	3
République Démocratique du Congo	9
Guinée Conakry	5
Mali	7
Mauritanie	2
Niger	4
Nigéria	7
République du Rwanda	1
Tanzanie	1
Togo	5
Ouganda	1
Tchad	1
Gabon	1
Côte d'Ivoire	2
Malawi	2
Total : 18 pays	62

Telle est l'expérience dans laquelle se sont engagés les enseignants chercheurs en neurosciences cliniques du CHU de Rabat, il ya déjà bientôt trois décennies. Ceci leur a permis, jusqu'à aujourd'hui, de vaincre les difficultés chroniques de nos CHU, de faire avancer les neurosciences et de répondre honorablement à leurs missions de soins, de formation et de recherche. Cette expérience a été rendue possible grâce à la collaboration multidisciplinaire, à la création d'une Fondation et surtout à l'introduction d'un nouveau mode de gestion privée à but non lucratif concrétisé par le CNR-NS, géré par une Fondation. Ce type d'établissement, avec ce mode de gestion, peut-il constituer une alternative pour améliorer la qualité des soins, de la formation et de la recherche dans le domaine de la santé?

Le secteur privé non lucratif peut-il relever le défi de la modernisation du secteur hospitalier au Maroc?

Dans la plupart des pays, le système de santé est organisé en trois secteurs: le secteur public, le secteur privé à but lucratif et le secteur privé à but non lucratif. Ces trois secteurs mobilisent, ensemble, les ressources humaines, financières, matérielles et institutionnelles destinées à assurer la promotion, la protection, la restauration et la réhabilitation de la santé de la population du pays. L'importance et le rôle joué par chacun de ces secteurs diffèrent d'un pays à l'autre. Dans la plupart des pays de l'OCDE, la part du secteur privé non lucratif est soit dominante (Pays-Bas, USA...), parfois même plus importante que le secteur lucratif (Allemagne, Autriche, Luxembourg...) ou juste bien implantée, comme en France, où elle représente 14% de la capacité litière nationale, derrière le secteur public (62%) et le secteur privé à but lucratif (23%) (27). Les établissements de soins de ce secteur privé à but non lucratif sont qualifiés en France «d'établissements de santé privés d'intérêt collectifs» (ESPIC) (28), ou «d'hôpitaux privés sans but lucratif» (HPSBL) (30) et jouissent de statut de «participant au service public hospitalier» (PSPH).

Ces établissements sont soumis dans leur fonctionnement au droit privé, avec une grande souplesse de gestion, tout en gardant une proximité avec le service public. Leur offre de soins se situe donc à mi-chemin entre l'hôpital public et l'hôpital privé à but lucratif. Mis en place par des organismes de charité ou par des

initiatives individuelles ou collectives privées, ces HPSBL ont souvent été pionniers dans le domaine hospitalier et occupent aujourd'hui, dans plusieurs pays, une place privilégiée dans la prise en charge des cas graves et dans le classement des hôpitaux surtout par spécialité (30, classement annuel des hôpitaux de France dans la revue «Le Point»).

Qu'en est-il de ce secteur de soins privé à but non lucratif au Maroc? Il fait bien partie des trois composantes du système de santé national, avec le secteur public et le secteur privé à but lucratif. Il est défini comme étant formé par: (i) les hôpitaux, centres de soins, cabinets dentaires et laboratoires d'analyses des mutuelles, CNSS et le Croissant Rouge Marocain (ii) les hôpitaux et centres de soins des Ligues et Fondations. En dehors de cette définition, la revue des textes juridiques et des plans de réformes périodiques de la santé au Maroc, depuis le premier (1959-81) au dernier (2018-2025), ne trouve aucune mention, ni description sur le cadre juridique, les missions, l'état des lieux et les perspectives de ce secteur de soins privé à but non lucratif. Quand on regarde de près l'évolution des établissements qui le composent, ils sont très peu nombreux et se déclinent en deux catégories : (i) ceux créés par les organismes d'assurance maladie (mutuelles et CNSS), l'OCP et l'ONE, relativement anciens, dont le nombre et la capacité litière stagnent depuis plus de 30 ans et (ii) ceux créés par les Ligues et Fondations, beaucoup plus récents et dont la capacité litière et l'activité sont en évolution permanente. Les textes juridiques qui régissent ces établissements créent une disparité évidente entre les deux catégories : alors que les premières voient leur activité freinée par certains de ces textes (loi 65-00 relative à l'assurance maladie), les deuxièmes (certains, pas tous) bénéficient d'une législation qui leur donne des avantages fiscaux exceptionnels et une indépendance totale de la tutelle administrative étatique. Cette inégalité du pouvoir de la personnalité morale de chacun de ces établissements du secteur privé à but non lucratif explique le type et la qualité de leur activité; celle-ci se limite aux soins médicaux classiques pour les établissements de la première catégorie, pendant que certains de la deuxième catégorie, développent, en parallèle à une activité de soins diversifiée et à la pointe de la médecine, des établissements de formation dans tous les domaines des sciences de la santé.

Cette analyse succincte du secteur des soins privé à but non lucratif montre que ce secteur joue un rôle important dans les systèmes de santé des pays développés, par la qualité des soins qu'il offre et par son positionnement entre le secteur public et le secteur privé à but lucratif. Considéré comme un secteur d'intérêt général, il représente un des piliers du système de santé national, dont les missions sont bien définies par le législateur et dont l'activité est en évaluation continue, en comparaison aux secteurs public et privé à but lucratif. Les autorités de tutelle et le législateur veillent en permanence sur l'équilibre et au respect du champ d'activité de chacun des trois secteurs. Au Maroc, l'émergence, de quelques cliniques haut de gamme, au cours des deux dernières décennies, gérées par des Fondations, montre que les décideurs ont pris conscience de l'intérêt de ce secteur dans le développement futur du système de santé national. Cependant, l'absence d'évaluation de l'apport de ce secteur par rapport aux deux autres et l'iniquité dans les cadres réglementaires dont jouissent ces différents établissements de soins, risquent d'occulter son rôle dans le système de santé national et surtout de lui faire perdre une de ses principales missions, à savoir la capacité de s'adapter aux besoins de la population (qualité et accessibilité). De plus, contrairement à ce que nous avons vu pour les pays développés, où l'évolution de ce secteur s'est faite en harmonie avec les deux autres, son émergence au Maroc semble se faire au détriment des deux autres secteurs: avantages fiscaux démesurés par rapport au secteur privé à but lucratif, sans contrepartie, emploi du personnel du secteur public, alors que les hôpitaux de celui-ci connaissent une carence chronique en ressources humaines et en priorité auprès des organismes d'assurance maladie; 80 à 90% des dépenses de l'AMO (Assurance Maladie Obligatoire), vont aux secteurs privés lucratif et non lucratif, moins de 10% vont aux hôpitaux publics.

Il est donc urgent de corriger ces anomalies de démarrage, qui caractérisent actuellement le secteur de soins privé à but non lucratif, car la qualité des soins qu'il fournit, le bouleversement qu'il a provoqué dans la pratique et la formation médicale qu'il offre et l'expérience de son rôle dans les pays développés, montrent que ce secteur peut relever le défi de la modernisation du secteur hospitalier au Maroc. Pour cela, il faut (i) en

faire un secteur complémentaire et le développer en harmonie avec les deux autres secteurs; (ii) uniformiser les lois cadres des hôpitaux qui le composent et des institutions qui les gèrent; (iii) accroître sa capacité, en encourageant d'autres Fondations à créer des centres de soins spécialisés privés à but non lucratif; (iv) encourager et dupliquer des expériences réussies, comme celle des enseignants-chercheurs en neurosciences, devenue une référence aux niveaux national et africain en matière de soins et de formation.

Cette réforme du secteur des soins privé à but non lucratif est, aujourd'hui plus que jamais, nécessaire pour équilibrer notre système de santé national et pour sauvegarder la qualité des soins et de la formation médicale dans nos CHU, aussi bien publics que privés.

Conclusion

Nous espérons qu'à travers cette expérience de terrain sur l'apport d'une fondation et d'un centre de soins privé à but non lucratif, à la pratique et l'enseignement d'une médecine de pointe dans un hôpital public, enrichie d'une revue de la littérature nationale et internationale sur le rôle du secteur des soins privé à but non lucratif, nous pouvons contribuer à une réflexion plus profonde sur la nécessité d'une réforme de ce secteur, afin de lui permettre de jouer pleinement son rôle dans le système de santé national.

Bibliographie

- 1- GBD 2016 Neurology Collaborators: Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 439–58.
- 2- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group: Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017; 16: 877–97.
- 3- Larecherche en neurosciences et sciences cognitives en France. campusfrance.org
- 4- Bonjean M. Un cas de spina-bifida avec méningocèle et hydrocéphalie. *Maroc Médical*, 1936, 170/488-9.
- 5- Arnaud. Note sur un cas d'angiome cérébral. *Maroc Médical*, 1932, 122: 304-7
- 6- Pierson C.A. Tumeur cérébrale de lobe préfrontal remarquablement tolérée. *Maroc Médical*, 1934; 142: 158-62
- 7- Masseboeuf A. Traitement de la névralgie faciale. Résultats sur 25 cas de neurotomie rétrogasserienne. *Maroc Médical*, 1953, 340, 898-900
- 8- Masseboeuf A. La cordotomie cervicale haute en chirurgie cérébrospinale de la douleur. *Maroc Médical*, 1952, 328: 732-4
- 9- Masseboeuf A. Deux cas de mal épileptique grave guéris par le traitement chirurgical. *Maroc Médical*, 1949, 293: 679-82
- 10- El Khamlichi A. : CHU en détresse, Formation Médicale en danger, édition la croisée des chemins, 2014, p 105-187
- 11- Convention de partenariat entre la Fondation Hassan II, le CHU et le ministère de la santé, signée en 1993, révisée en 2003 et 2012
- 12- Bilan d'activité de la Fondation (1989-2000) et du Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences, 2010-2016, disponibles au CNR-NS
- 13- OUMOUSSA A. et DIF Y. *Traitement d'image et Intégration des données issues des nouvelles techniques d'IRM appliquées: Spectroscopie, IRM fonctionnelle, IRM de diffusion, master bioinformatique, faculté des sciences, UM5.*
- 14- El Khamlichi A. et al :Role of Gamma knife Radiosurgery in the management of pituitary adenomas and craniopharyngiomas, *Acta Neurochirurgica supplement*, 2013, 116, 49-54
- 15- Baulac S, Ouazzani R. et al: Role of phosphoinositide phosphatase FIG4 gene in familial epilepsy with polymicrogyria; *Neurology*, March 25, 2014, 82, 12
- 16- Ouazzani R., El Khamlichi A. et al: la chirurgie de l'épilepsie au Maroc, étude et suivi à long terme de 51 patients; *African & Middle East Epilepsy Journal*, 2013, vol 2, n 2
- 17- Regragui W. et al: Profile of idiopathic Parkinson disease in Moroccan patients; *International Archives of Medicine*, 2014, 7:10
- 18- Ben El Haj R; et al: a novel homozygous P. L539F mutation identified in PINK1 gene in a Moroccan Patients with parkinsonism; *Frontiers in Neurology*, Ap 4, 2018

- 19- Rahmani M. et al: deep brain stimulation in Moroccan patients with Parkinson's disease; *Frontiers in Neurology*, 31 jul, 2018
- 20- El Khamlichi A. et al: Pattern of cerebral aneurysms in Morocco, review of the concept of their rarity in developing countries, report of 200 cases; *Neurosurgery*, 2001, 49,5,1224-1230
- 21- El Khamlichi A. : la neurochirurgie Africaine, première partie: aperçu historique. *Neurochirurgie*, 1996, 42,6,312-320
- 22- El Khamlichi A.: La neurochirurgie Africaine, deuxième partie: état actuel et perspectives d'avenir. *Neurochirurgie*, 1996,6, 321-326
- 23- El Khamlichi A.: African neurosurgery, part I: historical outline, *surgical neurology*, 1998, 49,222-7
- 24- El Khamlichi A. :African neurosurgery, part II: current state and future prospects. *Surgical Neurology*, 1998, 49, 342-7
- 25- El Khamlichi A. African Neurosurgery: current situation, priorities and needs. *Neurosurgery*, 2001, 48, 6, 1344-47
- 26- El Khamlichi A. African neurosurgery: current situation, priorities and needs. Report presented to the WFNS administrative Council, Geneva, Feb. 20, 1999
- 27- La place de l'hospitalisation privée à but non lucratif en France, dans *Rapport de la Cour des Comptes sur la Sécurité Sociale*, 2013, p 280-305
- 28- Loi HPST (Hôpital, Patient, Santé, Territoire) de 21 juil, 2009
- 30- Pentkantchin V. : Les établissements de santé à but non lucratif de France, rapport de l'Institut Économique Molinari, juil, 2010

Abréviations

CNR-NS	Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences
HPSBL	Hôpitaux Privés Sans But Lucratif
ESPIC	Établissements de Santé Privés d'Intérêts collectifs
PAANS	Panafrican Association of Neurological Sciences
PSPH	Participant au Service Public Hospitalier
SMNC	Société Marocaine de Neurochirurgie
SMN	Société Marocaine de Neurologie
SNCLF	Société de Neurochirurgie de Langue Française
SONA	Society of African Neuroscientists
UM5	Université Mohammed V
WFNS	Fédération Mondiale des Sociétés de Neurochirurgie World Federation of Neurosurgical Societies
WFNS-RTC	Centre de la Fédération Mondiale des Sociétés de Neurochirurgie à Rabat pour la Formation des Neurochirurgiens Africains World Federation of Neurosurgical Societies Rabat Training Center for African Neurosurgeons

Additive manufacturing, the future of human body reconstruction?



Sébastien VAUDREUIL



Khalil EL MABROUK

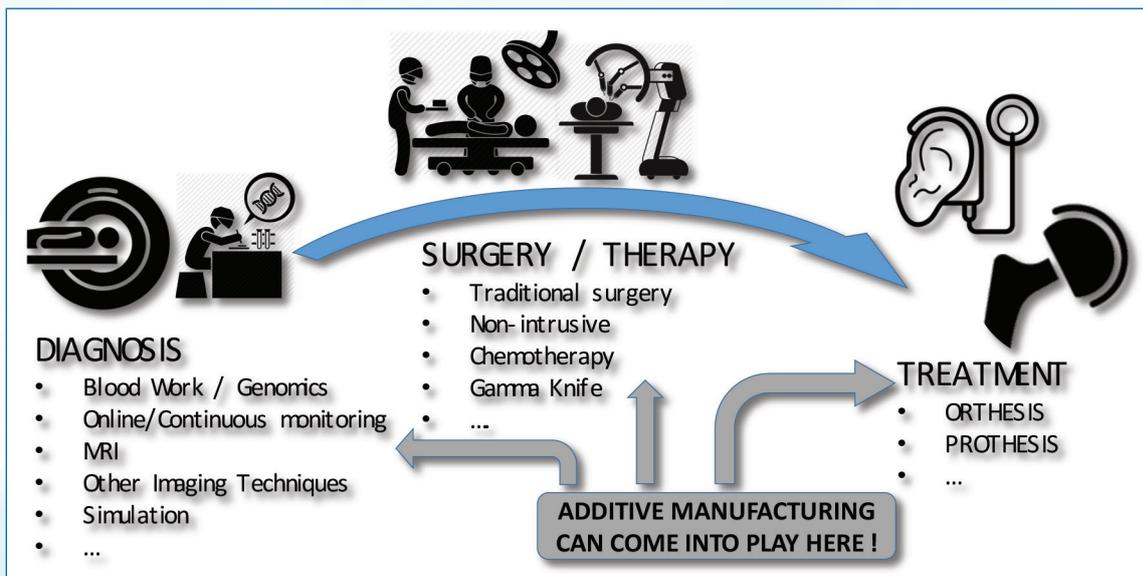


Meriem BRICHA

Euromed Research Center, Université Euromed de Fès (UEMF)

The Biomedical field is thriving with innovations and developments. Those innovations, oriented either for diagnosis, surgery or treatment, aim to facilitate the work of the medical staff while improving the patient’s medical situation and recovery. Among the axis pursued through those

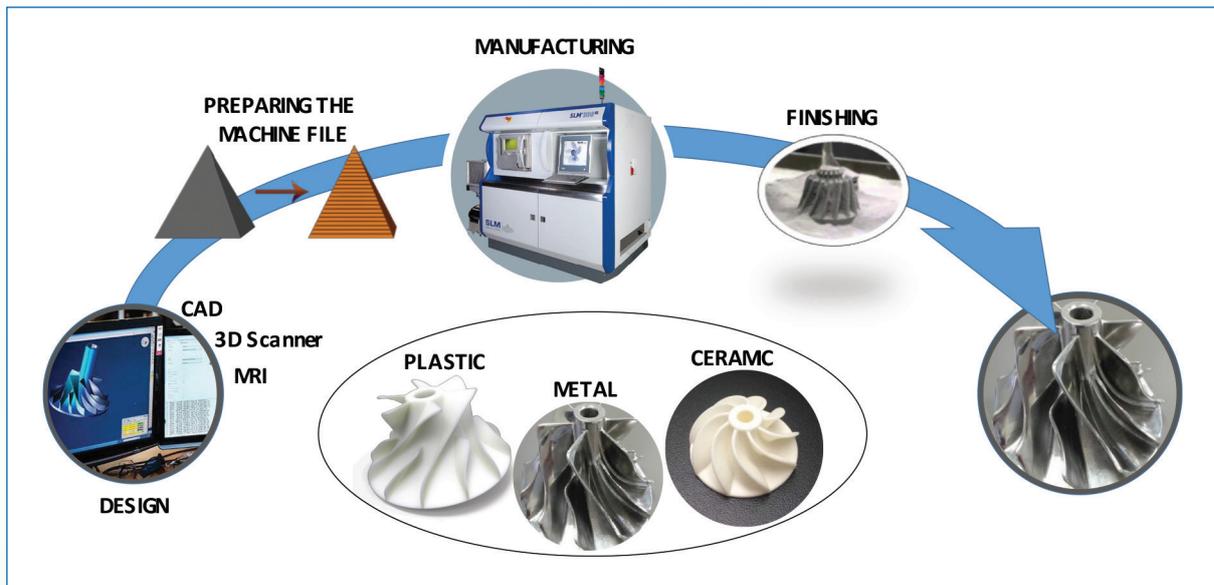
developments, the achievement of a personalized medicine is one of the key driver. By its core operating principles, Additive Manufacturing (AM) can fulfill such goal by enabling the access to improved diagnosis and surgery tools, as well as personalized treatment.



To understand the potential of AM in the biomedical field, one has to understand the driving principles of this technology. Per the *American Society for Testing Material* definition [ASTM F2792], AM is defined as the process of joining materials to make objects from 3D model data, usually layer upon layer. AM is thus a process quite the opposite to subtractive manufacturing methodologies currently employed in many activities. This innovative process is better known by the public as 3D Printing. If we can now talk of *Additive Manufacturing* instead of simply using *Rapid Prototyping*, it is because of years of development that enabled this process to achieve

a maturity sufficient to be a substitute to certain fabrication processes while offering similar or better performances.

From *Idea* to a *Final part*, the process of Additive Manufacturing can be broken down into four steps. In the design step, the object to be produced is created as a numerical file. This file can be generated using either a CAD software, a 3D scanner or derived from a MRI scan or any other technique which would give the other shell of the object. This process is completely independent and unrelated to the chosen AM process. This enables a freer approach to design and reverse engineering, avoiding at this step any specific limitations.



In the second step of the process, the numerical file is transformed into a machine-readable format. This involves:

- Positioning/rotating the part(s) on the virtual build platform, taking into account the part's geometry and dimensions against the AM system characteristics;
- Adding supports if required by either the part geometry or the AM technology used. The wide range of AM technologies now available enables the production of parts from plastic, metal, ceramics and other materials. While the choice of material will orient toward one or more AM technology to be used, once selected, the chosen AM technique will be one of the deciding factor for the need of supports to successfully achieve a production;
- Adjusting various parameters for the build and slicing processes. This includes the laser scan speed and power, as well as the layer thickness. While a thicker layer permits a shorter build time, this create a more pronounced "steps effect" which can be visually detrimental. Thinner layers reduce this effect, but will increase significantly the duration of the AM process;
- Slicing the part is the final step. This create the machine-readable file containing detailed positioning instructions on where to deposit matter at each layer, and under which conditions.

While the design phase and numerical file are independent of the AM technology to be used, and can be performed using various software and tools, the same cannot be said for the second step. In this case, both proprietary and open-source software exists, covering the various AM processes. As both *Fused Deposition Modelling* and *Stereolithography* have become readily accessible to the public, this created opportunities for open source software to be developed. For other AM processes, their complexity resulted in the development of proprietary software to perform the various steps to create a machine-readable file.

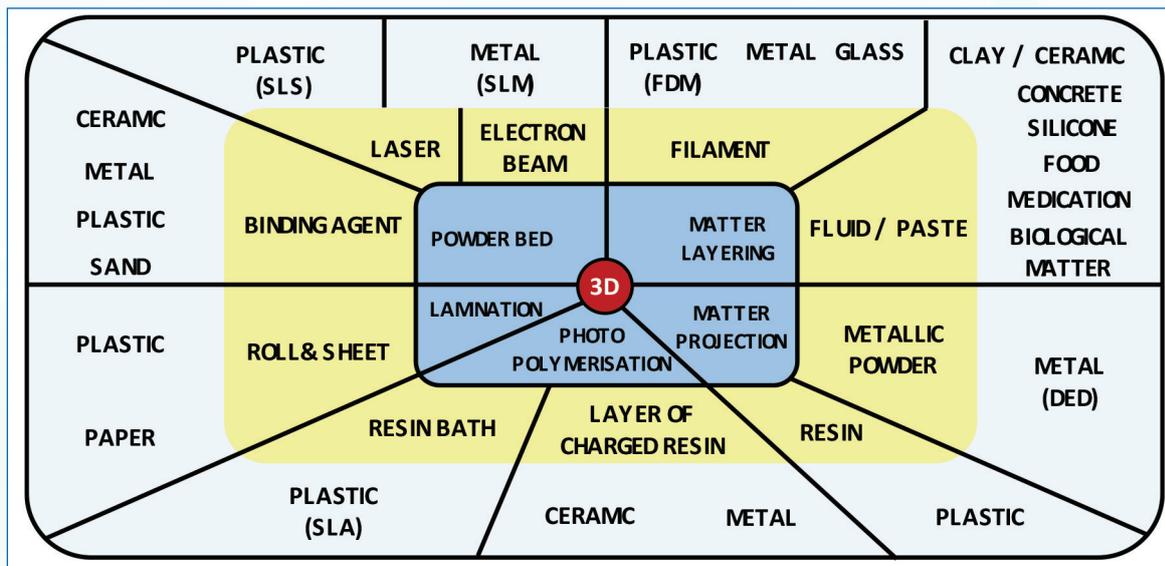
The third step is the manufacturing itself, using the machine-readable file and raw material. This raw material, taking the form of a liquid, a powder, a paste or a filament, is transformed layer by layer into a 3D object from the positioning instructions found in the file.

The fourth and last step is part finishing. Depending of the AM technique used, this step can be as simple as removing a few stringers, or complex enough to require multiple steps of grinding and polishing.

From the invention in 1986 of the *Stereolithography* (SLA) and *Selective Laser Sintering* (SLS) processes, followed in 1989 by *Fused Deposition Modelling* (FDM), a wide range of technologies have been derived from these three processes. While the first technologies were limited to the production of plastic parts, this was soon expanded through

technical improvement in various fields (as example, the availability of more powerful lasers resulted in the *Selective Laser Melting* process for metal) and innovative approaches such as the use of binding agents or powder projection. A wide range of materials is now available, covering not only plastic, metal and ceramics, but also glass, silicone, concrete and biological matter.

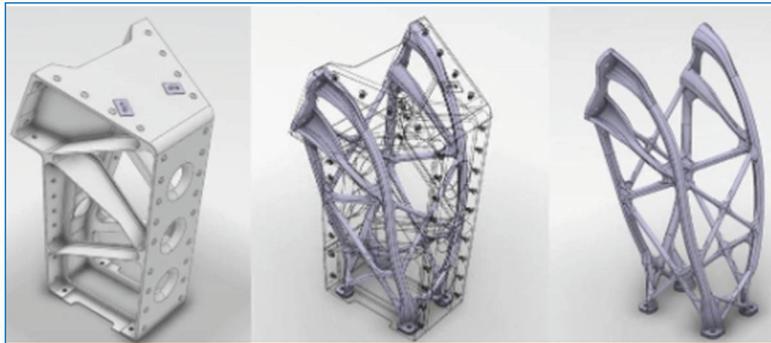
Current AM techniques could be classified by a three rings schematics corresponding to, from inner to outer ring: Matter layering technique, Matter state / matter processing and finally, nature of material processed. In the 30 years since its invention, AM is now showing an accelerating development, with new techniques and applications reaching the market faster and faster.



Additive Manufacturing's first purpose was to easily obtain prototypes that can be physically handled to evaluate for design anomalies. Technological developments in AM now results in objects that exhibits mechanical performances comparable to those produced by a subtractive process, opening up many new possibilities. While AM can be used to produce directly the desired object, it can also be used to produce rapidly the tooling required by subtractive processes, such as injection molds, for large scale production. In this case, extra features such as conformal cooling channels can be easily added for extra performances.

More than just another way of creating objects, AM possesses inherent advantages over conventional techniques that open up new possibilities. These advantages can be divided into three categories: Design, Economics and Customization.

AM, by operating on a layer-by-layer basis, remove all limitations associated with subtractive manufacturing where tooling pathways need to be planned ahead, especially for inner surfaces and channels. This gives AM a high freedom of forms that will translate to very complex geometries and a more organic look. When properly done, an *AM-designed* part exhibits a much lower weight (sometime with a 50% or more weight reduction) without compromise on performances. AM can also enable new designs and features impossible to produce by conventional techniques. To illustrate this liberty of design, the figure below shows a satellite antenna bracket produced by Thales Alenia Space. From the boxy design produced by conventional techniques, topological optimisation enabled a redistribution of the loads experienced by the part. This yielded a new organic design that not only fulfilled the same tasks while weighting less, but improved vibrational performances to higher frequencies [1].



AM can also distinguish itself on the *economics of production*. Because AM uses raw material only where it is required, this leads to lower material losses. From the 90% material losses often seen with subtractive manufacturing, a 5 to 10% loss level is easily achievable by additive manufacturing. For example, the *buy-to-fly* ratio for titanium on the Boeing® 787 can be as high as *40-to-1*. This implies that for each kilogram of structural titanium in the airplane, up to 40 kg of raw titanium has to be bought and shaped. This wasted titanium is not easily recyclable without going through complete smelting, making for an expensive recycling process. At the opposite, the unused AM powder can be sieved and then recycled back into the process for a next build.

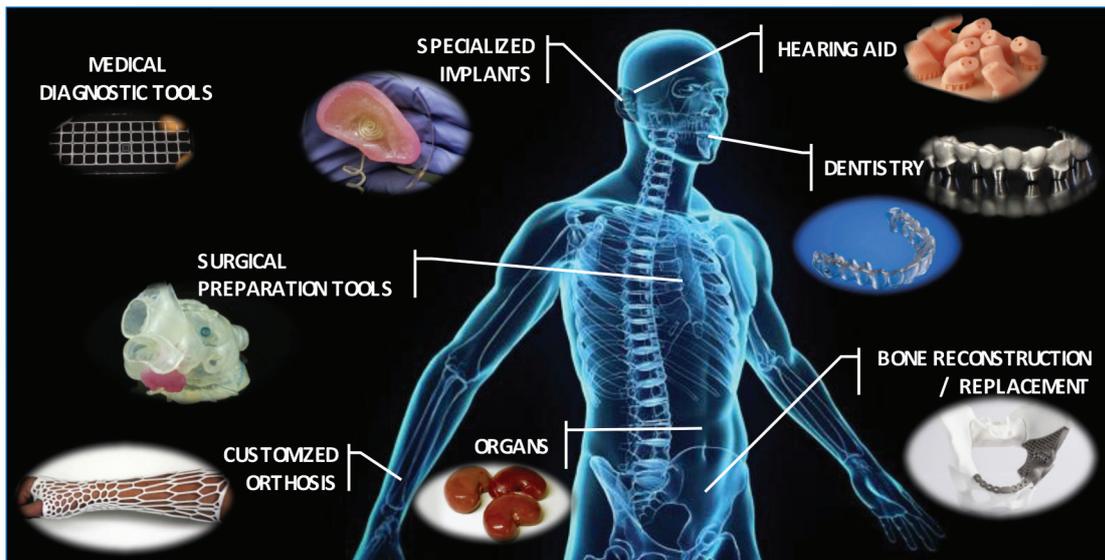
Even if raw material for AM is more expensive than for conventional processes and the process takes more time, a good business case exists when low volume parts production is required. As AM operates on a *tool less* manner, no investment such as an injection mold is required to produce a few units. The absence of initial expenses and delay in obtaining the production mold thus offset the higher cost of raw materials for AM.

Another economic advantage of AM is the *Idea-to-Product* process time. From the concept to a final product, going through various phases of design, prototype production and design iteration, the whole process time can be halved, often representing months in saved time. Many cases in the automotive sector have proven that

AM had a significant impact on their process, be it during the design of a new component or to help in the manufacturing process. Those cases show that the move toward a wider use of AM will expand further.

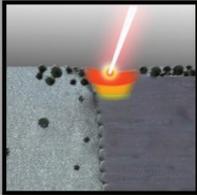
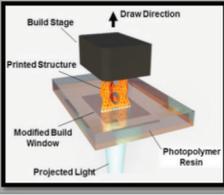
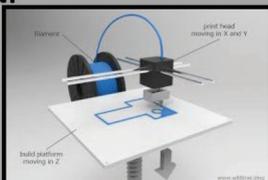
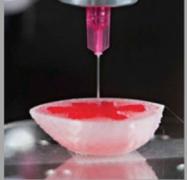
Another significant advantage of Additive Manufacturing is the ultra customization level that can be easily achieved in the design and production phases. Because AM operates on a *tool less way*, this lack of initial investment for production is an incentive to adapt a design to the situation. In the biomedical field, this is an opportunity to tailor the AM produced part to each patient.

Among all these reasons, the chief motives to use additive manufacturing in the biomedical field are its design and customization advantages over more conventional techniques. As the human body is a series of curved shapes and complex structures, AM would naturally be better suited to reproduce them. Furthermore, the easiness to tailor and produce a design suited to each individual is one way to answer the need for a personalized medical treatment. Because of this, AM can become the centerpiece to provide innovative tools for diagnosis and surgery, while at the same time producing personalized treatment such as orthosis and prosthesis. Among activities underway in biomedical additive manufacturing are the development and production of medical diagnostic tools, surgical preparation tools, customized orthosis, specialized implants, hearing aids, in dentistry as well as for bone reconstruction and replacement.



Four additive manufacturing techniques are mainly used in the biomedical field, namely the powder bed process, the stereolithography, the fused

filament fabrication and the fluid/paste deposition. These techniques, processing distinct materials, each fulfill a specific need.

<p>POWDER BED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metal implants (Bones / Teeth) 	<p>STEREOLITHOGRAPHY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hearing Aids • Teeth Retainer • Mbl / Imprint • Demonstrator • Orthesis 
<p>FUSED FILAMENT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orthesis • Demonstrator 	<p>FLUID / PASTE DEPOSITION</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organs • Specialized Implants • Diagnostic Tools • Smart Pills 

In the case of powder bed, a powerful laser beam aimed precisely will melt a fine metallic powder into a small liquid pool that solidifies as soon as the laser spot move away. This process is repeated layer by layer, with a new coating of powder deposited in-between, to create a sold metal part. A wide array of metals are available for biomedical applications, among which is found Titanium, Cobalt-Chrome alloys and Stainless steel. Metallic implants for bone reconstruction are made using this powder bed technique, also called *Selective Laser Melting (SLM)*.

Biocompatible polymers, such as PEEK, can also be used in the powder bed technique. As the laser

in this case will not melt the polymer powder, but rather sinter the particles together, the process is called *Selective Laser Sintering (SLS)*. Ceramic powders can also be used in this sintering process to create parts with complex geometries. A post-fabrication heat treatment is however required to finish densifying the ceramic.

The *Stereolithography (SLA)* process uses a photosensitive resin to create the final part. In this process, a UV laser (or any light source at 405nm wavelength) will solidify a thin layer of the liquid resin by photocrosslinking. By moving the base platform progressively, the part is built layer by layer. This technique has the advantage of having

an extremely high resolution, enabling fine details to be created. Furthermore, as SLA resins are available in many colors and with various hardness level once solidified, this gives the builder a wider choice of possibilities for the built part. SLA is mostly used for the production of the hearing aids' outer shell, where the shape is adapted to fit in the patient's ear channel. SLA is also used in dentistry to create the teeth imprint used to prepare teeth retainers, as well as for the creation of custom orthosis.

Fused Filament Fabrication (FFF), also called *Fused Deposition Modeling (FDM)*, uses a continuous plastic filament as the raw material. By passing this filament inside a short heated section, the plastic reach a molten state and can now be extruded through a small nozzle to create the object, layer by layer. By using multiple extruders, it is possible to create parts with two or more materials and/or colors. The use of a soluble polymer to create dissolvable supports is helpful for complex parts having supports difficult to reach in the post-fabrication process. Because of its simple design, ease of operation and lower costs, the FDM enjoy a widespread diffusion. In the biomedical field, FDM has found uses in orthosis production, as well as for demonstrators used in surgical preparation.

The last technique, which opens up many possibilities for biomedical applications, is derived from the initial FDM process. By replacing the filament extruder by a fluid or paste deposition system, usually a syringe where the plunger is mechanically or pneumatically actuated, it becomes possible to deposit cells-containing biological fluids, prescription drugs, silicone and much more. This opens up possibilities to *3D printing* smart pills and diagnostic tools, and in a near future, organs.

Smart pills created by *3D printing* could be used as ingestible electronic sensor to relay information about a patient health state. In this case, a combination of 3D printed geometries in a dissolvable structure enable the patient to swallow easily the sensor, where it unfold and fix itself for a time period before being eliminated naturally [2]. Another approach to Smart pills is the creation of pills tailored to each patient and manufactured to release the medication at the correct time and location through the day. In this instance, a *3D printing* will create drug-containing structures with specific geometries. These structures are

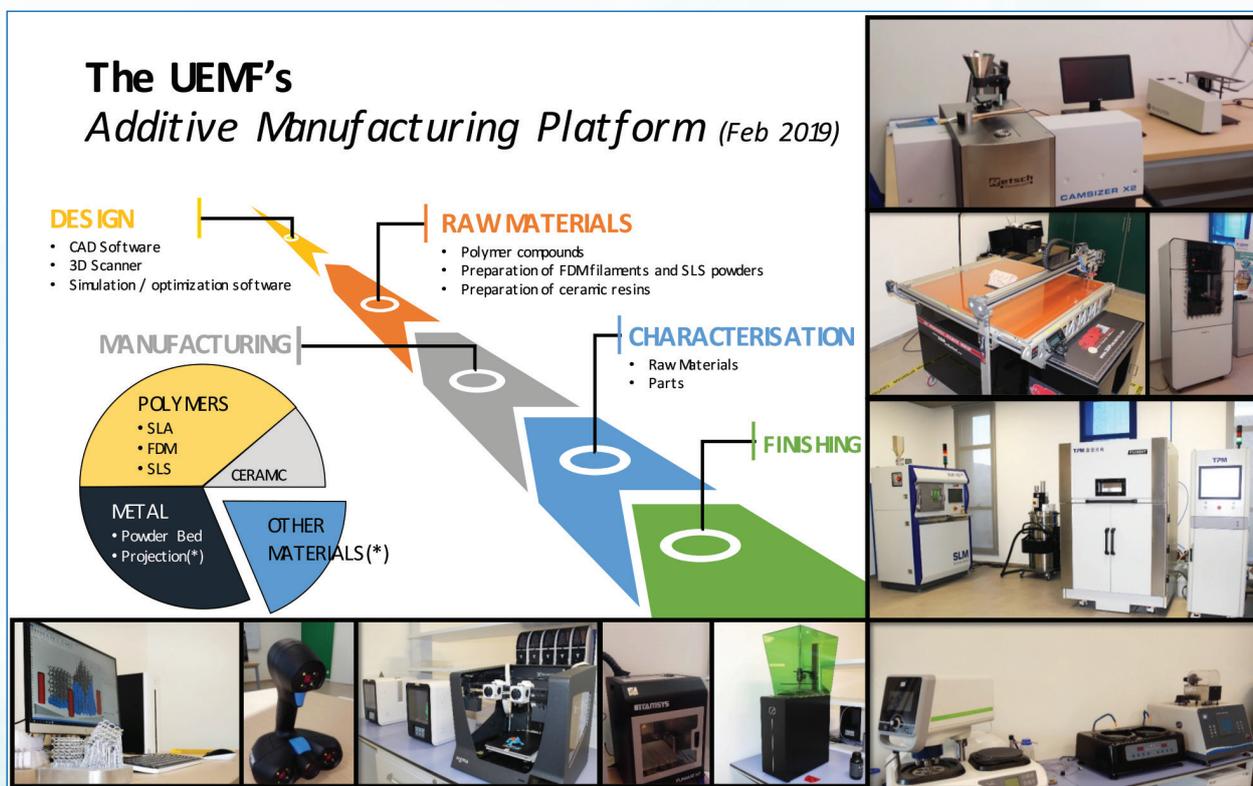
designed to be broken down in a controlled manner to release the active drug in the body [3].

Diagnostic tools can also be created by *3D printing* microfluidic chips that identify diseases through nucleic acid amplification tests (NAATs). This type of lab-on-a-chip can detect low levels of antigens from a single drop of blood. By using inkjet technology to print an array of antibodies tagged with fluorescent markers onto a glass slide, this diagnostic tool can show physicians how much of a particular antigen is present [4]. Such system has shown, in preliminary testing, to be quicker, less expensive and easier to operate than the standard ELISA method. At present, the implementation of assays for disease markers is limited to laboratories with expensive equipment and trained technicians. If made available in non-traditional venues and for developing countries, these tests could help provide rapid and effective treatment.

Achieving *3D printing* of organs will be seen as a step closer to reconstruct the human body. While not yet possible at this stage of development, promising developments in that field are getting interest from the medical community because of their potential. Among the complex organs where promising results have been published [5] are the skin, kidney, liver, heart, cornea and bones. The interest for *3D printing* these organs arise from them being frequently transplanted. It is hoped that the *3D printing* organ would avoid rejection from the host body, thus avoiding the continuous use of specific medication. To achieve such objective, the raw material used in bioprinter is "*bioinks*", a mixture prepared either from stem cells or with culture cells from the patient and biopolymer gel. The added biopolymer gel acts as a 3D molecular scaffold, where cells will attach to it, enabling the cells to spread, grow and proliferate. The gel also provide protection to the cells during the printing process. This exciting field of *3D printing* is assured to grow in the coming years, as improvements in 3D bioprinters and bioinks will enable more complex tissues. One factor that contributed to the expansion of bioprinting is the considerable reduction in pricing of *3D printing* and Bioprinters. This enabled more research groups of smaller size and with more modest budgets to join in the research activities. This, in return, spurred more creative approaches to answer the various issues of bioprinting.

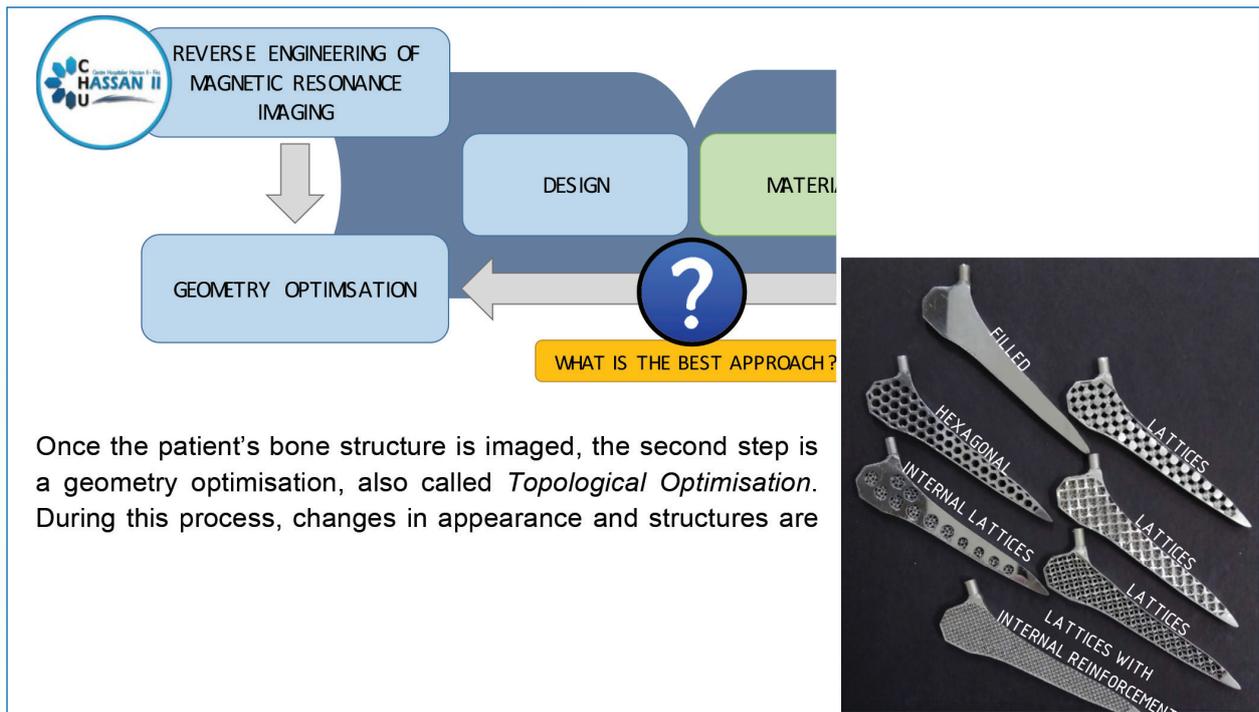
In order to respond to the technological evolutions in progress that will affect various sectors of industrial activities of Morocco, the Euromed University of Fes (UEMF) invested heavily in the additive manufacturing sector, setting up a dedicated research and teaching platform rarely found in the academic sector. This platform is well equipped in the software and equipment required to perform the various AM tasks. From design to parts finishing, various software and systems

are available to perform design, characterization of raw materials and produced parts, as well as the manufacturing of plastic, ceramic and metallic parts. Among the various components can be found CAD software, a 3D scanner, powder characterization system, plastic 3D printers (SLA, FDM of various size, SLS), ceramic 3D printer, metallic 3D printer and metallographic preparation systems. Other systems are being purchased to expand the capabilities of the UEMF AM platform.



A research project currently on going at the UEMF aims at the development of customized metallic implants. This project, in collaboration with the CHU Hassan II of Fes, address two critical aspects, namely *Design and Material*. The final objective is the production of a *custom-made* implant that will exhibit high bio-integration with the body, thus limiting the need to replace after 5 to 10 years the implant because of bio-rejection.

The *Design* component of the project will involve performing a Reverse Engineering of the bone to be replaced, using Magnetic Resonance Imaging on a patient. Using MRI, the topology of the bone and its surrounding can be isolated precisely. This will enable the creation of a computer file that represent the bone's exterior appearance and dimensions and, if required, the inside structure as well.

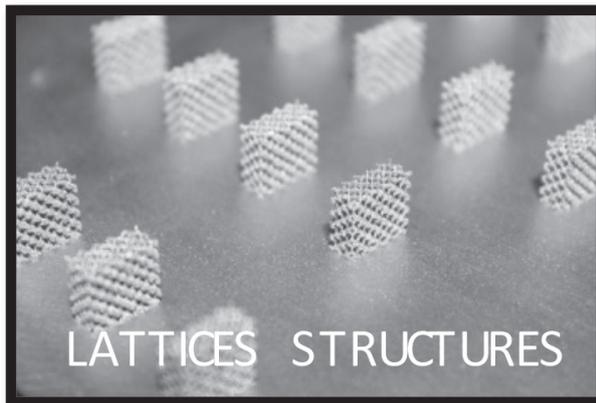


Once the patient's bone structure is imaged, the second step is a geometry optimisation, also called *Topological Optimisation*. During this process, changes in appearance and structures are performed with the objectives of reducing weight while maintaining the same mechanical characteristics. The possibility of performing Topological Optimisation is one of the strong advantages of AM over classical fabrication processes, as very complex and organic-looking structures can easily be achieved. Internal lattices are also possible, the only requirement being that a small hole must exist in the outside wall to evacuate the un-melted powder. Various lattices geometry are currently being tested to evaluate their mechanical performances against the ~50% weight reduction achieved.

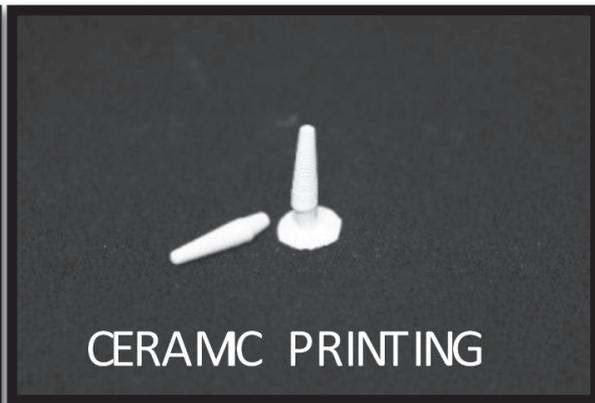
Another critical aspect of the chosen design is bio-integration. While this can be also influenced by the use of a bio-ceramic coating, it was shown that micro-textures produced during the additive manufacturing process have beneficial aspects on bio-integration [6].

The second part of the project is *Material*. This encompass both material choice as well as *Bioceramic* coating. While the first implants during the design optimisation phase are currently made of stainless steel for costs consideration, the metal used in the final implant could be Titanium or a Cobalt-Chrome alloy. Choice will be made on considerations of costs, availability and biocompatibility. The work performed on stainless steel will however be used and adapted.

The use of bioceramics is another way to improve biocompatibility of an implant in the human body. A well-formulated hydroxyapatite-based ceramic will exhibit a good integration with the natural bone structure, as the human body will be able to adequately do the dissolution / regeneration process naturally occurring within the natural bone. Two type of tests are currently underway, the first with ceramic parts entirely made of the bioceramic developed in-house, the second with a bioceramic coating on a metallic lattice. The first type of test aims to evaluate the bio-regeneration capabilities of the ceramic, while the second aims to develop the coating process yielding the best ceramic-metal adhesion, even after the required heat treatment.



LATTICES STRUCTURES

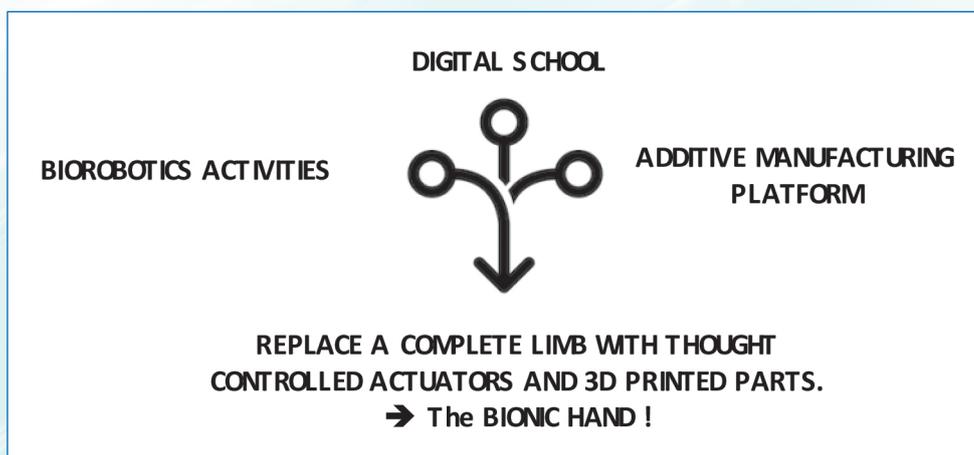


CERAMIC PRINTING

While Additive Manufacturing will contribute in a not so far future to the complete human body reconstruction, either by producing the required “parts” (complex organs, bones or teeth), or by helping the body to adapt through customized orthoses, this will not be sufficient. While a complete limb could accurately be 3D printed, this will not give the new limb all of the same functions as the natural limb, even with added actuators. To achieve this, involvement of biorobotics is required.

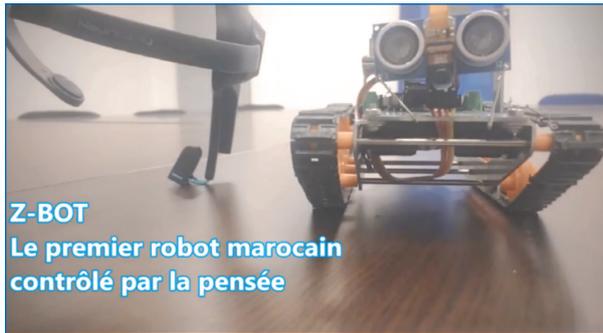
This lead us to the last field of activities initiated in the research laboratories of UEMF, where *Biorobotics* activities will be combined with the *Digital School* and the *Additive Manufacturing*

Platform. The objective is to replace a complete limb with thought-controlled actuators and 3D printed parts. The “bionic” hand is a good example of such replacement limb, as many actions are performed automatically on a subconscious level, without involvement from the higher brain functions. In the case of a replacement limb, the suitable sensors will need to be developed through Biorobotics activities, sensors that will need to accurately receive commands. From these primary inputs, the use of “artificial intelligence” will interpret them and automate many of the actions usually processed by the lower brain functions. Additive manufacturing will in this case reproduce the limb though the various techniques available.



One example of the work on thought control currently conducted by the Biorobotic researchers at UEMF is the Z-Bot [7]. Through a helmet that reads brain signals, the user can command the

robot to move in all direction without any physical input. With additional layers of processing, it will be possible to perform tasks that are more complex.



Z-BOT
Le premier robot marocain
contrôlé par la pensée

As concluding remarks, the Additive Manufacturing processes applied to the Biomedical field can be seen as a provider of tools for training and diagnostic, as well as a mean of offering PERSONNALIZED treatment to patients. Such use of AM would cover the production of medical devices such as prosthesis and orthosis, eventually reaching the possibility of creating complex organs to be grafted.

Combining AM with Big Data, Numerical Simulation, Biorobotics and Imaging/Diagnostic techniques will offer a faster, better and more personalized medical treatment to patient, from A to Z.

REFERENCES

- [1] § <https://spacenews.com/european-satellite-builders-turn-to-poly-shape-for-metal-3d-printed-parts/>
§ <https://3dprint.com/142012/thales-alenia-components/>
§ <https://www.3dsystems.com/learning-center/case-studies/tipping-point>
- [2] § Y.L. Kong, X. Zou, C.A. McCandler, A.R. Kirtane, S. Ning, J. Zhou, A. Abid, M. Jafari, J. Rogner, D. Minahan, J.E. Collins, S. McDonnell, C. Cleveland, T. Bensele, S. Tamang, G. Arrick, A. Gimbel, T. Hua, U. Ghosh, V. Soares, N. Wang, A. Wahane, A. Hayward, S. Zhang, B.R. Smith, R. Langer and G. Traverso, "3D-Printed Gastric Resident Electronics" *Adv. Mater. Technol.* 2019, 4, 1800490.
- [3] § <https://www.smithsonianmag.com/innovation/future-3d-printed-pills-180956292/>
§ <https://www.aprecia.com/technology/zipdose>
§ <https://multiplylabs.com/>
- [4] § D.Y. Joh, A.M. Hucknall, Q. Wei, K.A. Mason, M.L. Lund, C.M. Fontes, R.T. Hill, Rebecca Blair, Z. Zimmers, R.K. Achar, D. Tseng, R. Gordan, M. Freemark, A. Ozcan and A. Chilkoti, "Inkjet-printed point-of-care immunoassay on a nanoscale polymer brush enables subpicomolar detection of analytes in blood" *PNAS*, August 22, 2017 114 (34) E7054-E7062
- § K. Kadimisetty, J. Song, A.M. Doto, Y. Hwang, J. Peng, M.G. Mauk, F.D. Bushman, R. Gross, J. Jarvis, C. Liu, "Fully 3D printed integrated reactor array for point-of-care molecular diagnostics" *Biosensors and Bioelectronics* 109 (2018) 156–163
- § J.U. Lind, T.A. Busbee, A.D. Valentine, F.S. Pasqualini, H. Yuan, M. Yadid, S.-J. Park, A. Kotikian, A.P. Nesmith, P.H. Campbell, J.J. Vlassak, J.A. Lewis, K.K. Parker, "Instrumented cardiac microphysiological devices via multimaterial three-dimensional printing" *Nature Materials* Vol. 16, (2017) p. 303–308
- [5] § <https://all3dp.com/2/5-most-promising-3d-printed-organs-for-transplant/>
§ K.A. Homan, D.B. Kolesky, M.A. Skylar-Scott, J. Herrmann, H. Obuobi, A. Moisan, J.A. Lewis, "Bioprinting of 3D Convulated Renal Proximal Tubules on Perfusable Chips" *Scientific Reports*, vol. 6, Article number: 34845 (2016)
§ A. Isaacson, S. Swioklo, C.J. Connon, "3D bioprinting of a corneal stroma equivalent" *Experimental Eye Research* 173 (2018) 188–193
§ N. Hakimi, R. Cheng, L. Leng, M. Sotoudehfar, P. Ba, N. Bakhtyar, S. Amini-Nik, M. G. Jeschke and A. Guenther, "Handheld Skin Printer: In-Situ Formation of Planar Biomaterials and Tissues" *Lab Chip*, (2018) 18, 1440-1451.
- [6] § D.S. Ruppert, O.L.A. Harrysson, D.J. Marcellin-Little, S. Abumoussa, L.E. Dahners, P.S. Weinhold, "Osseointegration of Coarse and Fine Textured Implants Manufactured by Electron Beam Melting and Direct Metal Laser Sintering", *3D Printing and Additive Manufacturing*, Volume 4, Number 2, (2017) 91-97.
§ A.C. Ionescu, E. Brambilla, F. Azzola, M. Ottobelli, G. Pellegrini, L.A. Francetti, "Laser microtextured titanium implant surfaces reduce in vitro and in situ oral biofilm formation", *PLoS ONE*, September 7, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202262>
- [7] § <https://www.youtube.com/watch?v=Awng4OP6aFY>

Résumés des conférences

Study of Human Diseases at the Intersections of Engineering, Sciences and Medicine

Subra SURESH

President and Distinguished University Professor
Nanyang Technological University, Singapore



We discuss in this presentation how the onset and progression of human diseases are influenced by changes in the physical, mechanical and rheological properties of biological cells, and vice versa. We also address how the surface to volume

ratios and shapes of cells are influenced by the dimensions of small constrictions for passage of cells in the human body, and how human diseases, in turn, influence surface to volume ratios and shapes of cell. New platforms are described for isolating rare circulating tumor cells, vesicles and exosomes from whole blood for disease diagnostics, therapeutics, and drug efficacy assays from advances in engineering, materials science, physics and chemistry.

Some potential clinical applications by recourse to our recent research results at the intersections of engineering, sciences, and medicine are guided through specific examples from experiments and computation in the context of infectious diseases, hereditary blood disorders, and human cancers.

The long arm of biomedical engineering in people's health

Carlos Martínez ALONSO

Académie Hassan II des Sciences et Techniques



A common recent idea in medicine is that rather than the disease, the patient is the target of treatment. In accordance with this concept, in recent years a new initiative for disease treatment has come to dominate medicine. "Precision medicine"

is an approach that takes into account the variability of genes, environment, and the individual's life style. This approach takes advantage of the development of techniques such as deep genome sequencing and the pathways used by tumor cells to grow and form metastases, treatments based on the immune system's ability to recognize and eliminate tumor cells, and the pathways activated by tumor cells to prevent their elimination.

Over the last 10 years, it has become apparent that we have an additional organ in our body that is not human in nature, but rather bacterial—our microbiome. It comprises trillions of bacteria and contains millions of bacterial genes. This "organ" interacts with us constantly, sensing and responding to stimuli in our body, including diet, metabolites, the immune system, and cancer. The microbiome responds to these stimuli by inducing hundreds of metabolic and immune changes that we are just beginning to understand in health and disease.

These new developments applies biomedical engineering principles to complex biological systems that will presented and discussed during the talk.

Towards Symbiotic Robots: the case of the prevention of re-hospitalizations for Heart Failure

Philippe CINQUIN

TIMC (Translational Innovation in Medicine and Complexity), Univ. Grenoble Alpes / CNRS / Grenoble INP / VetagroSup / CHU Grenoble Alpes (Grenoble - France)



Most classical implanted medical devices are designed to perfectly separate their inside from their outside. In most cases, they exchange with the host only electricity (pacemakers or Deep Brain Stimulators, for instance). We designed an Implantable glucose BioFuel Cell (IBFC), capable to use the glucose and the dioxygen naturally present in physiological fluids and to produce sufficient power for pacemakers or even more greedy devices. This IBFC needs a living host organism to work, and in turn it provides useful service to this organism, since it contributes to compensate for a failing function. It can therefore be considered as a symbiotic device.

This IBFC is the first of a new generation of symbiotic devices, capable to perform useful tasks by exchanging molecules with the host. We will describe preliminary results on a microbiota modulator and on a microbiota sampler. The microbiota modulator is anchored in the stomach and implanted in the duodenum. It works by interacting with the intestinal liquid, turning nutriments into potentially useful metabolites. The microbiota sampler is a swallowable robot, which presents the particularity to use no electronics. Its control is obtained by the way its components chemically interact with the intestinal liquid, so that it opens at a desired location of the intestine, then swells to capture a sample of intestinal liquid, then locks to travel along the intestines and be scavenged for analysis of the microorganisms and of the metabolites of the place of the intestine where the sample was obtained. The important role of the microbiota in heart pathologies opens interesting diagnostic and therapeutic possibilities for these two devices. The experience acquired in anchoring devices in the stomach also suggested that a multimodal miniaturized stethoscope could be implanted in the stomach, very close to the heart. We showed on animal experiments that excellent electric and accelerometric signals characterizing heart activity could be acquired with such a device. We plan to use this device in order to detect the very early signs of Heart Failure decompensation, with the objective of adapting sufficiently early the treatment of the patient, to avoid re-hospitalizations.

The digestive track appears as a new frontier for the implantation of medical devices capable to play a role in heart diseases management.

Collaboration entre cliniciens et ingénieurs : quels enjeux en cardiologie?

Anas SLAOUI

Hôpital Abulcasis, Rabat, Maroc



Les maladies cardio-vasculaires comptent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité surtout après 65 ans et coutent énormément à la société .Pendant de nombreuses décennies le développement de la médecine a reposé

essentiellement sur l'ingéniosité des médecins, mais très vite les limites ont été atteintes et c'est la technologie et l'ingénierie qui a pris le dessus que ce soit pour créer de nouvelles techniques ou pour améliorer celles déjà existantes. Cela est particulièrement vrai pour la chirurgie cardiaque spécialité très jeune, une soixantaine d'années seulement, et qui n'a pu démarrer que grâce à des chirurgiens audacieux et des ingénieurs doués.

Malgré les progrès très importants réalisés, la cardiologie va bénéficier, durant les années qui viennent, de toutes les évolutions technologiques offertes par l'ingénierie dans les différents domaines que sont :

La prévention des maladies; le diagnostic; le traitement médical invasif ou non invasif; le traitement chirurgical; le suivi et de la réadaptation des patients; la formation des médecins avec une place importante accordée à la simulation et à la formation continue; la formation et l'éducation des patients.

Au niveau de la prévention : de nombreuses applications permettent d'ores et déjà de mieux monitorer l'état de notre santé : monitoring de la glycémie, surveillance continue et à distance de l'activité cardiaque mais beaucoup reste à faire.

De nombreux progrès dans le domaine du diagnostic sont réalisés .L'échographie cardiaque (3D & 4D) l'IRM et le cathétérisme cardiaque, salles hybrides permettent aujourd'hui un diagnostic précis dans quasiment tous les cas; mais l'intelligence artificielle au service de l'imagerie s'avère parfois plus efficace que l'œil avisé du praticien et offre un vaste champ de recherche.

Le traitement bénéficie aussi de l'amélioration et le développement de machines de plus en plus

puissantes et connectées (réalité augmentée robotique etc.). L'avènement de médicaments intelligents pourrait également révolutionner notre manière de consommer ces produits.

De même tout le matériel implanté bénéficiera de l'évolution des biomatériaux, des nanotechnologies, de la miniaturisation des circuits électroniques et de l'impression 3D. On aura constamment besoin de Stents améliorés moins sujet aux thromboses (nouveaux stents actifs ou biodégradables ...) de valves plus performantes surtout les bioprothèses afin d'en élargir les indications (Endovalves). Enfin les cœurs artificiels bien que très coûteux ne sont validés que pour une durée très courte (1 à 3 ans en moyenne) et ont de ce fait une utilisation encore très limitée.

Le suivi et la réadaptation fonctionnelle des patients vont de plus en plus faire appel à des applications connectées permettant un meilleur contrôle des maladies, la prévention des complications et une meilleure éducation des malades.

Enfin il est important de comprendre que le développement de la recherche dans ce domaine nécessite la constitution d'équipes pluridisciplinaires qui doivent apprendre à travailler ensemble et cela doit commencer déjà au cours de la formation, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Les enjeux en cardiologie sont donc très importants et multiples. Il ne faut pas, compte tenu des maigres budgets, se lancer dans des recherches extrêmement coûteuses, qui engrangent des centaines de millions de dollars et qui sont l'apanage de grandes multinationales. Néanmoins les solutions informatiques pouvant améliorer la performance des machines, les applications qui permettant un meilleur suivi et prise en charge des patients sont autant de niches à exploiter en priorité. Cela n'empêche pas, non plus, de se lancer dans des projets plus ambitieux, adaptés aux besoins de notre pays, pour peu que l'on puisse valider scientifiquement toute innovation. Cette validation devant s'effectuer dans un centre d'investigation clinique, paramètre dont il faut tenir compte lors de toute élaboration de projet de recherche notamment en lui allouant un budget spécifique.

Patient specific modeling, numerical simulation and advances in orthopaedic surgery

Modélisation personnalisée, simulation numérique et progrès en chirurgie orthopédique

Wafa SKALLI

Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak, Arts et Métiers ParisTech, Paris
Corresponding member of the Hassan II Academy of Sciences and Technologies, Rabat



Abstract :

Musculoskeletal disorders represent the second cause of disability in the world¹. They may result from sports or road accidents, or from degeneration due to specific diseases, work conditions or aging. Prevention and treatment requires better understanding of the biomechanical behavior of the musculoskeletal system. Indeed this system withstands loads while reconciling postural stability and motion, thanks to muscles. Activation of the muscles involved in this process is controlled by the nervous system based on signal of various sensors (skin, vestibular system, tendons,...). Dysfunction of a component related to skeleton, muscles or control may induce a biomechanical cascade, in a vicious circle which is not yet fully understood.

This is why translation of innovative technologies (in biomaterials, tissue engineering or 3D printing) into innovative orthopaedic implants requires a systemic approach and design specifications taking into account patient specificity. In this global context, subject-specific biomechanical models are essential for better understanding the mechanisms that govern the behavior in normal, altered or restored configurations. Scientific challenges concern not only numerical methods for modelling a complex highly non linear system, but also (and mostly) integration in these models of relevant subject specific input data, i.e. geometry, material properties of biological tissues and internal loads. The validation of such models requires using clinical data within a clear ethical

frame. Numerical cost is also an issue for using models in routine clinical environment. This talk will focus on some recent advances on subject specific modelling and numerical simulation, and their clinical implications.

The need for accurate geometric models yielded innovative methods for 3D reconstruction of bone structures from a single pair of X-Rays. Multidisciplinary collaboration resulted in the EOS® low dose biplanar X-Rays system², which is now used routinely in more than 250 hospitals. This system is the only which allows quantitative 3D analysis of the skeleton from head to feet, in standing load-bearing position, for diagnosis and patient follow up. Building progressively large-scale databases provides new knowledge and induces new paradigms. Research is in progress using data mining and artificial intelligence techniques for computer aided diagnosis and therapeutic strategy.

3D reconstructions also yield a basis for patient-specific biomechanical models progressing towards improved implant design and computer assisted planning of the treatment. First in vivo validated models open wide perspectives. Data fusion with other imaging modalities provide complementary means of exploration and modelling.

In conclusion, patient specific modeling and numerical simulation progressively induce improvement of basic knowledge in clinical biomechanics. It constitutes a vector for innovation, providing it relies on efficient dialogue between researchers from various backgrounds (clinicians, engineers, mathematicians, physicists, ...) and with industry. The close collaboration between these stakeholders is the key for translation towards improved prevention, treatment and care management.

1- Global burden of disease, The Lancet 2016 www.thelancet.com/themed/global-burden-of-disease

2- Dubousset J, Charpak G, Skalli W et al, a new 3D and 3D Imaging approach to musculoskeletal physiology and pathology with low dose radiation and standing position: the EOS system; Bull Acad Natl Med. 2005 189(2):287-97.

Résumé :

Les troubles musculo-squelettiques représentent la deuxième cause de handicap dans le monde¹. Ils peuvent survenir lors d'accidents de la route ou du sport, ou résulter de processus dégénératifs liés à des pathologies spécifiques, aux conditions de travail ou au vieillissement. Améliorer la prévention et le traitement requiert une meilleure compréhension du comportement biomécanique du système musculo-squelettique. Ce système supporte des efforts tout en conciliant stabilité posturale et mobilité grâce aux muscles, dont l'activation est contrôlée par le système nerveux en fonction de signaux issus de nombreux capteurs (peau, système vestibulaire, tendons, ...). L'altération d'un composant - osseux, articulaire, musculaire, ou relatif au contrôle - peut induire une cascade biomécanique dans un cercle vicieux encore peu élucidé.

C'est pourquoi le transfert de technologies innovantes en biomatériaux, en ingénierie tissulaire ou en fabrication additive vers des implants réellement innovants nécessite une approche systémique tenant compte des spécificités de chaque patient. Dans ce contexte global, des modèles biomécaniques personnalisés sont essentiels pour mieux comprendre les mécanismes qui régissent le comportement normal, lésé ou restauré. Les défis scientifiques concernent les méthodes numériques pour modéliser un système complexe fortement non linéaire, mais aussi l'intégration dans ces modèles de données personnalisée relatives à la géométrie, aux lois de comportement des tissus biologiques et aux efforts internes. La validation de tels modèles nécessite l'acquisition de données cliniques dans un cadre éthique clair. Le coût numérique est aussi une contrainte lorsqu'il s'agit d'utiliser ces modèles en routine clinique. Cette présentation évoquera quelques avancées récentes en modélisation personnalisée et simulation numérique, et leur impact sur la clinique.

Le besoin de modèles géométriques précis a conduit au développement de méthodes innovantes de reconstruction 3D de composants du squelette à partir d'une simple paire de radiographies. Une collaboration multidisciplinaire a abouti à la conception du système EOS® de radiographies biplanaires à basse dose d'irradiation²,

maintenant utilisé en clinique dans plus de 250 hôpitaux. Ce système permet, pour la première fois, l'analyse quantitative 3D du squelette en position fonctionnelle debout, pour le diagnostic et le suivi du patient. La construction progressive de bases de données à large échelle apporte de nouvelles connaissances et induit de nouveaux paradigmes. Les recherches s'appuyant sur l'analyse des données et sur les méthodes d'intelligence artificielle visent à développer des outils d'aide au diagnostic et à la stratégie thérapeutique.

Les reconstructions 3D constituent également une base pour les modèles biomécaniques personnalisés, permettant d'évoluer vers l'amélioration de la conception des implants et la planification d'un traitement orthopédique ou chirurgical. Les premiers modèles validés in vivo ouvrent de larges perspectives. La fusion de données avec celles provenant d'autres modalités d'imagerie apporte des moyens complémentaires d'exploration et de modélisation.

En conclusion, la modélisation personnalisée et la simulation numérique apportent des connaissances de base en biomécanique et constituent un vecteur pour l'innovation. Les avancées résultent d'un dialogue efficace entre chercheurs de différentes spécialités (ingénieurs, cliniciens, mathématiciens, physiciens, et industriels). La collaboration étroite entre ces acteurs est une clef pour un transfert améliorant la prévention, le traitement et la gestion des soins.

Pour une meilleure compréhension des anomalies musculo-squelettiques chez le patient paralysé cérébral: apport du binôme clinicien-ingénieur

Ismat GHANEM

Professeur de Chirurgie Orthopédique Pédiatrique,
Hôpital Hôtel-Dieu de France
Université Saint Joseph, Beyrouth, Liban



La biomécanique se définit comme l'exploration des propriétés mécaniques des organismes vivants ainsi que l'analyse des principes d'ingénierie faisant fonctionner les systèmes biologiques.

La chirurgie orthopédique est une branche de la médecine consacrée à l'étude de l'appareil musculo-squelettique ou appareil du mouvement. Le mouvement de l'être humain dépend de la capacité de son cerveau à commander ses muscles pour que ces derniers puissent mouvoir les articulations et accomplir les activités quotidiennes de marche, de gesticulation, de préhension, etc. La force musculaire et la mobilité articulaire sont gérées par des mécanismes et des principes biomécaniques, proches de ceux retrouvés dans la Mécanique pure. Des mots tels que force, moment, Torsion, élasticité, cisaillement, rigidité, translation, rotation, puissance, module d'Young, cinétique, cinématique, et plusieurs autres retrouvent toute leur application dans le domaine de l'orthopédie normale et pathologique.

La paralysie cérébrale est une atteinte périnatale du cerveau humain en rapport avec un accouchement prématuré, une hypoxie néonatale ou une souffrance néonatale cérébrale d'origine inconnue. Elle entraîne une perturbation de la commande cérébrale des muscles, et par conséquent une anomalie du mouvement et du déplacement. L'atteinte caractéristique de cette maladie est une atteinte motrice, souvent complexe et sa compréhension n'est pas toujours aisée.

Une meilleure compréhension du fonctionnement musculaire et des déformations articulaires chez l'enfant atteint de paralysie cérébrale s'impose. L'apport de l'ingénierie biomécanique est d'un grand secours. L'analyse quantifiée optoélectronique du mouvement, les modélisations, les reconstructions tridimensionnelles des os et des muscles, et l'intégration de toutes ces données dans un modèle tridimensionnel cinématique spécifique

1- Global burden of disease, The Lancet 2016 www.thelancet.com/themed/global-burden-of-disease

2- Dubousset J, Charpak G, Skalli W et al, a new 3D and 3D Imaging approach to musculoskeletal physiology and pathology with low dose radiation and standing position: the EOS system; Bull Acad Natl Med. 2005 189(2):287-97

au patient permet à l'orthopédiste de mieux comprendre les anomalies pour mieux les traiter.

La présente communication va aborder ces aspects de la collaboration entre clinicien et ingénieur ainsi que les avancées dans le domaine biomécanique de l'enfant paralysé cérébral et ses applications pratiques.

Implants orthopédiques constitués de bio-polymère et de bio-verre

Abderrahim MAAZOUZ

Académie Hassan II des Sciences
et Techniques, Maroc

Institut National des Sciences Appliquées,
Lyon, France



Historiquement, l'utilisation empirique et aléatoire de matériaux divers (bois, ivoire) dans des conditions chirurgicales rudimentaires garde un aspect anecdotique. Mais c'est l'ostéosynthèse métallique (clous, vis, plaques utilisés en traumatologie) et les progrès de

l'asepsie et de l'anesthésie, qui ont permis de faire passer la chirurgie orthopédique «de l'amputation à la réparation». L'étape suivante a fait appel à des matériaux beaucoup plus diversifiés (alliages métalliques, polymères, céramiques), pour arriver aux prothèses articulaires, et aux produits de comblement osseux. Au stade de la «réparation», a ainsi succédé celui du «remplacement». Ce remplacement, osseux ou articulaire, a, outre l'approche biomécanique, donné une grande importance aux phénomènes biologiques (biocompatibilité, biodégradation, ostéosynthèse).

La recherche sur les biomatériaux doit donc à l'évidence réunir un puzzle de compétences dont la chirurgie orthopédique, la biologie osseuse ou l'analyse physico-chimique ne sont que quelques exemples. Une telle synergie de compétences semble en effet indispensable compte tenu des enjeux scientifiques, mais également médicaux et économiques.

L'industrie orthopédique ainsi que celle des implants du rachis représente au niveau mondial un marché de 20 milliards d'Euros. Ce marché est dominé à 50% par les entreprises américaines. La part de marché européenne s'élève à environ 25%. Le taux moyen de croissance du marché mondial est de 8%, les produits de régénération osseuse représentent un taux de croissance annuel

supérieur à 15%. A lui seul, le marché européen de l'orthopédie représente 215 millions d'Euros. Les implants porteurs tels que les prothèses de hanche et du genou représentent un segment important du marché européen. En raison du vieillissement de la population, la demande en implants connaîtra très probablement une forte croissance. La première génération d'implants métalliques, les allogreffes ainsi que les autogreffes n'étant actuellement pas entièrement satisfaisantes, le développement d'implants à base de biocomposites représente donc un enjeu majeur et un fort potentiel de relance de l'industrie des biomatériaux.

Jusqu'à présent, les implants en métal ont été utilisés comme standard malgré ces risques inhérents. Les désavantages des implants métalliques sont multiples : risque relativement haut d'infection et/ou d'inflammation ; atrophie osseuse due au stress-shielding, particulièrement dans les longues structures osseuses. Chez les patients en période de croissance, ces appareils de fixation, permanents et rigides ont provoqué des problèmes de croissance et migration du dispositif due à l'apposition d'os sur le dispositif. Souvent ces implants doivent être ôtés causant une nouvelle intervention chirurgicale avec ses nouveaux risques. Par ailleurs, la radio-opacité des implants métalliques peut interférer avec une évaluation radiologique adéquate.

Ainsi, l'utilisation de matériaux biorésorbables s'est très largement répandue en chirurgie pour pallier les difficultés liées à l'utilisation d'implants métalliques. En termes de matériaux résorbables, on peut distinguer les ciments résorbables. Cependant, l'utilisation des céramiques phosphocalciques de la génération actuelle se limite à des indications de comblements en sites non contraints mécaniquement, c'est-à-dire des pertes de substances neutralisées par une ostéosynthèse stable, des pertes de substances qui respectent la continuité osseuse, car elles possèdent de faibles propriétés mécaniques. Les matériaux bioactifs imitant le tissu osseux suscitent des réponses biologiques spécifiques à l'interface entre l'implant et l'os pouvant garantir une fixation stable entre tissus et matériaux.

Nos travaux de recherche visent à développer un nouveau concept d'implants hybrides résorbables constitués d'une matrice polymère et de charges céramiques bioactives. Ces implants présenteront à la fois un gradient de performances mécaniques, de vitesse de résorption mais également des propriétés ostéoconduites et ostéoinductives. Ces nouveaux implants répondront à la demande actuelle croissante d'implants non métalliques à forte tenue mécanique

dans le domaine de la reconstruction osseuse. Des exemples multiples comme l'orthopédie, la reconstruction (maxillo-faciale), rachis...

L'objectif est le développement de nouveaux composites avec de multiples fonctionnalités, ces développements se situent à l'interface avec le domaine du vivant. L'aspect innovant de notre projet correspond bien à une approche biomimétique. Il s'agit de la mise en forme de ces composites en imitant la texture de l'os afin d'obtenir une meilleure bio-minéralisation et ostéointégration de l'implant.

La présentation sera consacrée au développement et la caractérisation d'un biomatériau d'ostéosynthèse bioactif, biorésorbable et présentant une tenue mécanique la plus élevée possible. Il a pour vocation de favoriser la repousse osseuse tout en remplaçant temporairement les fonctions mécaniques de l'os. Le matériau, élaboré à base d'un polyacide lactique et de verre bioactif, doit pouvoir être transformé par une technologie innovante telle que l'injection moulage de manière à obtenir des formes complexes de petites tailles telles que des vis, des ancrs ou des plaques d'ostéosynthèse. Le bioverre permet au matériau de se lier facilement à l'os tandis que le polyacide lactique apporte des propriétés mécaniques essentielles pour des applications impliquant des contraintes et l'aptitude à la mise en oeuvre. Des biocomposites à base du bioverre existent déjà mais leurs applications sont limitées du fait d'interactions bioverre/polymère partiellement incomprises qui provoquent une stabilité thermique très faible lors de la mise en forme.

Un contrôle systématique de la dégradation thermique des matériaux a permis de définir la matrice polymère, le procédé d'élaboration composite et la granulométrie du bioverre optimal pour l'obtention d'un composite stable. Par la suite, le suivi in vitro de composites élaborés à partir de nouveaux bioverres élaborés à l'INSA de Lyon a permis de mieux comprendre l'influence de la composition des bioverres ainsi que les interactions polymère/bioverre. Ces essais ont permis d'identifier une nouvelle formulation permettant d'allier bioactivité (formation d'hydroxyapatite au bout de 15 jours dans du SBF) et dégradation in vitro minimisée. Cette formulation a présenté des propriétés thermiques et rhéologiques similaires à celle du polymère permettant une mise en forme de petites pièces par injection moulage bien plus aisée qu'avec le composite de référence. En outre, au bout de 4 mois d'immersion in vitro dans du PBS, les propriétés mécaniques en traction de ce matériau s'approchent de celles du polymère et sont largement supérieures à celles du composite dit de référence.

Ingénierie et techniques d'irradiation dans le traitement des cancers

Abdellatif BENIDDER

Université Hassan II de Casablanca, Maroc



Le cancer représente un réel problème de santé publique au Maroc, selon le registre des cancers du grand Casablanca, on estime le nombre totale des cas nouvellement diagnostiqués à 40 000 cas.

La radiothérapie est une arme thérapeutique majeure dans la prise en charge des cancers. Elle contribue à la guérison de 50% des cancers et c'est grâce à la radiothérapie que les traitements conservateurs sont actuellement utilisés à grande échelle.

Les techniques d'irradiation se sont développées d'une façon remarquable ces dernières décennies grâce à l'impacte de l'ingénierie médicale et technique.

Très tôt après leur découverte, en 1895, les rayons X sont utilisés dans le traitement des cancers. Au début du XX^{ème} siècle, la barrière cutanée et les faibles énergies limitent l'efficacité des rayons. D'importants progrès technologiques, techniques, informatiques, biologiques et de radioprotection ont été réalisés au courant de la 2^{ème} moitié du XX siècle et le début de ce millenium courant de la 2^{ème} moitié du XX siècle et le début de ce millenium. Grâce à ces progrès on est passé d'une technique d'irradiation conventionnelle en deux dimensions (2D) à une radiothérapie assistée par ordinateur permettant la réalisation d'une technique conformationnelle en trois dimensions (3D).

Le développement de l'ingénierie médicale observé ces dernières décennies, a permis d'améliorer d'avantage les techniques d'irradiation. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité a permis d'épargner les organes à risque au pourtour de la tumeur. Durant les années 1980, une nouvelle technique a vu le jour, appelé volontiers, radiochirurgie, ce ci grâce au Gammaknife, appareil de traitement permettant de délivrer une dose unique avec une très grande précision.

Le «Gammaknife» avec le cadre invasif de Leksell a été dans les années 1980 le premier exemple toujours d'actualité de cette technique. La source d'irradiation est représentée par une centaine de mini-faisceaux de cobalt 60. C'est une technique à dose unique (12 à 25 Gy) volontiers appelée «radiochirurgie». Cette technique a été adaptée pour les accélérateurs linéaires soit en dose unique, soit en dose fractionnée en utilisant des cadres repositionnables. L'évolution actuelle se fait vers la radiothérapie stéréotaxique de même tout récemment et grâce à la robotisation, la radiothérapie stéréotaxique permet une irradiation à forte dose en 3 à 5 fractions au lieu d'une trentaine par les techniques conformationnelle.

Les avancés technologique liées au développement de l'ingénierie ont contribué au progrès thérapeutique de la radiothérapie.

Apport des biotechnologies et de la génomique pour une meilleure appréhension des cancers

Sellama NADIFI

Académie Hassan II des Sciences et Techniques, Université Hassan II de Casablanca, Maroc



Biotechnology has always been the focal point of various scientific fields including physics, chemistry, medicine and computer science. The understanding of the genetic information, new sequencing technologies, transcriptomics, and bioinformatics have revolutionized the way cancer is understood. Genetic biomarkers are becoming more and more important in diagnosis and prognosis and are the basis for personalized and targeted medicine.

The genetic theory that dominated cancer research was based on the assumption that a normal tissue cell will acquire genetic modifications, allowing it to escape the control of cell proliferation. These changes occur in key genes that control cell division, such as proto-oncogenes, tumor suppressor genes or repair genes ...

The research studies that reveal these genetic alterations (constitutional and somatic) are multiplying dramatically, giving a more precise description of the alterations found in different cancers. These alterations are counted in tens

of thousands of mutations and dozens of chromosomal modifications (gains and losses of chromosomal regions), and every month new mutations are discovered and published. Not all these mutations have the same impact. Some, called «drivers», have an important role in tumor progression. The others, «transient», only have a non-significant mutagenic impact. Therefore, research studies aim to find the driver mutations in each case to better understand the genesis of cancer and bring out potential therapeutic targets.

The results published today are very promising but remain largely insufficient to overcome cancer. They therefore invite us to explore beyond the cellular level, the interactions of cells with their tissue microenvironment. Thereby, epigenetics confirms the magnitude of the genetic complexity of cancers, being suspected for a long time.

Medical isotopes and their application in the medical field especially diagnostics and therapy

Kawtar HAFIDI

Associate Laboratory Director
Argonne National Laboratory, Lemont, Illinois, Etats-Unis



Isotopes are essential to modern industries ranging from powering spacecraft, to enabling oil fracking, to calibrating atomic clocks. Diagnostic medical imaging with radioisotopes is used to detect small cancers before they metastasize, to characterize a cancer's growth rates and its response to treatment, and to predict outcomes for patients. Positron emitters can precisely determine the volume of the cancer in three dimensions. Heart function can be measured to allow appropriate therapy and prognosis. Other therapeutic isotopes are employed to treat cancers, either by direct infusion of the element or after attachment to a targeting vehicle, such as a monoclonal antibody or peptide. Radioisotopes also were the basis of external beam radiation therapy, used in half of all patients with cancer, such as for the most frequent tumors of the breast, prostate, lung. Radioactive seeds can be implanted directly into tumors to shrink them. In this presentation, the focus will be on R&D and production of medical isotopes called theranostics that are used both for therapy and diagnostics and their promising role in personalized medicine.

Bioactive coatings for regenerative medicine and cancer therapeutics

Catherine PICARD

Professor of Bioengineering, Grenoble Institute of Technology, University Grenoble Alpes



In vivo, cells are surrounded by an extra-cellular matrix (ECM) which provides them with bioactive signals coming from the ECM proteins and growth factors. Here, I will focus on the recent development of layer-by-layer films as biomimetic coatings for

tissue engineering and cancer therapeutics [1-3]. I will show how such films can have controlled mechanical properties as well as biochemical properties [4]. These films enable to present biomolecules to cells in a spatially controlled manner and to reveal so far hidden biological phenomena [5, 6]. This will be highlighted for a key protein, the stromal derived factor 1, involved in numerous physiological processes [6]. We made recent technical developments to deposit these biomimetic films directly in multiple well cell culture microplates using a liquid handling robot [7]. Using the film-coated microplates, we can now conduct parallel studies of cellular processes using several proteins in the same experiment.

References

- [1] Gribova V, Auzely-Velty R, Picart C. Polyelectrolyte multilayer assemblies on materials surfaces: From cell adhesion to tissue engineering. *Chem Mater*. 2012;24:854-69.
- [2] Liu XQ, Picart C. Layer-by-layer assemblies for cancer treatment and diagnosis. *Adv Mater*. 2016;28:1295-301.
- [3] Crouzier T, Fourel L, Boudou T, Albiges-Rizo C, Picart C. Presentation of BMP-2 from a soft biopolymeric film unveils its activity on cell adhesion and migration. *Adv Mater*. 2011;23:H111-8.
- [4] Dalonneau F, Liu XQ, Sadir R, Almodovar J, Mertani HC, Bruckert F, Albiges-Rizo C, Weidenhaupt M, Lortat-Jacob H, Picart C. The effect of delivering the chemokine SDF-1 alpha in a matrix-bound manner on myogenesis. *Biomaterials*. 2014;35:4525-35.
- [5] Fourel L, Valat A, Faurobert E, Guillot R, Bourrin-Reynard I, Ren K, Lafanechere L, Planus E, Picart C, Albiges-Rizo C. beta3 integrin-mediated spreading

induced by matrix-bound BMP-2 controls Smad signaling in a stiffness-independent manner. *J Cell Biol*. 2016;212:693-706.

[6] Liu XQ, Fourel L, Dalonneau F, Sadir R, Leal S, Lortat-Jacob H, Weidenhaupt M, Albiges-Rizo C, Picart C. Biomaterial-enabled delivery of SDF-1alpha at the ventral side of breast cancer cells reveals a crosstalk between cell receptors to promote the invasive phenotype. *Biomaterials*. 2017;127:61-74.

[7] Machillot P, Quintal C, Dalonneau F, Hermant L, Monnot P, Matthews K, Fitzpatrick V, Liu J, Pignot-Paintrand I, Picart C. Automated buildup of biomimetic films in cell culture microplates for high throughput screening of cellular behaviors. *Adv Mater*. 2018;e1801097.

A successful experience towards developing neurosciences in Morocco and Africa

Une expérience réussie pour le développement des neurosciences cliniques au Maroc et en Afrique

Abdeslam EL KHAMLI

Académie Hassan II des Sciences et Techniques, Centre National des Neurosciences, Université Mohammed V, Rabat



Abstract:

Introduction: The availability of human resources and technology are required prerequisites for scientific development based on training and research. Lacking these two is the main brake to setting up training and research and development programs in emerging countries.

Method: The clinical neurosciences doctors at Hospital des Spécialités, UHC¹ of Rabat, decided to collaborate and set up in 1989 a foundation to overcome the budget limitations to research and continuing education. Through this foundation, they could have access to premises and purchase technological devices that are needed for patients' treatment and in setting up a training and research program for the benefit of young Moroccan and African doctors.

Results: During the first decade (1989-2000), these clinical neurosciences specialists conducted three

projects (i) A program of healthcare education in various regions of Morocco, dealing with nervous system diseases; (ii) Purchase new equipment to be used at the hospital, with the first magnetic resonance imaging device (MRI) in Morocco (1992); (iii) A program of CME² and regional and international exchange, which would be crucial in choosing Marrakech during the meeting of the WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies) in San Francisco (April 9, 2000), to host the first world congress of neurosurgery to be held in Africa. In 2000, an upgrade of clinical neurosciences began, with the construction and equipment of the National Center for Rehabilitation and Neurosciences (NCRNS), which is located inside the compound of Hopital des Specialites, UHC of Rabat. Through cutting-edge technological devices delivered at the NCRNS and the training provided to their end-users, several diagnosis and treatment techniques have been developed, for which patients in Morocco would travel abroad: advanced imaging techniques, Video EEG, peroperative electrophysiology and brain mapping, surgical treatment of Parkinson's disease and movement disorders, epilepsy surgery, neuronavigation-assisted surgery, ultrasound-assisted surgery, awake surgery, Gamma Knife Radiosurgery). At the same time, four research groups gathered up, who dealt with four topics (Epilepsy, Parkinson's disease and movement disorders, cerebral tumors, and radiosurgery), with projects accredited by M5U (Mohammed V University). Following this upgrade and after the world congress in Marrakech (June 19-24, 2005), which was the first world congress of neurosurgery to be held in Africa, the WFNS officers decided to set up in Rabat an international reference center for training of African neurosurgeons (WFNS-RTC)³ with two missions: training for specialization, and CME. In fifteen years (2002-2018), 62 African neurosurgeons were trained at the WFNS-RTC (5 years, with a specialization certificate), coming from 18 Subsaharan African countries. An average of two to three courses and workshops were held every year for the benefit of African neurosurgeons. Beginning in 2012-2015, the WFN (World Federation of Neurology), the WFNP (World Federation of Neurophysiology) and the IBRO (International Brain Research Organization) followed the WFNS, and began a training program in Rabat for the benefit of African neurologists, neurophysiologists and specialists in basic neurosciences.

1- UHC : University Hospital Center.

2- CME : Continuing Medical Education.

3- WFNS-Rabat Training Center.

Conclusion: This experience depicts the impact of multidisciplinary collaboration, supported by technology and appropriate learning, on healthcare quality, and on training and research. This also means that our country is in great need for such an experience to be duplicated through supporting non-profit public-private partnership in the field of healthcare.

Résumé :

Introduction: la disponibilité des ressources humaines et des moyens technologiques, constitue des pré requis indispensables pour tout développement scientifique, basé sur la formation et la recherche. Le manque de ces deux assises représente aujourd'hui, le frein principal, à la mise en place des programmes de formation et de recherche-développement dans les pays émergents.

Méthodologie: les enseignants chercheurs des neurosciences cliniques, réunis sur le même site, (Hôpital des spécialités, CHU de Rabat), ont décidé, de collaborer et de créer, (1989), une fondation pour pallier aux restrictions des budgets de recherche et de la formation continue. Grâce à cette Fondation, Ils ont réussi à se doter de locaux et de moyens technologiques, nécessaires à la prise en charge des patients et à l'organisation d'un programme de formation et de recherche au bénéfice des jeunes médecins marocains et africains.

Résultats: Au cours de la première décennie, (1989-2000), ils ont mené trois projets (i) un programme d'éducation sanitaire, dans plusieurs régions du Maroc, sur les maladies du système nerveux; (ii) l'acquisition d'équipement modernes pour l'hôpital avec l'introduction de la première machine d'imagerie par résonance magnétique (IRM) au Maroc (1992); (iii) un programme de formation continue et d'échanges régionaux et internationaux, qui va être déterminant dans le choix de Marrakech à San Francisco, (9 Avril, 2000), par la WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies) pour organiser le premier congrès Mondial de neurochirurgie en Afrique. A partir de 2000, commencera une véritable mise à niveau des neurosciences cliniques, avec la construction et l'équipement du CNR-NS (Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences), dans l'enceinte de l'hôpital des spécialités, CHU de Rabat. Grâce aux technologies de pointe, implantées au CNR-NS et à la formation simultanée de leurs

* WFNS-Rabat Training Center

utilisateurs, plusieurs techniques diagnostiques et thérapeutiques, pour lesquelles les patients Marocains partaient se soigner à l'étranger, ont été développées: techniques avancées d'imagerie, Vidéo EEG, électrophysiologie per-opératoire et mapping cérébral, chirurgie du Parkinson et des mouvements anormaux, la chirurgie de l'épilepsie, la chirurgie assistée par la neuronavigation, par les ultrasons, chirurgie éveillée, la Radiochirurgie Gamma Knife). En parallèle, quatre groupes de recherche ont été mis en place, travaillant sur quatre thématiques (Epilepsie, Maladie de Parkinson et mouvement anormaux, tumeurs cérébrales et Radiochirurgie), avec des projets accrédités par l'UM5 (université Mohamed V). Suite à cette mise à niveau et à l'organisation du premier congrès mondial de Neurochirurgie à Marrakech (19-24 juin, 2005), la WFNS a décidé de créer à Rabat, un Centre de Référence International pour la formation des neurochirurgiens Africains (WFNS-RTC)*, avec deux missions: une formation de spécialité et une formation continue. En quinze ans d'activité (2002-2018) du WFNS-RTC, 62 jeunes neurochirurgiens Africains ont été formés (5 ans + diplôme de spécialité), venus de 18 pays Africains subsahariens, et une moyenne de deux à trois cours et workshops étaient organisés chaque année au profit des neurochirurgiens Africains. A partir de 2012-2015, la WFN (World Federation of Neurology), la WFNP (World Federation of Neurophysiology) et l'IBRO (International Brain Research Organisation) ont suivi la WFNS et ont commencé un programme de formation à Rabat au profit des neurologues, neurophysiologistes et spécialistes des neurosciences fondamentales Africains.

Conclusion: Cette expérience illustre bien l'apport de la collaboration multidisciplinaire, appuyée par les moyens technologiques et un apprentissage adapté, à la qualité des soins, à la formation et à la recherche. C'est dire, le grand besoin de notre pays, à multiplier ces expériences, en encourageant le partenariat public privé à but non lucratif dans le domaine de la santé.

Le gamma knife, une collaboration entre cliniciens et ingénieurs au service du patient

Jean REGIS

Professor of Neurosurgery, Aix Marseille University.
Head of the Stereotactic, Functional Neurosurgery and Radiosurgery Department
jregis@ap-hm.fr



Jean Regis, MD, is Full Professor of Neurosurgery at the Aix Marseille University (Marseille, France), and Neurosurgeon at the Timone University Hospital where he currently serves as Head the Stereotactic, Functional Neurosurgery and Radiosurgery

Department. Honorary Professor of Neurosurgery at Tokyo Women Medical University (TWMU) since 2003.

His basic research activity (INSERM UMR 1106) is focused on radiosurgery of epilepsy in experimental models and cerebral cortex gyration modeling. His clinical research activity is dedicated to advance imaging applied to surgery of the cortex and the functional applications of radiosurgery and specially its application to Epilepsy.

He co-authored >570 peer-reviewed articles referenced in PUBMED.

Vice President, European Association of Neurosurgical societies (EANS) 2007 - 2011

Secretary, European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ESSFN) 2010...

President, International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) 2011-2013

President, European Gamma Knife Radiosurgery Society (EGKS) 2011-2015

Président, Société Française de Neurochirurgie (SFNC) 2017-

Vice Secretary, Board of directors of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (WSSFN).

He is reviewer for several main international journals.

Les avancées de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et leurs applications

Mélissa BAKIR
Siemens, Maroc



L'IRM joue un rôle vital dans le développement de la médecine en intervenant dans chaque étape de la prise en charge du patient. Assurer une bonne reproductibilité des données sur des patients même en situation d'urgence est crucial

dans un premier temps. Elle permet ensuite de faire une aide au diagnostic notamment avec l'utilisation de nouvelles bases de données avec le développement de l'intelligence artificielle. Enfin ses avancées changent la prise en charge du patient dans le bloc opératoire qui permettent une haute précision préopératoire et limite ainsi les risques invasifs.

Mais ces avancées n'ont pas seulement développé la médecine curative, elles ont un impact direct sur la médecine préventive notamment avec l'avènement des techniques de Fingerprinting.

Ainsi à l'heure d'aujourd'hui, si ces avancées sont prolifiques et changent au quotidien la prise en charge du patient, elles sont surtout le fruit de la collaboration des laboratoires de recherches et des constructeurs. Elle se fait par le biais de partenariat scientifique. Le partenariat scientifique est une pierre angulaire dans la recherche et doit se poursuivre au Maroc.

De l'imagerie computationnelle à l'imagerie cérébrale : apports de la modélisation à la cartographie et à la connectique cérébrale

Rachid DERICHE
Sophia Antipolis, France



Dans cet exposé, il sera donné une rapide vue d'ensemble d'un certain nombre de contributions importantes en traitement numérique d'image et neuro-imagerie computationnelle où l'apport de la modélisation géométrique nous a permis de

faire des avancées significatives, en particulier dans l'étude et la cartographie des connectivités

structurelle et fonctionnelle du cerveau. L'apport des géométries différentielle et projective sera très brièvement abordé en premier et illustré dans le domaine du traitement d'image et de la perception tri-dimensionnelle avec quelques résultats en segmentation d'images et reconstruction de modèles 3D. J'aborderai ensuite le domaine de la neuro-imagerie et plus particulièrement celui de l'imagerie cérébrale computationnelle.

Un accent particulier sera mis sur le remarquable apport de la géométrie Riemannienne dans le traitement des données issues de l'imagerie de diffusion par résonance magnétique (IRMd). Quelques résultats d'algorithmes d'estimation, de segmentation et de tractographie cérébrale seront présentés à des fins d'application à la reconstruction de la cartographie des connectivités cérébrales, d'intérêt potentiel en neuro-imagerie clinique et neuro-chirurgie guidée par l'image.

La fabrication additive, l'avenir de la reconstruction du corps humain ?

Sebastien VAUDREUIL
Énergies Renouvelables
Fabrication additive
Université Euromed, Fès, Maroc



La fabrication additive, communément appelée Impression 3D, est une technologie potentiellement disruptive dans plusieurs secteurs du domaine biomédical. La capacité de produire rapidement des géométries complexes et personnalisables

sont deux points forts à capitaliser parmi les multiples avantages de la fabrication additive.

Le corps humain, avec sa complexité et son infinité de variations, représente ainsi un terrain fertile. Mais quelles voies sont à privilégier dans une optique de reconstruction du corps humain et où en seraient les limites?

L'innovation collaborative, atout essentiel dans les dispositifs médicaux

Michel CAILLIBOTE

Directeur recherche-développement de la société Cousi Biotech, France



Cousi Biotech develops and manufactures innovative implantable textile medical devices in various fields, essentially towards Visceral and Orthopaedic surgeries, including Spine. Cousi Biotech fully integrated textile manufacturer belongs directly to a long history of Textile Manufacturer, Cousin Freres, specialised in braiding for cords and highly technical ropes.

Since its beginning, Cousi Biotech has sharply evolved its organisation and textile specialties to match if not exceed, growing demands from regulatory (CE and FDA marking) but also higher expectations from medical corps.

Medical Trends evolve towards mini-dimensional devices with sharper and safer functionalities but also expect complete and ergonomic solutions to cope with hospital and patients' requirement (fast surgery, shortening hospital stay, quicker recovery...).

Cousi Biotech reacts to this highly demanding environment through higher investment in Innovation to deliver better and safer medical devices, pursuing international collaboration with Industrial partners but mainly with academic lab and clinical expert to further strength our Innovation policy.

Plates-formes de délivrance à base de Scaffold 3D pour une réparation améliorée des os et des cartillages

Fergal J. O'BRIEN

Royal College of Surgeons, Ireland



Developing a biomaterials-based solution for the repair of large scale damage to the articular joint presents a particularly complex challenge due to the complex zonal structure of osteochondral tissue, the issues combining weightbearing with any treatment, and the challenges in directing regenerative stem cells to promote the formation of non-hypertrophic stable hyaline cartilage.

Ongoing research in our lab is focussed on the application of multi-layered biomimetic natural polymer-based 3D porous scaffolds for the repair of bone and cartilage in articular joints [1]. Increasingly we are utilising 3D printing to produce such materials with enhanced mechanical properties to facilitate weight bearing.

Furthermore, we have been focussing on functionalising these scaffolds for use as delivery systems for biomolecules such as therapeutic nanomedicines enhance their therapeutic potential. These gene activated scaffold platforms thus act as both a template for cell infiltration and tissue formation while also directing autologous host cells to engineer therapeutic proteins in a sustained but eventually transient fashion [2].

Similarly, we have been utilising scaffold-mediated delivery of siRNAs and miRNAs [3] to silence specific genes associated with aberrant effects in bone and cartilage repair.

This presentation will provide an overview of ongoing research in our lab on these advanced platforms for bone and cartilage repair.

ACKNOWLEDGEMENTS: Financial support from Science Foundation Ireland, Health Research Board and the European Research Council.

REFERENCES

- [1] Levingstone T] et al. Biomaterials. 2016; 87:69-81.
- [2] Raftery RM et al. J Control Release. 2018; 10;283:20-31.
- [3] Mencía Castaño I et al. Sci Rep. 2016 14;6:27941.



Les conférences de l'Académie (résumés)

Causes, mécanismes et approches thérapeutiques dans les maladies rares du vieillissement : retombées scientifiques, médicales et impact sur le vieillissement naturel

Nicolas LEVY

Professeur de génétique. Aix-marseille Université/Inserm/APHM



Nicolas LEVY travaille à l'hôpital de la Timone, à Marseille, au service de Génétique médicale. C'est à la fois un clinicien -il voit les malades en consultation afin de diagnostiquer leur maladie et les prendre en charge- et un chercheur -il travaille en laboratoire pour trouver des traitements, soutenu par l'AFM, grâce aux dons du Téléthon.

Ancien médecin humanitaire, Nicolas Lévy s'est découvert une passion pour la génétique lors d'un passage à l'Institut Gustave Roussy à Villejuif. On lui doit, à lui et à son équipe, la découverte, en 2003, de la mutation génétique la plus fréquemment responsable de la Progeria, une forme extrêmement rare de vieillissement accéléré. Une mutation située en un point particulier (exon n°11) du gène LMNA codant pour les lamines A/C.

Des mutations sur ce gène sont responsables d'une dizaine d'autres maladies. Toutes ces maladies liées aux lamines A/C sont appelées laminopathies. On peut citer la dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfus, une forme de myopathie des ceintures (LGMD 1B), une forme de lipodystrophie partielle familiale

Instabilité génétique : une nécessité physiologique et une menace pour le système nerveux central

Alain PROCHIANTZ

*Administrateur Général du Collège de France Paris, France
Membre de l'Académie des sciences- France*



Le génome est composé pour 45% de séquences correspondant à des éléments mobiles fossilisés ou actifs.

Ces éléments exprimés à toutes les étapes de l'existence jouent un rôle régulateur de l'expression de certains gènes en même temps qu'ils contribuent à introduire des cassures dans le génome.

Deux cas distincts sont illustrée : celui de la plasticité du cortex cérébral et celui de modèles animaux de la maladie de Parkinson, les deux facettes, positive et négative, de l'expression de certains éléments génétiques mobiles.

Dans quasiment toutes les sociétés, à des rythmes différents selon les latitudes, nous assistons à l'émancipation de l'individu vis-à-vis de l'ordre, longtemps jugé intangible, de la nature et de la société.

Nous voyons s'imposer, dans tous les registres de l'existence, des systèmes ouverts fondés sur la liberté de la personne humaine. C'est la démocratie dans le champ politique, le marché sur le plan économique, la science et l'innovation dans le domaine du savoir et des techniques, la libre création dans l'ordre esthétique. Ce processus de modernisation, qui s'accompagne de la décomposition des ordres traditionnels, fondés sur la primauté du collectif, donne lieu, sinon à de violentes contestations, du moins à d'intenses débats.

L'objectif du cycle est d'examiner, avec les professeurs du Collège de France, l'état des processus de modernisation dans les différents champs de la société comme dans les diverses aires culturelles.

Alain Prochiantz a dirigé jusqu'en 2006 le laboratoire de biologie de l'Ecole normale supérieure.

Il est professeur de neurobiologie au Collège de France depuis 2007 et membre de l'Académie des sciences.

Il a dirigé l'unité CNRS "développement et évolution du système nerveux" ainsi que le département de biologie de l'ENS.

Alain Prochiantz s'est consacré à l'étude de la morphogenèse cérébrale. Il est également l'auteur de plusieurs ouvrages.

Il a créé et dirige, au Collège de France, le Centre interdisciplinaire de recherche en biologie, riche de 18 équipes accueillies travaillant dans différents domaines des sciences du vivant.

Faut-il craindre les pandémies ?

Arnaud FONTANET

Institut Pasteur



Alors que l'on pensait au XX^{ème} siècle en avoir fini avec les maladies infectieuses grâce aux progrès de l'hygiène, à l'arrivée des antibiotiques et des vaccins, l'émergence de deux nouveaux virus, Ebola en 1976 et le virus de l'immunodéficience humaine en 1981 nous ont brutalement rappelé que les risques de nouvelles pandémies étaient toujours bien présents.

Cette conférence sur la naissance des pandémies a permis d'explorer les mécanismes d'émergence de nouveaux agents pathogènes, et les conditions de diffusion de ces agents au travers de la planète.

Elle a été illustrée de nombreux exemples tirés des grandes pandémies récentes : SIDA, Ebola, SARS, hépatite C, Zika, etc...

Arnaud FONTANET est Professeur à l'Institut Pasteur et au Conservatoire National des Arts et Métiers.

Ancien interne des hôpitaux de Paris, docteur en médecine (Université Paris V) et en santé publique (Université de Harvard), il est spécialisé en épidémiologie des maladies infectieuses et tropicales.

Après avoir effectué sa thèse de doctorat sur l'efficacité de la méfloquine dans le traitement du paludisme à la frontière Thaïlande-Cambodge, il a été responsable pendant cinq ans d'un programme de recherche sur le SIDA en Ethiopie. Depuis janvier 2002, il dirige l'Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes à l'Institut Pasteur de Paris

Ses principaux thèmes de recherche sont les hépatites virales et les virus émergents.

Arnaud Fontanet est également Directeur de l'Ecole Pasteur-Cnam de Santé Publique, et Directeur du Centre de Santé Globale de l'Institut Pasteur.



Appui à la recherche scientifique et technique

Mise au point et production de biofertilisants bactériens pour l'inoculation et l'amélioration de la productivité des légumineuses alimentaires au Maroc (BIOFERT)

Jamal AURAG

Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat



Principaux objectifs du projet

Le projet BIOFERT s'est fixé comme objectif principal de sélectionner et de mettre au point les meilleurs inocula bactériens (rhizobium et rhizobactéries promotrices de la croissance des plantes (PGPR)) pour trois légumineuses importantes au Maroc aux niveaux économique et/ou nutritionnel : le pois chiche, la lentille et le haricot.

Ce projet a été mené à bien dans le cadre de la collaboration internationale et a impliqué trois équipes de recherche dirigées par Pr Jamal AURAG de la faculté des sciences de Rabat, Dr Imane THAMI ALAMI de l'Institut National de la Recherche Agronomique de Rabat et Pr Itamar Soares DE MELO de l'Entreprise brésilienne de la recherche agricole (EMBRAPA), Brésil.

Principaux résultats scientifiques

A cet effet des collections de souches de rhizobium spécifiques de chacune des trois légumineuses ont été constituées. Elles ont été caractérisées au niveau symbiotique en déterminant leur pouvoir de nodulation et leur capacité de fixation d'azote avec leurs plantes hôtes spécifiques. Les souches de rhizobium du pois chiche et du haricot ont été identifiées par séquençage du gène ADNr16S, alors que celles isolées de la lentille ont été analysées en profondeur par séquençage de différents gènes de ménage (analyse MLSA). Cela a permis de montrer, pour la première fois, que la lentille est nodulée au Maroc presque exclusivement par *Rhizobium laguerreae*.

Par ailleurs, une collection de PGPR a été constituée. Elle est formée de deux types d'isolats bactériens: (i) des endophytes qui cohabitent avec les rhizobiums symbiotiques dans les nodules de fève, de pois chiche et de haricot et

(ii) des exophytes isolées de la rhizosphère de la lentille. Toutes ces souches ont été identifiées au niveau moléculaire par séquençage du gène ADNr 16S. Elles ont aussi été caractérisées au niveau fonctionnel en étudiant *in vitro* leurs activités biologiques potentiellement bénéfiques pour les plantes (activités PGP), telles que la synthèse d'auxine, la solubilisation du phosphate inorganique, la production de sidérophore, l'activité ACC désaminase, etc. Les meilleures souches PGPR ont été aussi caractérisées pour leur tolérance aux pH extrêmes, au stress salin et hydrique.

De manière générale les rhizobactéries étudiées appartiennent au niveau taxonomique à différents genres et espèces bactériens, qui tolèrent de manière variable les stress abiotiques étudiés. Par ailleurs, ces souches possèdent différentes propriétés potentiellement bénéfiques pour les plantes (PGP) qu'elles expriment à des niveaux très variables.

Les études *in vitro* ont permis de définir un nombre restreint de souches élites de rhizobium et de PGPR qui ont été testées *in planta* dans les conditions contrôlées de la chambre de culture ou sous serre. L'objectif étant de déterminer leurs effets bénéfiques sur la croissance des 3 légumineuses, qui ont été cultivées sous des conditions de déficit en phosphore ou de stress hydrique, comparées avec les conditions normales. Les inoculums bactériens utilisés étaient constitués des meilleures souches de rhizobium ou de PGPR apportées séparément ou en mélange. Ces expériences ont permis de sélectionner un lot restreint des deux types de bactéries qui interagissent le mieux avec les trois légumineuses dans les conditions étudiées. Elles ont fait l'objet de différents essais au champ menés sur au moins deux saisons de culture.



Essais d'inoculation de la lentille et du pois chiche

L'analyse des résultats a permis de dégager les points saillants suivants :



Installation des essais au champ et inoculation de semences

Les premiers essais d'inoculation du pois chiche et de la lentille ont été menés durant la saison agricole 2013-2014 dans 2 sites pour chaque espèce : Merchouch et Ain Sbit. Deux souches de rhizobium (P72 et P100) pour le pois chiche d'hiver (var. Zahor) et deux souches (L3 et L43) pour la lentille (var. Bakria). L'inoculum à base de tourbe contenant 10^8 cfu/graine, avec de la gomme arabique comme adhésif. Le dispositif expérimental adopté : bloc aléatoire complet avec 4 répétitions pour chacun des 4 traitements.

- les deux souches PC72 et PC100 sont plus efficaces avec le pois chiche que les souches autochtones. Elles ont pratiquement le même potentiel comme inoculum pour le pois chiche et leurs effets sur le rendement en grain et en paille, la qualité des grains, l'indice de concentration de la chlorophylle et la teneur en azote sont très significatifs et s'approchent de l'effet d'un apport de 120 kg d'azote/ha (témoin). Ce potentiel ne s'est exprimé clairement que dans le sol de Merchouch, probablement du fait que dans ce dernier site le sol est plus riche en matière organique et donc en azote, ce qui s'est traduit par des améliorations de rendement en grain de 9,3 qx/ha par rapport à Ain Sbit et de 12 qx/ha pour le rendement en paille.
- la souche de rhizobium L3 est la plus prometteuse pour l'inoculation de la lentille, car plus infective et plus efficace que les souches autochtones des sols. Elle a eu des effets significatifs sur les différents paramètres de croissance et de rendement, qui sont analogues à ceux d'un apport de 120 kg d'azote par ha. Ces résultats ont été obtenus dans les deux sites prospectés avec une meilleure efficacité à Merchouch.



La deuxième série d'essais d'inoculation a été installée les 8 et 9 janvier 2015 au niveau des mêmes sites que précédemment, en suivant les mêmes conditions expérimentales excepté le remplacement de la variété Zahor de pois chiche par Farihane, l'utilisation de deux souches élites de PGPR (M131 et P156) et deux niveaux de phosphore : P0 (sans apport de P soluble) et P80 (80 kg/ha).

Les résultats de ces essais ont confirmé en général les résultats obtenus la saison précédente concernant l'amélioration de la nodulation par les rhizobia inoculés et leur efficacité dans les deux sites expérimentaux. De plus, le nouvel essai a montré qu'il est possible d'avoir une amélioration supplémentaire du rendement en grain des deux légumineuses cultivées dans les deux sites suite à l'utilisation d'inoculum combinés contenant les souches de rhizobium et les souches PGPR. C'est le cas en particulier de la combinaison rhizobium PC72 et PGPR P1S6, qui a permis d'obtenir des rendements en grain du pois chiche dans les deux sites supérieurs à ceux obtenus dans les conditions optimales de culture avec fertilisation azotée et phosphatée. Cet effet positif est à relier avec les activités biologiques bénéfiques des PGPR utilisées telles que la solubilisation du phosphate qui joue un rôle important dans la disponibilité et l'acquisition de cet élément nutritif par la plante et la production d'auxine qui stimule la croissance des plantes.

Lors de la 3^{ème} saison d'essais d'inoculation du pois chiche et de la lentille, les résultats obtenus confirment ceux obtenus précédemment dans les deux sites Merchouch et Ain Sbit. Ainsi, on peut confirmer après trois années d'essais au champ que les souches de rhizobium L3 et L43 utilisées pour l'inoculation de la lentille et PC100 et PC72 pour l'inoculation du pois chiche sont plus infectives et efficaces que les souches de rhizobium indigènes des deux sites étudiés. Elles permettent une amélioration significative de la nodulation, de la fixation d'azote, de la qualité des grains et du rendement en grain des deux légumineuses. En plus, la double inoculation rhizobium en combinaison avec les PGPR P1S6 (*Enterobacter aerogenes*) et M131 (*Bacillus sp.*) a permis dans de nombreux cas d'améliorer significativement le rendement des deux légumineuses.

L'effet des inoculums microbiens sur la croissance des légumineuses dans les conditions de stress hydrique est un deuxième aspect aussi important dans les conditions climatiques prévalant au Maroc. Dans ce cadre, l'effet de l'inoculation par des souches de rhizobium, de PGPR et/ou de mycorhizes ont été testées chez la lentille. Les combinaisons des souches de *R. laguerreae* LMR597 et LMR655 avec *Bacillus sp.* P4S9 ont amélioré le niveau de résistance au déficit hydrique chez la lentille. D'autre part, dans nos conditions d'expérience, l'association d'une souche de mycorhize à vésicules et arbuscules de *Rhizophagus irregularis* et de l'inoculum mixte

LMR 575 et P1S6 (*Enterobacter aerogenes*) a induit les meilleurs taux de mycorhization racinaire sans que cela ait un effet sur l'amélioration de la croissance de la lentille sous conditions de stress hydrique. Ces résultats prometteurs mériteraient d'être approfondis et complétés.

La 3^{ème} légumineuse étudiée dans le cadre de ce projet, a connu certaines difficultés. En effet il a été tout d'abord difficile de constituer une collection de souches de rhizobium spécifiques et efficaces avec le haricot, probablement parce que cette légumineuse est originaire de l'Amérique latine et n'a été introduite au Maroc qu'après le 15^{ème} siècle. Les rhizobia ainsi isolés ont été identifiés au niveau moléculaire et caractérisés au niveau physiologique. Des tests sous serre de différents inocula simples ou mixtes contenant des rhizobia et/ou des PGPR ont montré que la roche phosphatée peut remplacer l'engrais phosphaté chez le haricot à condition d'utiliser des inocula bactériens appropriés.

En résumé, chez le haricot l'inoculum mixte constitué des souches de rhizobium MS4.11 et PGPR T1P21 améliore les performances symbiotiques et la croissance des plantes (nombre et biomasse sèche des nodules, biomasse sèche des parties aériennes et racinaires). Ce genre d'inoculum mixte pourrait entraîner une économie importante en engrais phosphatés. Ces essais montrent aussi le rôle important joué par certaines bactéries dans l'adaptation de la plante hôte à la déficience en phosphore.



Prélèvements des échantillons du haricot vert au stade floraison pour évaluation de la nodulation

Deux essais aux champs ont été menés avec les combinaisons de souches de rhizobium et de PGPR les plus prometteuses dans les conditions de stress phosphaté. Seuls les résultats du premier essai ont pu être insérés dans le cadre du rapport du projet BIOFERT, mais ils n'étaient pas concluant en raison de problèmes dans la conduite et le suivi de l'essai par l'agriculteur.



Essai d'inoculation du haricot vert au champ

Le dernier volet abordé dans le cadre de ce projet s'intéressait à la mise au point d'une formulation d'inoculums bactériens qui soit facile d'application et la moins chère possible. Ainsi, des expériences sur la conception des inocula ont montré que les débris de végétaux pouvaient constituer un excellent support pour les bactéries et une alternative à la tourbe pour l'enrobage des graines. De même, l'agent adhésif conventionnel (gomme arabique) peut être remplacé par de la colle commerciale à papier peint d'origine végétale biodégradable. Ces améliorations techniques permettraient de diminuer les coûts de production des inoculums de façon significative par rapport aux techniques classiques utilisant la tourbe et la gomme arabique.

L'ensemble des résultats obtenus dans le cadre du projet BIOFERT permettent d'envisager avec optimisme l'utilisation des inoculums bactériens comme biofertilisants des cultures de légumineuses au Maroc. L'adoption des améliorations techniques mises au point dans le cadre de ce projet au niveau des procédés de production d'inoculums et de bactérisation des semences des légumineuses permettraient en outre de diminuer les coûts de production des biofertilisants bactériens tout en maintenant leurs effets bénéfiques sur la croissance des plantes. Il serait judicieux d'élargir les expérimentations d'inoculation des légumineuses aux principales

zones de production de chaque légumineuse. Ces essais multilocaux permettraient d'identifier les zones où ces biofertilisants bactériens pourraient avoir les effets bénéfiques les plus importants sur la productivité des trois légumineuses. Ils permettraient aussi de démontrer aux agriculteurs de ces régions que la biofertilisation est une pratique agricole réalisable, économiquement pertinente et écologiquement durable.

Retombées scientifiques et socio-économiques du projet

1. Articles scientifiques

- Kaoutar Taha; El Bekkay Berraho; Imane El Attar; Samia Dekkiche; Jamal Aurag; Gilles Béna, 2018. *Rhizobium laguerreae* is the main nitrogen-fixing symbiont of cultivated lentil (*Lens culinaris*) in Morocco. *Systematic and Applied Microbiology* 41(2):113-121.
- Imane El Attar; Kaoutar Taha; Berraho El Bekkay; Mhamed El Khadir, Imane Thami Alami; Jamal Aurag. Screening of stress tolerant bacterial strains possessing interesting multi-plant growth promoting traits isolated from root nodules of *Phaseolus vulgaris* L. 2019. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101225>.
- Imane Benjelloun; Imane Thami Alami; Allal Douira; S. M. Udupa. Isolation and genetic characterization of stress tolerant chickpea rhizobia for adaptation to climate change. *Accepté Frontiers in Microbiology*
- Kaoutar Taha; Imane El Attar; Amina Raïf; Imane Thami Alami; Jamal Aurag; Gilles Bena; El Bekkay Berraho. *Rhizobium laguerreae* in combination with *Enterobacter aerogens* and *Bacillus* sp. improves lentil water stress tolerance. *Soumis*.
- Imane El Attar; Kaoutar Taha; Berraho El Bekkay; Mhamed El Khadir; Imane Thami Alami; Jamal Aurag. Effect of co-inoculation by native common bean rhizobia and plant growth promoting bacteria on common bean (*Phaseolus vulgaris*) growth under P deficient and sufficient conditions; *Soumis*.

2. Conférences internationales

Les résultats du projet BIOFERT ont été présentés régulièrement aux principaux congrès, conférences, meetings et ateliers internationaux spécialisés dans le domaine des interactions

plantes-microorganismes et de leurs applications biotechnologiques dans le domaine de l'agriculture. Ainsi, une vingtaine de communications orales ou affichées a été présentée en France, Hollande, Espagne, Italie, Ethiopie et au Maroc :

- El Attar I., Taha T., Berraho E., El Khadir M., Thami Alami I and Aurag J (2018). Caractérisation et sélection de souches tolérantes au stress isolées des nodules de *Phaseolus vulgaris* L. possédant des caractéristiques intéressantes pour la croissance des plantes. 2^{ème} Rencontres Francophones sur les Légumineuses. 2^{ème} Rencontres Francophones sur les Légumineuses (RFL2)». Toulouse (France) Toulouse, France 17-20 Octobre 2018.
- Taha K., El Attar I., Raif A., Thami Alami I., Aurag J., Béna G. and Berraho E. (2018). Effet combiné des souches de *Rhizobium laguerreae* et de PGPRs sur la croissance de la lentille (*Lens culinaris* Medik.) dans des conditions de déficit hydrique. 2^{ème} Rencontres Francophones sur les Légumineuses (RFL2)». Toulouse (France) Toulouse, France 17-20 Octobre 2018.
- El Attar I., Diouf B., Ait Jenk H., Taha K., Thami Alami I. and Aurag J. (2018). Screening of effective native common bean (*Phaseolus vulgaris*) rhizobia and their use in mixed inocula with Plant Growth Promoting Rhizobacteria under different phosphorus conditions Mediterranean Forum "Research and Innovation as Tools for Sustainable Agriculture, Food and Nutrition Security», CIHEAM, Bari, Italy 17-20 Septembre 2018.
- Taha K., El Attar I., Raif A., Thami Alami I., Aurag J., Béna G. and Berraho E. (2018). *Rhizobium laguerreae* in combination with *Enterobacter aerogenes* and *Bacillus* sp improves lentil water stress tolerance. Forum "Research and Innovation as Tools for Sustainable Agriculture, Food and Nutrition Security. CIHEAM, Bari, Italy 17-20 Septembre 2018.
- El Attar I., Diouf B., Ait Jenk H., Taha K., Thami Alami I. and Aurag J. (2017). Screening of effective native common bean (*Phaseolus vulgaris*) rhizobia and their use in mixed inocula with Plant Growth Promoting Rhizobacteria under different phosphorus conditions, 20^{ème} congrès international de Fixation d'azote Granada, Espagne 3-7 Septembre 2017.
- Taha K., Berraho E., El Attar I., Dekkiche S., Aurag J., Béna G. (2017). *Rhizobium laguerreae* is the main nitrogen-fixing symbiont of cultivated lentil (*Lens culinaris* Medik.) in Morocco. 20^{ème} congrès international de Fixation d'azote Granada, Espagne 3-7 Septembre 2017.
- Benjelloun I., Thami Alami I., El Khadir M., Udupa S.M., Aurag J., Berraho E. and Douira A. (2016). Effect of dual inoculation of chickpea and lentil with stress tolerant rhizobia and plant growth promoting bacteria in Morocco. The 3th Edition of International Congress: Microbial Biotechnologies for Development", Mohammedia, Maroc, 24-26 octobre 2016.
- Benjelloun I., Thami Alami I., El Khadir M., Udupa S.M. and Douira A. (2016). Genotypic and phenotypic diversity for tolerance to environmental stresses of rhizobia nodulating *Lens culinaris* in Morocco. The 3th Edition of International Congress: Microbial Biotechnologies for Development", Mohammedia, Maroc, 24-26 octobre 2016.
- El Attar I., Diouf B., Thami Alami I., Aurag J. (2016). Effet de la co-inoculation avec des souches de rhizobium et de PGPR sur la croissance du haricot (*Phaseolus vulgaris*) en conditions semi contrôlées. 1^{ères} Rencontres Francophones sur les Légumineuses, Dijon, France, 31 mai et 1er juin 2016.
- El Attar I., Diouf B., Thami Alami I. and Aurag J. (2016). Common bean co-inoculation with plant growth promoting rhizobacteria and rhizobia: impact on nodulation and growth under greenhouse. International Conference on Pulses, Marrakech, Morocco. 18-20 April, 2016.
- Benjelloun I., Thami Alami I., Udupa S.M. and Douira A. (2016). Phenotypic and genotypic diversity of Rhizobia nodulating lentil and chickpea in Morocco and their utilization. International Conference on Pulses, Marrakech, Morocco, 18-20 April, 2016.
- Benjelloun I., Thami Alami I., El Khadir M., Henkrar F., Udupa S.M., Douira A. (2015). Phenotypic and genotypic diversity for tolerance to the environmental stresses in rhizobia nodulating chickpea in Morocco. Congrès "Feed the Future – Chickpea Innovation Lab Meeting". Pyramid Resort, DebreZeit, Ethiopia, August 24-27.

- Taha K., Berraho E., Béna G., Aurag J. (2015). Genotypic diversity and structure of symbiotic *Rhizobium* populations associated with cultivated lentil (*Lens culinaris* L.) in Morocco. Congrès international : Biotechnologie au Service de la Société "BioSeS 2015", Fes, Maroc, 22-24 octobre 2015.
 - El Attar I., Thami Alami I., El Khadir M., Aurag J. (2015). Diagnosis of common bean inoculation needs and selection of effective bacterial biofertilizers adapted to soil conditions of the Skhirate region in Morocco. Rhizosphere 4 Conference. Maastricht, Netherlands, 21-25 June 2015.
 - Taha K., Berraho E., Béna G., Aurag J. (2015). Population genetic diversity and structure of symbiotic rhizobia nodulating lentil (*Lens culinaris*) in Morocco. Rhizosphere 4 Conference. Maastricht, Netherlands, 21-25 June 2015
 - Benjelloun I., Thami Alami I., El Khadir M., Udupa S.M. and Douira A. (2014). Need for dual inoculation of chickpea (*Cicer arietinum*) and lentil (*Lens culinaris*) with rhizobia and mycorrhiza in Morocco. 16^{ème} congrès de l'association africaine de la fixation biologique de l'azote et le 4^{ème} del'association marocaine de microbiologie «Biofertilisation des sols et développement durable en Afrique», du 02 au 06 Novembre 2014, Rabat, Maroc.
 - Benjelloun I., Thami Alami I., El Khadir M., Udupa S.M. and Douira A. (2014). Phenotypic and genotypic diversity of rhizobia nodulating lentil (*Lens culinaris*) in Morocco. Second Adam Kondorosi symposium "Frontiers in Legume Biology" 11 et 12 Décembre 2014, CNRST, ISV, Gif-sur-Yvette, France.
 - Oualkadi L., Berraho E. and Aurag J. (2012). Characterization of plant growth promoting endophytic bacteria for lentil and chickpea plants. Congrès international Microbiol 2, Marrakech, 2-4 octobre 2012.
 - Benjelloun I., Thami Alami I., El Khadir M., Udupa S.M. and Douira A. (2012). Characterisation of rhizobia nodulating chickpea in Morocco for tolerance to environmental stresses. Congrès international Microbiol 2, Marrakech, 2-4 octobre 2012.
 - Oualkadi L., Berraho E. and Aurag J. (2012). Selection of plant growth promoting endophytic bacteria for lentil and chickpea plants. 1st World Congress- Biostimulants in Agriculture, Strasbourg, France, 26-29 Novembre 2012.
- 3. Encadrement de travaux de fin d'étude (Formation de Master et filière d'ingénieur)**
- Le projet BIOFERT comporte un volet formation par la recherche très important, avec la soutenance de huit projets de fin d'études du cycle Master et un diplôme d'Ingénieur d'Etat :
- Chafi Safaa 2019 : Survie des souches de *Rhizobium* et de PGPR dans différents supports d'inoculum et effet de l'enrobage sur la germination des graines de haricot (*Phaseolus vulgaris*) dans des conditions de stress salin.
 - Raïf Amina 2017 : Effets combinés des souches de *Rhizobium*, de PGPR et de champignon mycorrhizien sur la croissance de la lentille (*Lens culinaris* Medik.) cultivée sous condition de stress hydrique.
 - Ait Jenk Hajar 2017 : Effet de l'inoculation par des souches de rhizobium et/ou de PGPR sur la croissance du haricot vert (*Phaseolus vulgaris*) cultivé sous différents régimes phosphatés.
 - Diouf Boubakar 2016 : Effet de l'inoculation avec des souches de rhizobium et/ou PGPR sur la croissance du haricot (*Phaseolus vulgaris*) sous serre.
 - Zineddine Hamza 2016 : Effet de l'inoculation avec des souches de rhizobium et/ou PGPR sur la croissance du haricot (*Phaseolus vulgaris*) cultivé sous serre avec différentes sources de phosphate
 - Hnini Mohammed 2015 : Etude de l'effet bénéfique des rhizobactéries sur la croissance des légumineuses
 - Ouadirrou Hayet 2014 : Isolement et caractérisation des rhizobactéries bénéfiques pour la croissance de la lentille
 - Khairouni Younes 2012 : Effet de la co-inoculation par des bactéries PGPR et *Rhizobium leguminosarum* sur la croissance de la lentille.
 - Oubohssaine Malika 2012 : Effet de la co-inoculation par *Mesorhizobium* et des bactéries PGPR sur la croissance du pois chiche (*Cicer arietinum* L.).

4. Soutenances de thèses de doctorat

Quatre thèses de doctorat ont été démarrées dans le cadre de projet BIOFERT, une a été soutenue par Mlle Kaoutar TAHA le 21/07/2018. Titre : Diversité et structure génétique des rhizobiums nodulant la lentille (*Lens culinaris*) au Maroc, caractérisation symbiotique et tolérance au déficit hydrique. Les autres thèses sont en phase finale de rédaction.

5. Renforcement de l'infrastructure de recherche

Le projet BIOFERT a permis aux deux laboratoires partenaires de compléter ou renouveler leurs équipements scientifiques, ce qui a permis la réalisation des expérimentations et analyses prévues dans le projet. Ces équipements ont aussi permis à des dizaines de masterants, doctorants, chercheurs et enseignants-chercheurs appartenant aux deux laboratoires et travaillant sur d'autres thématiques de mener à bien leurs travaux de recherche.

6. Ouverture sur le monde socio-économique

Le Projet BIOFERT et en particulier la technique et les avantages de l'inoculation des légumineuses ont été présentés à plusieurs rencontres organisées régulièrement par l'INRA au profit des agriculteurs dans les 3 sites qui ont accueilli les essais au champ **réalisés dans le cadre du projet**. De même, une présentation du projet a été faite à la troisième édition des Rencontres de l'Innovation de Rabat, sous le thème «*L'Innovation au service du Développement Durable*» organisées par la CGEM et le CNRST, Jeudi 05 Mai 2016. L'objectif de cette présentation était de montrer l'intérêt des biofertilisants bactériens comme produits biotechnologiques innovants pouvant constituer une alternative ou un complément aux engrais et pesticides chimiques dans le cadre d'une agriculture durable et respectueuse de la santé de l'homme et de l'environnement.

Conclusions

Les résultats scientifiques probants obtenus dans le cadre du projet BIOFERT, de même que les innovations introduites au niveau de la formulation, prouvent que les biofertilisants bactériens constituent une alternative crédible et économique pour remplacer, au moins partiellement, les engrais chimiques. En effet, les résultats obtenus dans le cas de la lentille et du pois chiche cultivés dans la région des Zairs durant trois campagnes agricoles, prouvent sans nul doute, l'importance et la pertinence de la pratique de l'inoculation des légumineuses par des biofertilisants bactériens sélectionnés. Cette pratique agro-biotechnologique devrait être **étendue** aux autres zones de culture de ces légumineuses alimentaires importantes pour l'alimentation des marocains et qui sont actuellement importées en grandes quantités.



Focus

Marocains de l'extérieur - 2017 ¹ Hétérogénéité, attachement au pays et éclosion d'une nouvelle identité hybride

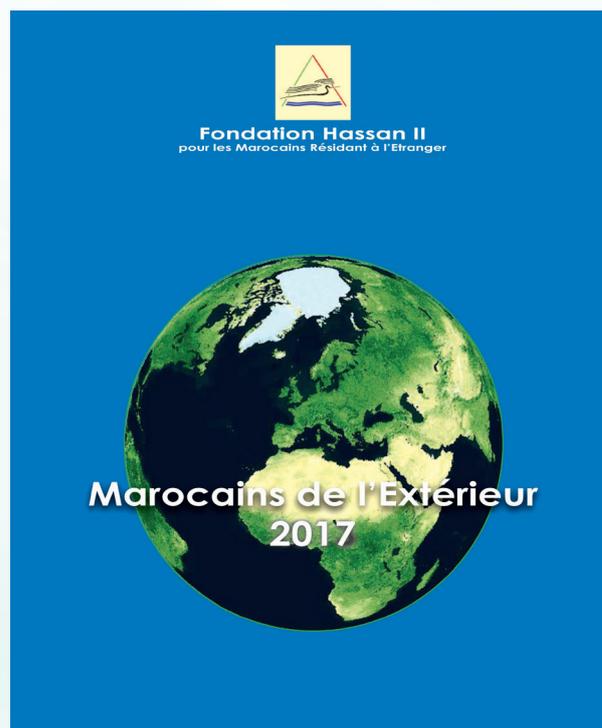
Mohamed Berriane

Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques



La livraison du Bulletin de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques datée de décembre 2013 (volume 14) a rendu compte de la parution de *Marocains de l'extérieur - 2013* ² que publie régulièrement la Fondation Hassan II pour les Marocains Résidant à l'Étranger.

Quatre ans après, vient de paraître en 2018, *Marocains de l'extérieur - 2017*, confirmant la régularité de cette publication. En suivant l'évolution du phénomène migratoire à partir, vers et à travers le Maroc, on est frappé aujourd'hui par les mutations que vit le système migratoire marocain : nouvelles formes de mobilités, nouveaux types de flux, nouvelles fonctions migratoires du pays et flux d'immigrants venant à la fois du sud et du nord constituent les nouvelles tendances de ce système migratoire. Désormais on s'interroge sur la nouvelle position du Maroc en tant que carrefour migratoire ou principal hub reliant deux systèmes migratoires, le système euro-méditerranéen et le système africain. Partant de l'hypothèse que le rôle du Maroc dans le système migratoire euro-africain ainsi que son statut migratoire ont commencé à changer depuis le début du XXI^{ème} siècle, et que le Maroc évolue progressivement vers la situation d'un pays de destination pour les migrants d'Afrique sub-saharienne, d'Europe et d'ailleurs, certains chercheurs n'hésitent pas à envisager un début de transition migratoire pour le Maroc (Haas, 2014 ³ et Berriane, Haas, Natter, 2016 ⁴). Enfin, la



présence croissante d'immigrés sur le sol marocain confronte la société à des défis sociétaux et à des questions juridiques caractéristiques d'un pays d'immigration et les dernières décisions prises par le Maroc en termes de politique migratoire confirment la prise de conscience officielle de ce changement de rôle. On s'interroge également sur les effets de ces nouvelles tendances sur les transformations actuelles de la société et de l'État marocains, ainsi que sur les différentes directions

- 1- Berriane M. (sous la direction), (2018), Marocains de l'extérieur – 2017, Edition de la Fondation Hassan II des Marocains résidant à l'étranger, 736 pages.
- 2- Berriane M. (sous la direction), (2014), Marocains de l'extérieur – 2013, Edition de l'Observatoire des Marocains résidant à l'étranger, 609 pages.
- 3- de Haas, H. (2014), Un siècle de migrations marocaines : transformations, transitions et perspectives d'avenir, in *Marocains de l'extérieur – 2013*, (sous la direction de M. Berriane). Publications de la Fondation Hassan II pour les Marocains résidant à l'étranger, 700 pages, pp. 61-72.
- 4- Berriane M., de Haas H. & Natter K. (2015), Introduction: revisiting Moroccan migrations, *Journal of North African Studies*, Special Issue: Revisiting Moroccan Migrations, Volume 20, Issue 4, pp. 503-521 <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13629387.2015.1065036>

que les migrations marocaines pourraient prendre dans l'avenir?

Mais en orientant les recherches et les réflexions dans ces directions, certes légitimes, on doit garder présent à l'esprit **le fait que le Maroc, pays d'émigration avant tout, a une importante communauté marocaine à l'étranger**, évaluée aujourd'hui entre 4 et 5 millions de personnes et répartie sur les cinq continents. Or, cette communauté tout en augmentant suite à de nouveaux apports, mais aussi par une procréation sur place, évolue dans ses caractéristiques socio-démographiques, culturelles, économiques et politiques. Tout en s'équilibrant démographiquement et en s'enracinant dans les pays d'accueil, elle vieillit, s'intègre et adopte de nouvelles configurations, mais en restant fortement attachée à son pays d'origine. Ces mutations de la communauté marocaine de l'extérieur s'accompagnent inmanquablement de nouveaux problèmes.

Le Maroc qui reste également attaché à ses Marocains de l'extérieur a le devoir de les accompagner et pour cela, il doit bien les connaître et les comprendre. Et c'est le rôle que s'est donné la Fondation Hassan II des résidents marocains à l'étranger qui, pour servir ces Marocains, doit constamment renouveler cette connaissance. Parmi les outils mis au service de cette connaissance, la série «Marocains de l'extérieur» maintenant sa régularité de parution tous les 4 ans, publie sa quatrième édition. Comme les précédentes éditions, l'objet de celle-ci est de suivre les mutations continues de cette migration en identifiant ses nouvelles tendances à travers les panoramas les plus à jour des différentes communautés marocaines vivant à l'étranger.

Pour cela, elle poursuit et consolide l'approche inaugurée avec l'édition de 2013 qui avait innové sur un certain nombre de points. La parution de cet ouvrage qui rend compte de profondes mutations des communautés marocaines à l'étranger est une occasion pour consacrer le focus de ce numéro du Bulletin de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques à ce thème.

1. Considérations méthodologiques

La continuité avec l'édition précédente concerne tout d'abord la méthodologie suivie pour cette livraison. Celle-ci concerne les sources, les auteurs, le volet thématique, le volet traitant des Marocains par pays de résidence et la cartographie.

Cette édition se fait tout d'abord remarquer par un important renouvellement des auteurs avec une forte présence des jeunes chercheurs de l'émigration. Sur les 22 auteurs mobilisés pour rédiger les 24 chapitres, 15 n'avaient jamais participé aux éditions précédentes de Marocains de l'extérieur et ont pu, grâce à leurs différents profils et leurs approches originales, apporter un sang et un regard nouveaux à cette édition. Par ailleurs, la moitié de ces auteurs est composée de jeunes chercheurs qui commencent à émerger et 10 parmi eux appartiennent aux jeunes de l'immigration en Europe ou aux Amériques.

Tranchant avec les éditions précédentes, celle de 2013 avait introduit un volet thématique qui précédait les états des lieux des communautés marocaines à l'étranger par pays, point fort de cette veille. Il s'agissait d'analyses thématiques transversales à toutes ces communautés ayant comme principal objectif de contextualiser les analyses par pays, analyses qui ne peuvent être bien menées si on ne tient pas compte à la fois des grandes évolutions que connaissent les communautés marocaines à l'étranger, et les principaux progrès de la recherche scientifique dans la production d'un savoir autour de ces migrations. Poursuivant sur cette voie, la présente édition a procédé à une sélection des résultats des recherches les plus récentes en sollicitant des contributions auprès des chercheurs et des équipes de recherche les plus en vue travaillant sur les migrations marocaines. Les thèmes retenus sont ceux qui se sont imposés au cours des dernières années et qui sont liés aux évolutions récentes de la communauté marocaine à l'étranger. Nous avons également abordé des sujets importants pour la connaissance des Marocains de l'extérieur, mais peu ou rarement abordés. C'est ainsi qu'ont été sélectionnés des sujets tel que la vieillesse en émigration, la migration féminine, la

migration et le développement local et régional, l'enseignement de la langue et de la culture d'origine, le renouveau religieux et les productions culturelles et artistiques. Les communautés juives marocaines en Europe et dans les Amériques ont fait partie aussi de cette sélection. Et comme en 2013, afin de situer ces résultats de recherches, il a été jugé utile de réserver un premier chapitre à une nouvelle mise à jour sur l'état des lieux de la recherche sur les migrations marocaines.

Pour ce qui est du choix des pays à étudier, cette édition a opté pour des essais d'approfondissement. Rappelons que le parti pris dès le lancement de la série «Marocains de l'extérieur» était d'en faire une sorte d'annuaire avec une actualisation régulière des données relatives aux Marocains de l'extérieur. Ceci impose de revisiter à chaque fois les communautés marocaines dans les mêmes pays étudiés dans les éditions précédentes. De ce fait, l'édition 2018 reprend les mêmes pays retenus dans les éditions précédentes, soit en raison du nombre important de Marocains qui y résident, soit pour leur intérêt quant aux tendances évolutives de cette migration dans le temps et l'espace, même quand les effectifs des Marocains ne sont pas très élevés. Ce qu'apporte la présente édition c'est le choix de reprendre certaines destinations de l'émigration marocaine qui ont été traitées au niveau général dans les éditions précédentes pour les étudier avec un peu plus de détail. Les Marocains vivant dans les pays d'Afrique avaient été analysés comme un tout, alors que cette migration a connu des évolutions récentes à souligner. Elle est devenue plus visible en rapport avec la densification de la vie relationnelle entre le Maroc et l'Afrique et de nouvelles destinations, bien qu'encore statistiquement résiduelles, sont, en termes de tendances et de signification, très importantes. Deux chapitres sont consacrés à ce continent, le premier traite de deux pays représentatifs de l'Afrique de l'Ouest, le Sénégal et la Côte d'Ivoire en tant que destinations aujourd'hui classiques et le second explore deux autres, le Gabon et la Guinée Equatoriale, qui illustrent les nouveaux foyers migratoires de l'Afrique Centrale. Et en lieu et place d'un chapitre couvrant tous les pays arabes de l'Algérie au Golfe persique, et forcément très général, l'analyse se

focalise sur deux ensembles de pays : l'Algérie et la Tunisie pour le Maghreb et le Qatar et les Emirats Arabes Unis pour les pays du Golfe. Cela a permis de montrer les différences fondamentales entre une migration ancienne et régionale et une autre très lointaine, mais extrêmement récente. Selon les cas, les caractéristiques des Marocains, leur quotidien et les perspectives qu'ils ont devant eux sont très différents et riches d'enseignements.

Au total, la présente livraison traite à travers 13 chapitres des cas de l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne, la France, la Hollande, l'Italie et le Royaume Uni en Europe, le Canada et les Etats-Unis d'Amérique, l'Afrique de l'Ouest (Sénégal et Côte d'Ivoire) et l'Afrique Centrale (Gabon et Guinée Equatoriale) en Afrique subsaharienne, le Maghreb (Algérie et Tunisie) et les pays du Golfe (Qatar et Emirats Arabes Unis).

Concernant le contenu de ces contributions par pays, l'approche type « annuaire » a été reconduite. Les différents auteurs ont été invités à mener des analyses et des descriptions selon les mêmes rubriques et pour tous les pays, ce qui facilite les comparaisons à la fois entre les différents pays et dans le temps. Mais en même temps la ligne éditoriale a veillé à ce que cette standardisation laisse assez de souplesse pour que ces textes conçus comme des textes d'auteurs puissent tout en tenant compte des sous-thèmes des différentes rubriques avoir la liberté de les présenter selon l'ordre qui convient le mieux à la problématique choisie comme fil directeur.

Enfin, et comme lors de la dernière édition, une importance particulière a été accordée au traitement cartographique pour suivre le déploiement spatial des Marocains du monde. Lorsque la disponibilité de données statistiques détaillées le permettait, ces données ont été mobilisées par une méthodologie appropriée pour l'établissement de cartes originales traitant de la distribution spatiale des Marocains de l'extérieur.

2. Consolidations des tendances déjà soulignées en 2014 et nouvelles tendances

Sans pouvoir rendre compte avec détails du contenu des 24 chapitres et 736 pages, on peut

dégager quelques traits saillants de cette nouvelle livraison en les ramenant à 4 grands points.

La grande hétérogénéité des migrants marocains

La migration marocaine est aujourd'hui composée de différents groupes aux profils variés et qui résultent de l'histoire de cette migration, des différents contextes où elle se trouve et de ses motivations.

- Des migrations et non une migration

La migration marocaine qui s'est étalée sur une très longue durée s'est faite par des vagues successives, ce qui explique qu'on soit en présence non pas d'une migration marocaine, mais de plusieurs migrations. Aujourd'hui avec les nouveaux flux qui s'organisent vers les pays d'Afrique ou ceux du Golfe, cette hétérogénéité augmente de façon considérable et il y a peu de similitudes entre les émigrés de la première génération nés au Maroc et aujourd'hui retraités dans les pays européens et ceux des générations suivantes nés dans ces mêmes pays ou avec les jeunes cadres qui dirigent des sociétés dans des pays d'Afrique de l'Ouest ou l'Afrique Centrale ou encore les jeunes expatriés marocains ou maroco-européens envoyés dans les pays du Golfe par les grandes multinationales. Phasage de la migration, différents contextes des pays d'accueil et évolutions propres à chaque communauté expliquent les décalages observés autrefois et qui se sont accusés aujourd'hui.

- Vieillesse et migration féminine

Parmi les facteurs de cette hétérogénéité retenons les évolutions démographiques récentes de cette migration. Omar Samaoli rappelle qu'on ne peut pas renvoyer indéfiniment l'émigré à sa seule condition de travailleur et d'actif et qu'il est temps de tenir compte du vieillissement des Marocains de l'extérieur tout en considérant la gestion de cette étape de la vie. Chadia Arab et Nassima Moujoud pour leur part, proposent de penser la migration marocaine à partir des expériences des femmes qui partent seules et travaillent en Europe tout en s'interrogeant sur cette féminisation qui ne cesse de croître en mettant en évidence son importance

et sa diversité, alors que le discours dominant la réduit «à l'image de l'épouse, économiquement inactive et dépendante du migrant qui lui a fait le choix de partir et de travailler».

- Retour sur les Juifs marocains

L'émigration des Juifs marocains peu étudiée dans les éditions précédentes et que l'on trouve aujourd'hui répartis dans de nombreux pays, mais qui demeurent dans leurs majorités attachées au pays d'origine. Mohammed Kenbib focalise l'analyse sur les Juifs marocains d'Europe, là où ils sont les plus nombreux en mettant en évidence les principales étapes de leur immigration dans le passé et plus récemment, leur degré d'intégration dans les différents environnements. Alors que Amar Boum, part à la recherche des Juifs marocains des Amériques dont l'histoire est peu connue malgré le fait que leur installation précoce dans la région est antérieure à de nombreuses communautés juives et chrétiennes d'Europe et du Moyen-Orient.

Une migration en constante recomposition

Cette hétérogénéité de la communauté marocaine de l'extérieur s'explique également par ses évolutions et ses recompositions constante. Parmi de nombreuses recompositions que les différents chapitres analysent, retenons deux et qui sont les baisses observées dans les effectifs et les redéploiements spatiaux.

- Le ralentissement des arrivées et des naturalisations

Un rapport récent à propos de l'immigration marocaine dans les pays de l'OCDE insiste sur le fait que depuis 2013, le Maroc n'appartient plus aux pays affichant les flux migratoires les plus élevés vers les pays de l'OCDE (OCDE, 2017). Il semblerait en effet, que globalement la longue tendance à la hausse observée jusqu'en 2008 a laissé la place à une longue tendance à la baisse des flux émis par le Maroc vers ces pays. Désormais, le Maroc ne ferait plus partie du top 10 des pays d'origine des flux d'émigration à destination de cette zone et il est largement dépassé par la Chine, le Mexique, les Philippines, l'Inde et la Pologne.

Les cas présentés dans ce livre confirment cette conclusion au moins au niveau des statistiques officielles. Or, selon ces données, non seulement il y a stagnation, mais parfois il y a même baisse, si on considère que les Marocains naturalisés sont automatiquement soustraits des statistiques qui traitent des étrangers. Ceci traduit en fait une stabilisation des communautés marocaines en Europe avec quelques retours au pays relevés ici et là.

Cette baisse des effectifs des résidents réguliers s'accompagne également d'une baisse de la demande sur les naturalisations. L'édition de 2014 avait insisté sur l'augmentation spectaculaire des naturalisations des Marocains. Or, il semblerait que ce mouvement enregistre également un certain ralentissement surtout dans les pays d'ancienne immigration marocaine. En France, le nombre de Marocains naturalisés chaque année est passé de 38.000 en 2000 à 16.662 en 2013 en raison du durcissement des conditions d'obtention sur lesquels s'arrête Thomas Lacroix. Aux Pays-Bas les partis politiques n'apprécient pas la double nationalité et une loi datée de 2009, stipule que tous les demandeurs de nationalité néerlandaise doivent signer une déclaration d'allégeance dans laquelle le demandeur déclare être loyal et respecter toutes les valeurs et lois néerlandaises. Les naturalisations sont en nette diminution : de 5.797 en 2010, elles sont passées à 3.364 en 2016 (Nadia Bouras). La même tendance est observable en Belgique : de 7.753 en 2006 elles sont passées à 3.996 en 2016 (Fatima Zibouh). Même un pays comme l'Espagne qui a connu une augmentation soutenue des naturalisations des Marocains avec un pic remarquable de 46.547 en 2013, l'augmentation continue certes, mais de façon moins spectaculaire (Mohammed Khaldi).

- Les recompositions territoriales

Un autre constat de 2014 qu'il faut légèrement nuancer aujourd'hui concerne la distribution spatiale des Marocains dans certains pays. Jusqu'à maintenant la tendance était à la sédentarisation des Marocains dans l'espace et de ce fait, on

observait peu de mouvements, les régions les plus fortement peuplées étaient toujours les mêmes. Or, il semblerait que là aussi il faille noter quelques mouvements de redistribution. En France, on observe une redistribution de la population marocaine, depuis les départements de l'Est qui sont d'anciennes régions d'installation d'une immigration ouvrière, aujourd'hui en crise à la fois économique (chômage) et sociale (signalée par le vote Front National), vers une façade atlantique où la présence marocaine a jusqu'ici été faible mais qui bénéficie de conditions économiques plus favorables (Thomas Lacroix). L'Espagne affiche la même mobilité des Marocains. Que ce soit les étudiants à la recherche de certaines filières ou les travailleurs poussés par les effets de la crise, les Marocains d'Espagne bougent sans cesse (Mohammed Khaldi).

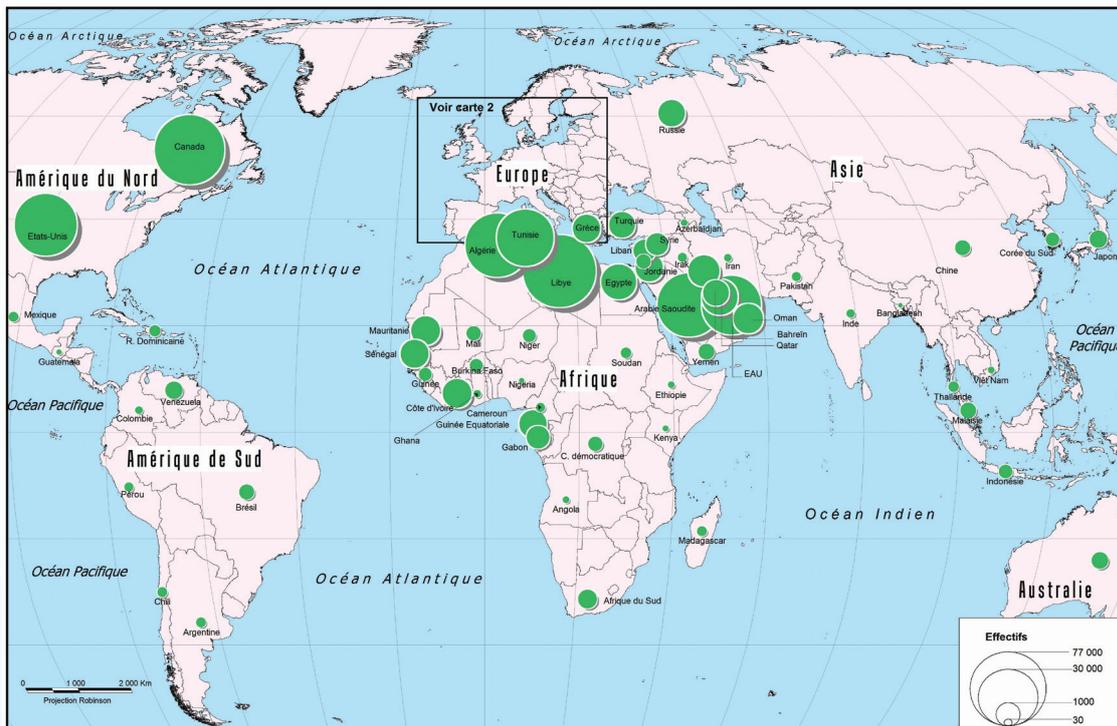
L'implication constante de la migration dans le développement du pays

Si les diverses évolutions montrent les mutations profondes que vivent les communautés marocaines de l'étranger, il y a un aspect qui demeure inchangé malgré les mutations et la durée de l'éloignement. Il s'agit de l'implication dans le développement du pays d'origine.

- Le maintien des transferts

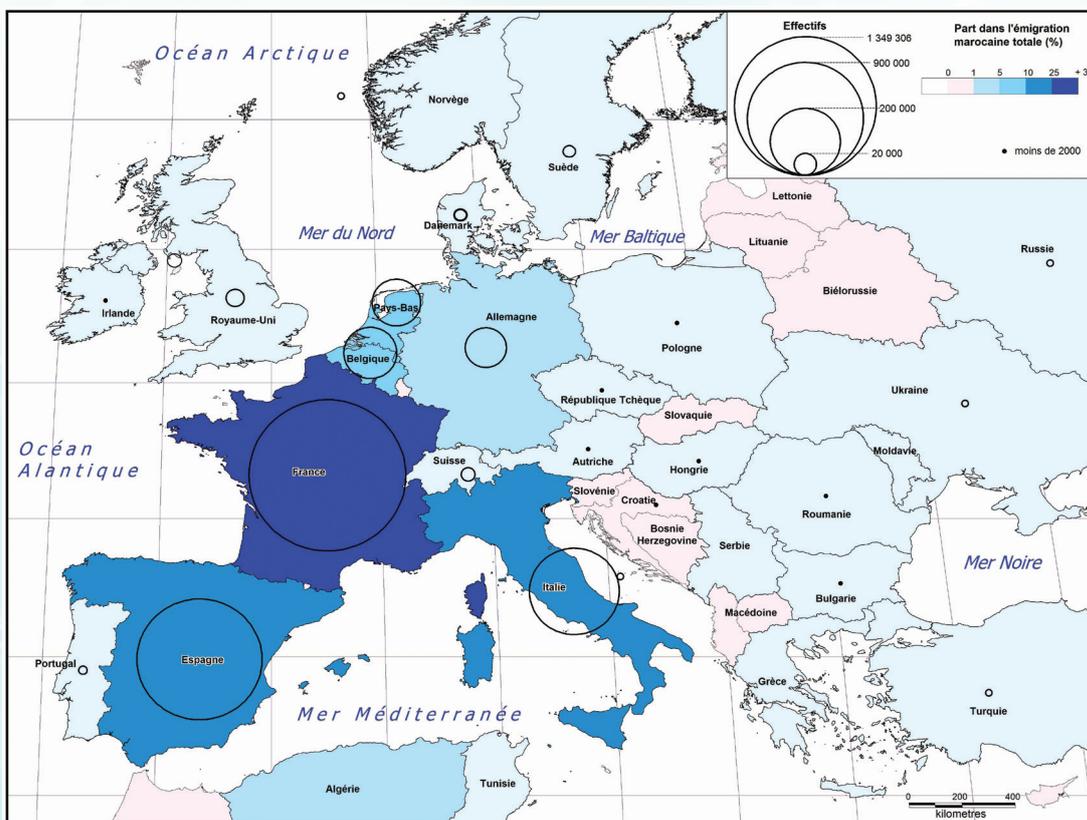
Bien que les émigrés marocains n'affichent en général qu'un taux d'emploi relativement bas et un taux de chômage élevé, ils ont fait preuve parfois d'une grande résilience vis-à-vis de la crise de 2008. Face à la dégradation du marché du travail suite à cette crise, ils ont, soit migré vers le secteur des services, soit opté pour l'aventure de l'entreprenariat comme dans le cas de l'Espagne (Mohamed Khaldi). Quoi qu'il en soit leurs envois au Maroc ont maintenu leurs rythmes. Selon le rapport de l'OCDE (OCDE, 2017) cité plus haut, les Marocains établis dans cette zone ont émis en 2013 le troisième flux de transferts de fonds en pourcentage du PIB du pays, soit 7% et n'ont été devancés que par les Philippins (10 %) et les Salvadoriens (16 %).

Carte 1 : Répartition des Marocains dans le monde (hors Europe) – 2016



Source : DACS - 2016

Carte 2 : Répartition des Marocains en Europe – 2016



Source : DACS - 2016

- L'implication de la migration dans les projets du pays : régionalisation et développement local et régional

Un des exemples de cette participation au développement du pays a été abordé à travers le processus de la régionalisation en cours (Thomas Lacroix). La réforme marocaine, reprenant à son compte l'approche territorialisée du développement, supposait la mise en collaboration progressive d'acteurs étatiques et non étatiques, locaux et internationaux, individuels et collectifs. Et on le sait, la territorialité «réelle» de certaines régions marocaines se caractérise par ses extensions transnationales, portées par les émigrés et leurs transferts. Tel est le cas des deux régions du Souss-Massa et de l'Oriental qui font l'objet de nombreuses actions impliquant des émigrés et leurs associations et bénéficiant du soutien de différents organismes nationaux et européens. Cette interrogation sur l'insertion des migrants et leurs organisations dans ce processus de régionalisation n'omet pas de souligner les problèmes et les limites.

Les associations créées par la migration marocaine participent également aux transferts des moyens financiers, mais surtout humains. Que ce soit au Royaume Uni, où est apparue une nouvelle génération d'associations dont certaines se sont illustrées suite à l'incendie tragique de Grenfell de 2014 (Miryam Cherti) ou en Allemagne où les associations passent à une vitesse supérieure avec les initiatives des migrants hautement qualifiés de mises en réseau avec le pays d'origine (Khatima Bouras-Ostmann), le mouvement associatif maintient sa présence.

Intégration et identités

L'éloignement dans le temps et dans l'espace du pays d'origine ajouté aux sollicitations et aux nécessités de l'intégration dans la société d'accueil n'empêchent pas le Marocain qui vit à l'étranger de maintenir son attachement à son pays d'origine. Il arrive même à transmettre cet attachement aux générations suivantes qui sont nées et qui ont grandi en Europe, qui à leur tour développent une culture et une identité hybrides.

- La question de l'enseignement de la langue et de la culture d'origine

L'installation dans la durée des Marocains à l'étranger et le développement des générations

ayant suivi la première, ainsi que l'évolution de ces Marocains entre deux cultures, celle d'origine qu'ils côtoient à l'occasion de leurs séjours au Maroc, et celle du pays d'accueil qui est omniprésente, posent la question de l'enseignement des langues et des cultures d'origine. L'ouvrage rend compte d'une évaluation menée par le Conseil Supérieur de l'Education, de la Formation et de la Recherche Scientifique du programme de l'enseignement des langue et culture d'origine (ELCO) (Mohamed Berriane), pour voir jusqu'à quel point ce programme a atteint les deux objectifs de la préservation de l'identité culturelle et de l'attachement au pays d'origine. Un autre chapitre 6 (Myriam Cherti), s'arrête sur l'expérience de l'enseignement parallèle au Royaume Uni qui est dispensé en dehors des établissements scolaires réguliers à l'initiative d'associations et de mosquées.

- L'importance des dynamiques associatives dans l'intégration et l'attachement au pays

Dans les pays où ils peuvent s'organiser en associations, les Marocains ont un parcours tout à fait différent de celui de ceux qui n'ont pas cette possibilité. Dans les pays européens des premières migrations marocaines, ce tissu associatif est bien dense et engage de véritables dynamiques culturelles et sociales. En Belgique, les premières revendications politiques contre les stigmatisations et les discriminations remontent aux années 1970 et vont s'organiser au sein d'associations même si elles sont initialement créées pour des motivations purement culturelles et identitaires. Par la suite, le mouvement associatif va être animé par les Maroc-Belges des générations suivantes et qui, outre des revendications politiques, va engager un processus de productions artistiques et culturelles que des médias portés par ces mêmes jeunes de l'immigration vont rendre plus visible (Fatima Zibouh). Dans les pays africains (Sénégal et Côte d'Ivoire), le paysage associatif a des motivations de solidarité communautaire et de quête d'identité (Johara Berriane). Dans les pays d'immigration plus récente, comme l'Italie et l'Espagne, le mouvement associatif existe certes, mais ne connaît pas le même dynamisme. Alors que dans les pays du Golfe, ce mouvement est inexistant car interdit, et les Marocains qui y résident souffrent sérieusement de cet handicap (Mohamed Berriane).

- L'écllosion d'une nouvelle identité hybride, ancrée dans le legs culturel marocain, et ouverte sur la culture dominante

L'installation dans la durée de la communauté marocaine à l'étranger c'est aussi un rayonnement mondial marocain à travers la littérature. Catherine Enjolet s'attache à montrer l'envergure de la littérature marocaine, l'effervescence des rencontres littéraires de ses écrivains et écrivaines, et l'ampleur des perspectives de cette littérature marocaine de la migration. Quant à Moulim El Aroussi, il donne la réplique à propos des expressions artistiques des Marocains de l'extérieur. En observant le domaine de la création de ces Marocains, l'auteur entrevoit l'écllosion d'une nouvelle identité, qui tout en étant ancrée dans un legs culturel marocain, celui des parents, revêt des aspects tout à fait nouveaux. On assiste alors à la reconstruction d'une nouvelle identité à travers les expressions artistiques.

- Le nouveau religieux

Cette installation dans la durée se traduit enfin par l'esquisse d'un nouveau religieux qui est le produit généralement d'intellectuels formés aux sciences humaines, à itinéraire séculier et qui parfois n'ont pas d'ancrage de formation théologique. Yacob Mahi, dresse un horizon de C'est le cas, par exemple, de l'Islam belge où les Marocains et Belgo-Marocains développent une pensée islamique en pleine effervescence. Cette Islam belge apparaît comme une construction intellectuelle d'une nouvelle pensée, qui s'oppose à la résonance traditionnelle des pays d'origine.

- La participation politique (Belgique, Hollande, Canada)

Ces différentes transitions que vivent les communautés marocaines à l'étranger s'accompagnent enfin d'une mobilité sociale même si elle est lente, l'un des indicateurs de cette mobilité sociale étant la visibilité de plus en plus grande des Marocains dans la vie politique des pays d'accueil. En effet, si la première génération se tenait à l'écart de la vie politique, à part quelques exceptions d'engagement syndical - notamment en France - les générations suivantes s'engagent sur la scène politique. Elles participent aux opérations de vote en tant qu'électeurs et candidats et l'abstention peut être une attitude politique notamment aux Pays-Bas où un certain pessimisme s'installe parmi ces générations (Nadia Bouras). Mais en même temps on relève des percées parmi ces nouvelles générations de personnalités politiques qui peuvent devenir des représentants aux parlements comme en France, Belgique ou Canada ou des élus locaux parfois de grandes villes comme à Rotterdam aux Pays-Bas.

Tels sont les types de mobilités sociales et politiques qui émergent parmi les Marocains de l'extérieur. Précisons toutefois que ces mutations sont surtout valables dans les pays européens et notamment ceux ayant reçu les premières vagues de migrations marocaines comme la France, la Belgique ou les Pays-Bas. Ceci est moins le cas dans les pays européens d'immigration marocaine récente comme l'Espagne ou l'Italie. Et ceci est totalement absent dans les pays africains ou arabes. Dans les premiers, l'immigration est encore très récente et dans les seconds, le modèle migratoire ne permet aucunement ce type d'intégration.

Sommaire

Préface

Omar Azziman

Introduction générale : les nouvelles tendances de la migration marocaine (2013-2017)

Mohamed Berriane

Partie I : Les nouvelles connaissances sur les Marocains de l'extérieur - 2017

Chapitre 1 : Tendances récentes de la recherche sur les migrations marocaines (2010-2017)

Mohamed Berriane

Chapitre 2 : Vieillir au risque de l'immigration : le cas des Marocains du monde

Omar Samaoli

Chapitre 3 : Migration et travail de Marocaines parties « seules » (France, Espagne et Italie)

Chadia Arab et Nasima Moujoud

Chapitre 4 : Migration marocaine, régionalisation avancée et développement local

Thomas Lacroix

Chapitre 5 : Les effets de l'enseignement des Langue et Culture d'origine (LCO) sur la deuxième génération en Europe

Mohamed Berriane

Chapitre 6 : Les Madrassa au Royaume Uni : Ce qu'elles sont et leur rôle dans l'intégration des enfants musulmans et marocains

Myriam Cherti

Chapitre 7 : Le renouveau à conscientisation religieuse : Le champ belgo-musulman

Yacob Mahi

Chapitre 8 : Rencontres littéraires marocaines : Rayonnement mondial des Marocains

Catherine Enjolet

Chapitre 9 : Les expressions artistiques contemporaines des Marocains de l'extérieur ou la re-construction d'une nouvelle identité

Moulim El Aroussi

Chapitre 10 : Les Juifs marocains d'Europe : Passé et présent

Mohamed Kenbib

Chapitre 11 : Circuits diasporiques : Les communautés juives marocaines en Amérique Latine et en Amérique du Nord

Aomar Boum

Partie II : Les Marocains d'Europe

Chapitre 12 : Les Marocains d'Allemagne : Chances et risques de la mondialisation

Khatima Bouras

Chapitre 13 : Les Belgo-Marocains et les Marocains de Belgique : Entre contribution, discrimination et reconnaissance d'un demi-siècle de présence

Fatima Zibouh,

Chapitre 14 : Les Marocains d'Espagne : enracinement et mobilité

Mohamed Khaldi

Chapitre 15 : Les Marocains en France : maturation d'une communauté transnationale
Thomas Lacroix

Chapitre 16 : Les Marocains d'Italie entre coopération et développement
Immacolata Carusso et Sabrina Greco

Chapitre 17 : Les Marocains des Pays-Bas : Efforts d'intégration et instrumentalisation politique
Nadia Bouras

Chapitre 18 : Les Marocains en Grande Bretagne : Une Communauté en mutation continue
Myriam Cherti,

Partie III : Les Marocains d'Amérique

Chapitre 19 : Marocains du Canada : Un phénomène montréalais
Remy Tremblay et France Drolet

Chapitre 20 : Les Marocains des États-Unis : Une communauté d'immigrants en développement
Aomar Boum,

Partie IV : Les Marocains d'Afrique et des pays arabes

Chapitre 21 : Les Marocains d'Afrique de l'Ouest (Sénégal et Côte d'Ivoire) : évolutions d'une communauté en mouvement
Johara Berriane

Chapitre 22 : Les Marocains de l'Afrique Centrale (Gabon et Guinée Equatoriale) : Une nouvelle destination migratoire des Marocains ?
Mhamed Echkoundi

Chapitre 23 : Les Marocains du Maghreb : De l'absence d'intégration régionale à une mondialisation migratoire limitée. (Cas de l'Algérie et de la Tunisie)
Betty Rouland

Chapitre 24 : Les Marocains des pays du Golf (Qatar et Emirats Arabes Unis) : Al Wafidoun et leur diversité
Mohamed Berriane



Nouvelles des académiciens

**L'équipe du Professeur Abdelaziz SEFIANI,
membre résident de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques, à l'origine
de la découverte d'une nouvelle maladie génétique**



Dans son numéro de mars 2019, la prestigieuse revue Nature Communication a annoncé la découverte d'une nouvelle maladie rare associée à des mutations du gène *FAT1*. Cette découverte est née d'une collaboration entre l'équipe du Professeur Abdelaziz SEFIANI, membre résident à l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, enseignant chercheur à l'université Mohammed V et directeur du département de génétique médicale à l'Institut national d'hygiène de Rabat et l'équipe du Professeur Amina Berraho, du service d'ophtalmologie B au CHU Ibn Sina. Les médecins et chercheurs marocains ont identifié deux familles avec une maladie rare, jusqu'alors inconnue, qui se manifeste par une légère dysmorphie, des anomalies des extrémités, une atteinte oculaire et une atteinte rénale. Le séquençage haut débit de l'ADN des patients marocains a permis d'associer cette nouvelle maladie à des mutations du gène *FAT1*. Les résultats préliminaires des équipes marocaines ont suscité l'intérêt et le ralliement de plusieurs grandes équipes internationales (21 équipes de 6 pays différents), ce qui a permis de recruter trois autres familles ayant des symptômes similaires à ceux des patients marocains avec des anomalies génétiques dans le même gène *FAT1*. Des études fonctionnelles sur les conséquences des mutations du gène *FAT1* chez la souris et le poisson-zèbre ont confirmé définitivement le rôle de ce gène dans le développement et la survenue de cette maladie. Le nombre important et la position des signataires marocains du papier publié dans Nature Communication reflète l'importance de la contribution des équipes marocaines à ce travail. Les recherches sur les maladies rares permettent d'une part d'écourter l'errance diagnostique, d'améliorer la prise en charge des malades et le conseil génétique, d'autre part, ces recherches fournissent des informations importantes sur le fonctionnement de l'organisme humain et parfois sur les mécanismes physiopathologiques de maladies plus communes.

Abstract

Homozygous frameshift mutations in *FAT1* causes a syndrome characterized by colobomatous microphthalmia, ptosis, nephropathy and syndactyly. Lahrouchi N, George A, Ratbi I, Schneider R, Elalaoui SC, Moosa S, Bharti S, Sharma R, Abu-Asab M, Onojafe F, Adadi N, Lodder EM, Laarabi FZ, Lamsyah Y, Elorch H, Chebbar I, Postma AV, Lougaris V, Plebani A, Altmueller J, Kyrieleis H, Meiner V, McNeill H, Bharti K, Lyonnet S, Wollnik B, Henrion-Caude A, Berraho A, Hildebrandt F, Bezzina CR, Brooks BP, Sefiani A. Nat Commun. 2019 Mar 12;10(1):1180

A failure in optic fissure fusion during development can lead to blinding malformations of the eye. Here, we report a syndrome characterized by facial dysmorphism, colobomatous microphthalmia, ptosis and syndactyly with or without nephropathy, associated with homozygous frameshift mutations in *FAT1*. We show that *Fat1* knockout mice and zebrafish embryos homozygous for truncating *fat1* mutations exhibit completely penetrant coloboma, recapitulating the most consistent developmental defect observed in affected individuals. In human retinal pigment epithelium (RPE) cells, the primary site for the fusion of optic fissure margins, *FAT1* is localized at earliest cell-cell junctions, consistent with a role in facilitating optic fissure fusion during vertebrate eye development. Our findings establish *FAT1* as a gene with pleiotropic effects in human, in that frameshift mutations cause a severe multi-system disorder whereas recessive missense mutations had been previously associated with isolated glomerulotubular nephropathy.

Le Professeur El Mokhtar ESSASSI, membre du Collège des Sciences Physiques et Chimiques, contribue à la rédaction de deux chapitres du livre intitulé : "Cycloaddition Reactions - Advances in Research and Applications, édité par Professeur Davor Margetic"

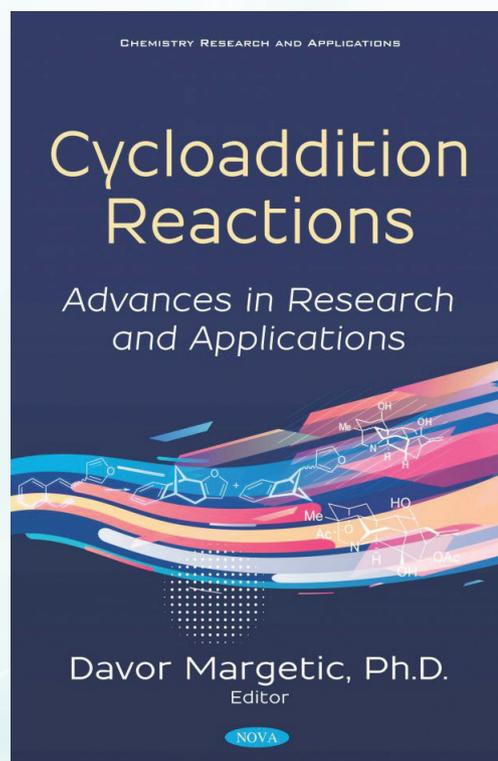


Cycloaddition reactions present a powerful tool in organic synthesis for the construction of cyclic organic molecules. These have been employed in numerous recent papers and covered in several monographs. Besides classical cycloadditions such as Diels-Alder reactions which are universally used by synthetic chemists, since the crucial paper by Sharpless the click reactions are gaining an unprecedented interest and use in synthesis, material and medicinal chemistry. Their importance is reflected in this monograph. The readers can find the contributions of eminent scientists to this volume which cover a broad range of cycloaddition reactions and their utilization in synthesis of (hetero)cyclic molecules of various sizes and structural complexity.

Chapter 1 reviews recent progress in aryne cycloaddition reactions. The important contributions to the methodology of preparation of arynes in mild reaction conditions are described. Among them, the in-situ generation of arynes via the reaction of ortho-OTMS aryl triflates with fluoride ions is the most applicable. By this method, a variety of arynophiles was employed in the synthesis of nitrogen and oxygen containing 5-7 membered heterocycles. Instructive examples of applications in the total synthesis of natural products (radermachol, (\pm)-tylophorine, calothrixins, tubingensin B, (+)-hinckdentine A, cossonidine and (methyl)teretifoliones B) are presented. The importance of O-trimethylsilylaryl triflates and fluoride ions methodology for aryne generation is demonstrated in preparation of bioactive molecules and their applicability in medicinal chemistry research.

Chapter 2. In addition to thermal reactions, photocycloaddition reactions are a complementary tool in synthetic organic chemistry. The employment of photochemical cycloaddition reactions proceed through different reaction mechanisms and provide access to products which could not be obtained in classical reaction conditions. This chapter is a review of excited state transformations of heterostilbenes to polycyclic structures featuring bicyclo[2.1.1], bicyclo[3.1.0] and bicyclo[3.2.1] moieties. Alongside the main products of these types, often unexpected transformations take place. Some of the photocycloaddition products display interesting biological activity.

Chapter 3 reports the results of original scientific research with regards to the application of click reactions in the synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole conjugates with ribofuranosides and



reversed nucleosides. An efficient method for the synthesis of 1,2,3-triazole bridged glycoconjugates with potential biological activity is described and fully supported with the ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy of novel products.

Chapter 4 is a comprehensive review of isocyanide-based cycloaddition reactions. This functionality is highly reactive and participates in many different cycloaddition reactions and annulations. Employment of isocyanide cycloaddition reactions led to the preparation of diverse heterocyclic structures, including asymmetric ones and their applications in medicinal chemistry, in the agricultural, chemical, and supramolecular fields, as well as in the materials sciences.

Chapter 5 gives a review of the synthesis of 1,5-benzodiazepine-2,4-dione derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition reactions. Functionalization of 1,5-benzodiazepine-2,4-dione by the cycloadditions of nitrilimines, nitrile oxides or azides led to diverse heterocyclic substitutions at positions 1, 3 and 5. Molecular structures of novel products were confirmed by X-ray crystal structure analyses.

Synthesis of Polyheterocyclic Systems Containing 1,5-Benzodiazepine-2,4-Dione and Azole Moieties via Cycloaddition Reactions, Youssef Kandri Rodi, Khalid Misbahi, Lhoussaine El Ghayati and El Mokhtar Essassi

Chapter 6. Nitrile imines, nitrile oxides and azides were employed in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with allyl and propargyl substituted 1,5-benzodiazepine, quinoxaline-2-thiones, benzimidazole and isatin to afford derivatives with heterocyclic substituents: pyrazol, isoxazol and triazol. Single crystal X-ray studies of novel products were described, and their biological activity was also reported.

The Use of 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions in the Synthesis of Several Heterocyclic Systems with Potent Applications Lhoussaine El Ghayati, Ahmed Moussaif, Nouredine Hamou Ahabchane and El Mokhtar Essassi

Chapter 7. Guanidines are commonly occurring in nature and constituents some natural products with cyclic structures. Various cycloaddition reactions leading towards cyclic guanidine structures were reviewed. The review also summarized cycloaddition reactions in which functionalized guanidines were acting as the reaction partners.

**Le Pr. Mohamed BERRIANE nommé membre
du "Advisory Panel" du projet H2020
(Financement Union Européenne) AGRUMIG**



Pr. Mohamed BERRIANE, membre du collège Etudes Stratégiques et Développement Économique a rejoint le Conseil Consultatif international qui accompagne le projet de recherche monté dans le cadre du programme européen H2020 intitulé AGRUMIG (Migration governance and Agricultural and rural change). A noter que ce projet international regroupe 16 équipes de recherche appartenant aux institutions suivantes : SOAS – University of London – UK; UoB – University of Birmingham – UK; International Water Management Institute, Sri Lanka; University of Vienna; University of Central Asia/ Mountain Societies, Research Institute – Kyrgyz Republic; National Institute for Economic Research – Moldavie; Universitat di Bologna – Italy; University Mohammed V, Rabat – Morocco; Social Science Baha/ Centre for the Study of Labour and Mobility – Nepal; Raks Thai Foundation – Thailand; OSCE Academy Bishkek – Kyrgyz Republic; Arba Minch University – Ethiopia; Mekelle University/Institute of Population Studies – Ethiopia; Center Polis Asia - Kyrgyz Republic; Haramaya University – Ethiopia; South China Agricultural University – China.



Nécrologie

**Décès du Professeur Jean DERCOURT,
membre associé de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques**



C'est avec une profonde affliction et une grande tristesse que l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques fait part du décès intervenu à Paris dans la nuit du Vendredi 22 Mars au Samedi 23 Mars 2019, à l'âge de 84 ans, du Professeur Jean Dercourt, membre associé de l'Académie depuis 2005 lorsque Sa Majesté Le Roi Mohammed VI, que Dieu Le protège, l'a nommé membre de la Commission de Fondation de l'Académie.

En cette douloureuse circonstance, les membres de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques expriment à sa famille, ses proches et ses amis, leurs vives condoléances et leurs sincères sentiments de compassion, implorant Le Tout-Puissant d'entourer le regretté de Sa miséricorde et de Sa clémence et d'accorder à ses proches patience et réconfort.

Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie à Paris, Pr. Jean Dercourt a dirigé le Laboratoire de géologie comparée des continents et des océans et a coordonné, de 1987 à 1992, le programme du groupement scientifique Tethys associant BP, BRGM, CNRS-INSU, ELF, IFP, IFREMER, SHELL, TOTAL et UPMC, et aussi, entre 1993 et 2001, le programme Péri-Tethys regroupant AGIP, ARCO, BRGM, CHEVRON, CONOCO, ELF, EXXON, IFP, SHELL, et SONATRACH. Professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie depuis 2004. Il a occupé les fonctions de Secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences de France de 1996 à 2010 et de Secrétaire perpétuel honoraire depuis 2011.

Ses domaines d'intérêt ont concerné principalement, la géologie des formations sédimentaires des chaînes de montagnes édifiées depuis 250 millions d'années. Il est auteur ou coauteur de dizaines d'articles scientifiques parus dans des revues internationales et auteur de plusieurs ouvrages scientifiques et pédagogiques.

Membre et puis Président de la société géologique de France, membre de la société belge de géologie fellow de la Geological Society of America, de la société bulgare de géologie, de l'Académie roumaine, de l'Académie hongroise des sciences, membre puis Vice-Président de l'Académie Europaea, membre de l'Académie du Venezuela et de l'Académie Royale de Belgique. Il a reçu plusieurs prix et distinctions dont; le prix Visquenel de la Société Géologique de France (1966), Prix Gonet de la société Industrielle du Nord (1966), médaille Fourmarier de la Société Géologique de Belgique (1968), médaille d'argent (1969), prix Von Buch de la Société géologique d'Allemagne (1996), Award international de l'American Association Petroleum Geology (1999). Docteur Honoris Causa de l'Université des Sciences de la terre de Beijing, de l'Université de Sofia, de l'Université d'Athènes et de l'Institut catholique de Paris. Récipiendaire de deux décorations; Commandeur de l'Ordre National du Mérite et d'Officier de la Légion d'Honneur.

A l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, la contribution du Professeur Jean Dercourt est reconnue de tous, elle a été particulièrement utile et efficace d'abord au sein de la Commission de Fondation, ensuite dans les différentes sessions plénières de l'Académie et enfin au sein du Collège des Sciences et Techniques de l'Environnement, de la Terre et de la Mer. Ses exposés et communications au sein de l'Académie se sont toujours distingués par leur grande qualité scientifique, par la rigueur des arguments et par une riche expérience.

L'Académie Hassan II des Sciences et Techniques sera à jamais redevable au Pr. Jean Dercourt pour son grand apport à la mise sur pied de notre jeune Académie.

Puisse Dieu, Le Tout-Puissant, accueillir le défunt dans son vaste paradis et lui accorder une ample rétribution pour les bonnes oeuvres qu'il a accomplies tout le long de sa vie.

«Nous sommes à Dieu et à Lui nous retournons».

Rabat, le 27 Mars 2019

