

Bulletin et Mémoires de l'Académie royale de Médecine de Belgique

Séance publique du 20 mars 2010

G. Meulemans

**Eloge académique du Professeur J. Leunen,
membre honoraire**

M^{me} I. Leclercq

Non-alcoholic fatty liver disease

L. Van Gaal

**Metabolic syndrome – from controversies to ectopic
fat syndrome**

*
* *

Séance publique du 24 avril 2010

Th. Deonna

**Répercussions cognitives et comportementales
d'un dysfonctionnement épileptique survenant
au cours du développement cérébral**

N. Clumeck

**La lutte contre le sida ; entre nouveaux paradigmes
et inerties**

J. Frühling

**Compte rendu des activités académiques durant
l'exercice 2009**

*
* *

Varia

**Séance de remise du Prix de la Fondation Dautrebande
2007-2009, le 11 mars 2010**

T. Godfraind : Allocution

J.E. Dumont : Allocution

G. Kroemer

**Pathophysiological implications of mitochondrial
cell death control**



VOLUME 165/ANNÉE 2010

N^{os} 3-4

PÉRIODIQUE MENSUEL
NE PARAISSANT PAS EN AOÛT

PALAIS DES ACADEMIES
1000 BRUXELLES

Bulletin et Mémoires de l'Académie royale de Médecine de Belgique

Séance publique du 20 mars 2010

G. Meulemans
Eloge académique du Professeur J. Leunen, membre honoraire

M^{me} I. Leclercq
Non-alcoholic fatty liver disease

L. Van Gaal
Metabolic syndrome – from controversies to ectopic
fat syndrome

*
* *

Séance publique du 24 avril 2010

Th. Deonna
Répercussions cognitives et comportementales
d'un dysfonctionnement épileptique survenant
au cours du développement cérébral

N. Clumeck
La lutte contre le sida ; entre nouveaux paradigmes
et inerties

J. Frühling
Compte rendu des activités académiques durant
l'exercice 2009

*
* *

Varia

Séance de remise du Prix de la Fondation Dautrebande
2007-2009, le 11 mars 2010

T. Godfraind : Allocution

J.E. Dumont : Allocution

G. Kroemer
Pathophysiological implications of mitochondrial
cell death control

VOLUME 165/ANNÉE 2010

N^{os} 3-4

PÉRIODIQUE MENSUEL
NE PARAISSANT PAS EN AOÛT

PALAIS DES ACADEMIES
1000 BRUXELLES

Séance publique du 20 mars 2010

SÉANCE PUBLIQUE DU 20 MARS 2010

Au Bureau : M. L. Hue, Président ; MM. J. Frühling, Secrétaire perpétuel, P.-P. Pastoret et W.J. Malaisse, premier et second vice-présidents.

Sont présents :

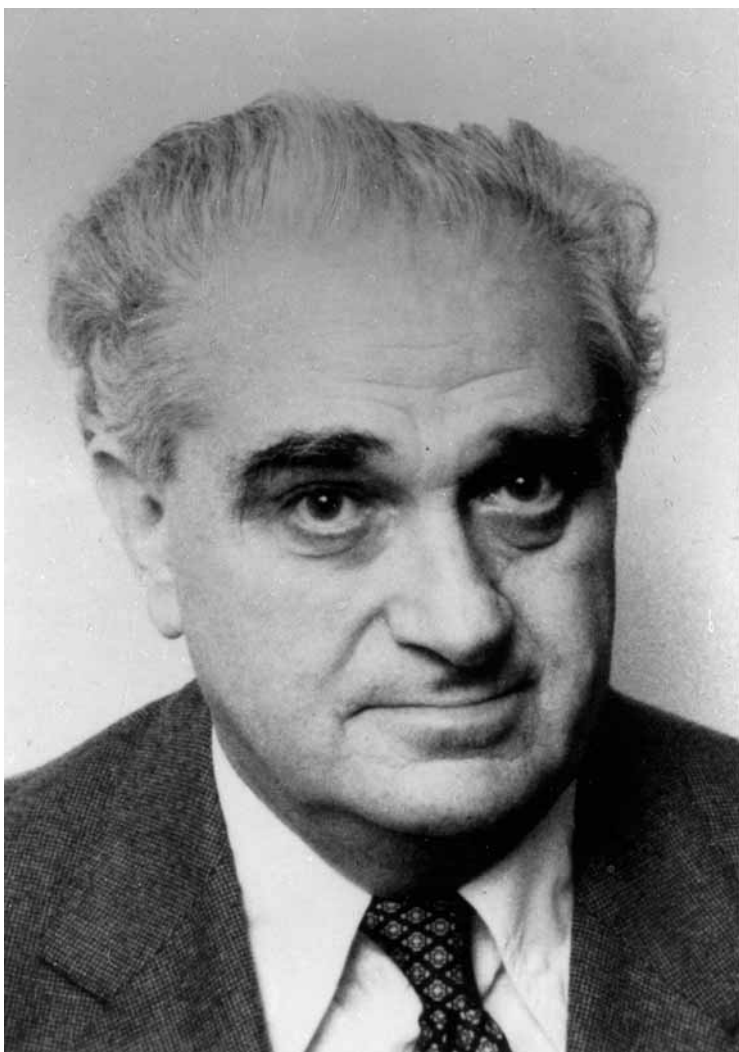
MM. L.-C. Pouplard, T. Godfraind, J. Christophe, P. Vanderhoeft, R. Bernard, Ch. van Ypersele de Strihou, J.-J. Vanderhaeghen, membres honoraires ;

MM. J.-B. Otte, M. Wéry, R. Lauwerys, M. Hanocq, G. Rousseau, U. Gaspard, G. Rorive, J. Boniver, G. Meulemans, J.-M. Boeynaems, B. Van den Eynde, Y. Pirson, R. Kramp, M^{me} D. Balériaux, MM. A. Ferrant, A. Scheen, J.-L. Balligand, M^{me} F. Meunier, membres titulaires ;

MM. J. Content, N. Clumeck, J. Crommen, F. Houssiau, J.-O. Defraigne, J.-P. Dehaye, D. Lison, J. Klustersky, A. Albert, O. Devuyt, B. Lengelé, J.-C. Renauld, membres ordinaires.

MM. E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, A. André, P.-J. Kestens, G. Franck, P. Lefèbvre, membres honoraires ; J. Brotchi, G. Fillet, A. Dresse, G. Moonen, Th. e arsy, J. Melin, J.-C. Henquin, membres titulaires ; E. Van Schaftingen, R. Vanwijck, S. Louryan, J.-C. Pector, G. Casimir, D. Giet, M. Hamoir, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

*
* *



Professeur Joseph LEUNEN

Professeur Joseph LEUNEN

(1921-2009)

Après l'accueil, par le Président et le Secrétaire perpétuel, de la famille de feu le Professeur Jean Leunen, membre honoraire, décédé à Uccle, le 19 mai 2009, à l'âge de 87 ans, l'éloge académique du regretté confrère est prononcé par le Professeur G. Meulemans, membre titulaire.

ELOGE ACADÉMIQUE DU PROFESSEUR J. LEUNEN

par

M. MEULEMANS, membre titulaire

Chers Membres de la famille de Monsieur Leunen,
Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Chers Collègues, Mesdames et Messieurs,

Le Professeur Joseph Leunen est décédé le 19 mai 2009 dans sa 88^e année. C'était un homme remarquable et particulièrement attachant.

Fils d'un artisan tapissier, il effectue ses études durant la seconde guerre mondiale. Inscrit en candidature à l'ULB, il est confronté à la fermeture de son université en novembre 1941. Joseph Leunen est diplômé Dr en Médecine vétérinaire par le jury vétérinaire belge en 1947. Il débute sa carrière dans le département commercial d'une firme pharmaceutique bruxelloise. Après quelques mois d'activité au sein de cette firme, il postule un poste d'assistant chercheur à l'Institut National de recherches vétérinaires (aujourd'hui Centre d'étude et de recherche vétérinaire et agrochimique – CERVA). Recruté et nommé assistant le 14 octobre 1948, il fera toute sa carrière dans cet institut où il sera successivement nommé chef de travaux (1957), directeur du laboratoire de virologie (1962), chef du département de virologie (1966) et finalement directeur de l'établissement de 1975 à 1986.

Joseph Leunen est un pionnier en virologie vétérinaire.

Recruté comme adjoint du Docteur René Willems, sa première mission consista à aider celui-ci à préparer un vaccin trivalent destiné à immuniser les bovins contre le virus de la fièvre aphteuse. Ensemble, ils ont développé, dès 1948, la production de vaccin de type Waldmann. La préparation du vaccin Waldmann nécessitait la multiplication des souches virales dans l'épithélium lingual de vaches saines. Ainsi Monsieur Leunen a mis sur pied toute une organisation complexe nécessitant une grande mobilisation en moyens humains et en nombreuses infrastructures afin de produire de grandes quantités de virus aphteux. Les bovins achetés en Irlande étaient

acheminés en Belgique par bateau; ils étaient inoculés par voie intralinguale dans divers abattoirs, clos d'équarrissage, et installations militaires du pays, puis, après vingt-quatre heures, ils étaient abattus. L'épithélium lingual gonflé par le virus aphteux était alors prélevé et servait d'antigène pour la préparation du vaccin. Les jeunes vétérinaires travaillant au laboratoire, de même que plusieurs vétérinaires miliciens, mis à la disposition de l'INRV par le ministre de la Défense nationale, ont réalisé ce travail organisé et coordonné par le Dr Leunen. En 1950, l'INRV pouvait déjà produire annuellement 300.000 doses de vaccin trivalent bien nécessaires pour tenter de prévenir l'extension d'une épizootie qui frappait quelques 40.000 exploitations à cette époque.

En 1956, assisté par Robert Strobbe, Joseph Leunen a développé la méthode Frenkel de production de virus aphteux. Cette méthode consistait à prélever, dans les abattoirs, des épithéliums linguaux de bovins sains abattus. Ces épithéliums mis en survie dans des milieux adéquats au laboratoire étaient finalementensemencés avec du virus naturel et ce impérativement dans un délai de quarante-huit heures après leur prélèvement. Initialement, Monsieur Leunen a organisé la récolte des épithéliums linguaux dans plusieurs abattoirs de Belgique. Plus tard, en raison du fait que tous les bovins belges étaient vaccinés, il organisa ces prélèvements en Ecosse, en Bretagne et en Yougoslavie. L'acheminement de ce matériel biologique vers le laboratoire d'Uccle devait se faire dans des délais brefs, ce qui demandait une coordination parfaite.

A partir de 1961 et jusqu'en 1990, la vaccination anti-aphteuse généralisée annuelle de tous les bovins âgés de plus de six mois a été rendue obligatoire en Belgique, et l'INRV fabriquait annuellement les 2.500.000 doses du vaccin trivalent anti-aphteux nécessaires pour couvrir tous les besoins du pays. La vaccination anti-aphteuse alliée à une politique d'abattage et de destruction systématique des animaux infectés a ainsi permis d'éradiquer la fièvre aphteuse de Belgique. L'amélioration de la situation sanitaire européenne a motivé la décision de l'Union Européenne d'arrêter la vaccination anti-aphteuse en 1991. L'épisode dévastateur de l'épizootie de fièvre aphteuse qui a touché le Royaume-Uni en 2001 et qui a nécessité l'abattage et la destruction de plus de quatre millions d'animaux, a cruellement rappelé à chacun les dangers de cette maladie particulièrement contagieuse qui frappe les populations bovines, ovines et porcines et a ainsi remis en lumière le rôle primordial joué à l'époque par Joseph Leunen et son équipe.

Dès 1960, le Dr Leunen a développé un service de cultures cellulaires primaires préparées à partir d'organes de foetus bovins prélevés dans les abattoirs. L'utilisation de ces cellules lui a permis de réaliser, en 1962, le premier isolement en Europe du virus de la vulvo-vaginite pustuleuse des bovins (IPV) mieux connu aujourd'hui sous l'appellation de virus herpes bovin 1. Les cultures cellulaires primaires de cellules de reins de foetus bovins développées par Joseph Leunen ont servi et servent encore aujourd'hui d'outil de base pour tous les scientifiques affectés au département de virologie.

Entre 1963 et 1975, Joseph Leunen s'est consacré à la mise sur pied et au développement d'un service de virologie porcine axé sur la lutte contre la peste porcine et le diagnostic des différentes maladies virales du porc. Bien que nommé directeur de l'INRV en 1975, il n'a jamais cessé de s'intéresser et de superviser les activités de ce laboratoire. C'est à son initiative que nous avons ainsi isolé en 1980, dans mon laboratoire, un virus influenza alors appelé Hsw1 N1 (actuellement H1N1) dont la nomenclature et l'intérêt qu'on lui porte ont évolué très récemment. Enfin, en mars 1985, en collaboration avec Patrick Biront, en charge du laboratoire de virologie porcine, le Professeur J. Leunen a identifié un virus inattendu sous nos latitudes, celui de la peste porcine africaine. Avec l'assentiment des services de l'Inspection vétérinaire, il en a organisé l'éradication, ce qui a nécessité l'abattage de plus de 34.000 porcs et l'examen de plus de 110.000 échantillons sanguins.

Les multiples activités scientifiques du Dr Leunen lui ont valu la reconnaissance des instances scientifiques nationales et internationales. Il était notamment membre de la Commission de la fièvre aphteuse de l'Office International des épizooties et de celle de la FAO et expert pour la fièvre aphteuse auprès de l'Union Européenne.

Elu membre de notre assemblée en 1983, il reçut en 1992, la Médaille d'or de l'Office International des Epizooties, l'organisation mondiale de la santé animale, pour les nombreux services rendus dans la lutte contre les maladies virales animales.

Scientifique hors du commun, Joseph Leunen était aussi un remarquable gestionnaire, un organisateur efficace et un meneur d'hommes avisé. Durant son mandat de Directeur, il a encouragé et permis aux différents chercheurs de l'INRV, quelle que fût leur discipline, d'initier des projets de recherche et de collaboration avec les différentes institutions scientifiques belges et étrangères. Continuellement à l'écoute de chacun, il faisait confiance à ses collaborateurs scientifiques, techniciens et ouvriers. Toujours disponible, il trouvait, le plus souvent, le moyen de dégager les moyens humains et matériels nécessaires à la poursuite des travaux de chacun. Lors de son départ à la retraite, il a laissé une institution dotée de bâtiments modernes et un personnel scientifique motivé mais déjà orphelin de son père spirituel.

Pour ma part, je n'ai jamais eu la chance de collaborer directement avec Joseph Leunen. J'ai été recruté en 1969 dans le département de pathologie aviaire où j'étais chargé de la virologie, en dehors de son département. Je travaillais dans un autre bâtiment, nous avions peu d'occasions de nous rencontrer. Nos rapports d'abord inexistantes évoluèrent cependant rapidement dès lors qu'il m'invita à participer aux diverses activités des scientifiques de son département, levant ainsi les barrières administratives qui nous séparaient. J'ai pu compter sur son appui tout au long de ma carrière, il fut mon plus ferme soutien. C'est donc avec beaucoup d'émotion que j'évoque aujourd'hui devant vous sa mémoire.

Evoquer la mémoire d'un disparu ce n'est pas se limiter à exposer son curriculum vitae, c'est aussi parler de l'homme. Cet homme que j'ai eu le plaisir de découvrir lors des sessions annuelles de l'OIE à Paris. Les longs voyages en train et les dîners

partagés m'ont permis d'apprécier la simplicité d'un homme chaleureux et expansif, aimant la France, la Drôme, Dieulefit, l'odeur des lavandes, la gastronomie et les vins des côtes du Rhône. Travailleur insatiable, Joseph Leunen était partagé entre deux passions, sa profession et sa famille. Assurer le bonheur de son épouse et le devenir de ses enfants était pour lui une préoccupation constante. La santé fragile de sa fille l'inquiétait, mais, par pudeur, il restait d'une très grande discrétion sur la seule ombre de son existence. Joseph Leunen était un homme de cœur. Resté fidèle à ses origines modestes, il soutenait les actions de l'abbé Vanderbiest, curé des marolles, dont il avait épousé la maxime : « Toute vie a un sens, et ce qui m'intéresse dans l'existence, c'est d'être utile... ». Utile, il le fut, pour la profession vétérinaire tout entière, et pour tous ceux qui ont eu la chance de partager des moments de vie commune avec lui.

Permettez-moi, au nom de l'Académie de présenter aux membres de sa famille nos condoléances et aussi nos sentiments les plus respectueux et émus.

*
* *

Le Secrétaire perpétuel annonce ensuite le décès de feu le Professeur Alb. de Scoville, Secrétaire perpétuel honoraire, survenu à Liège, le 18 mars dernier. Il signale qu'un hommage lui sera rendu lors de la séance du 19 juin 2010.

Une minute de silence est observée à la mémoire de ce regretté et éminent Confrère disparu.

*
* *

Lectures

I

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

par

M^{me} I. LECLERCQ (U.C.L.) (*)

There is little doubt that obesity and its metabolic and inflammatory consequences are significant health problems throughout the world today, with alarming projection for the future. The effects of obesity-related metabolic derangements in the liver are most commonly manifested by the accumulation of fatty acids and triglycerides (TG), exceeding 5% of the liver mass and referred to as steatosis. The term non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) comprises a spectrum of hepatic manifestations that occur in the absence of significant alcohol consumption or other cause of liver disease (virus, toxic, autoimmune, inborn error of metabolism...) NAFLD ranges from variable degree of steatosis without necro-inflammatory injury to active lesions of hepatocyte injury, cell death and inflammation called non-alcoholic steatohepatitis or NASH. The severity of NASH is further determined by progressive fibrosis that can lead to terminal cirrhosis and its complications (1).

NAFLD is nowadays recognized as the most common cause of chronic elevation of transaminase (ALT) levels worldwide. It is estimated that up to 30% of the adult US population has NAFLD with an increasing prevalence up to 90% in severely obese. Patients with NAFLD have a higher all-cause mortality in addition to liver-related cause of death. Deaths from cirrhosis are higher in NAFLD/NASH patients than expected in obesity and diabetes. Obesity is increasingly recognized as a risk factor for hepatocellular carcinoma although the relative contribution of underlying NAFLD/NASH liver disease itself versus obesity-associated factors is debated. More intriguing is the increasing occurrence of HCC in NAFLD patients in the absence of cirrhosis. It is also noteworthy that NAFLD/NASH interacts with the course of other liver diseases, in particular accelerating fibrosis progression and reducing treatment efficacy in chronic viral hepatitis C (1,2).

Importantly, recent data point to an increased risk for cardiovascular diseases associated with NAFLD. The metabolic syndrome is defined as a cluster of abnormalities, related to insulin resistance which predicts cardiovascular disease. IDF criteria to identify insulin resistant subjects at increased risk of cardiovascular disease include abdominal adiposity: central obesity (waist circumference >94 cm men; >80 cm women, with

(*) Invitée par le Bureau en vertu de l'article 15 §3 du Règlement.

correction for ethnicity) and 2 of the following parameters: hypertension ($\geq 130/85$ mmHg or antihypertensive therapy), hypertriglyceridemia (Serum TG ≥ 150 mg/dl or lipid lowering therapy, low HDL cholesterol (<40 mg/dl men, <50 mg/dl women), impaired glucose regulation (fasting glucose >100 mg/dl) or tolerance (glucose < 140 mg/dl at +2h on a OGTT). Recent epidemiological studies have shown that both increased serum liver enzymes and hepatic steatosis (as determined by ultrasounds) are able to predict CV risk independently of those factors. Some prospective studies highlight that NAFLD predicts CVD better than the metabolic syndrome (3).

For all those reasons the causality, the prevention and the treatment of NAFLD are the subject of intense scientific investigation.

Obesity is characterized by excess fat accumulation at the expenses of adipose tissue. In the recent years it has been well documented that the obese adipose tissue (and of particular importance, visceral adipose tissue) is the siege of an inflammatory reaction with recruitment of activated macrophages. Both altered adipocytokine production by the fat laden adipocytes and cytokines produced by inflammatory cells participate to a pro-inflammatory context which affects the adipose tissue itself as well as distant organs. In the adipose tissue, this leads to insulin resistance (defined as insulin resistance of lipolysis) and increased release of free fatty acids (FFA). Those are readily taken up by the liver. This augmented pool of hepatic fatty acids, further increased by dietary lipids and de novo lipogenesis, causes fat accumulation and lipotoxicity despite enhanced utilization (β -oxidation) and export as VLDL (4) (Figure 1).

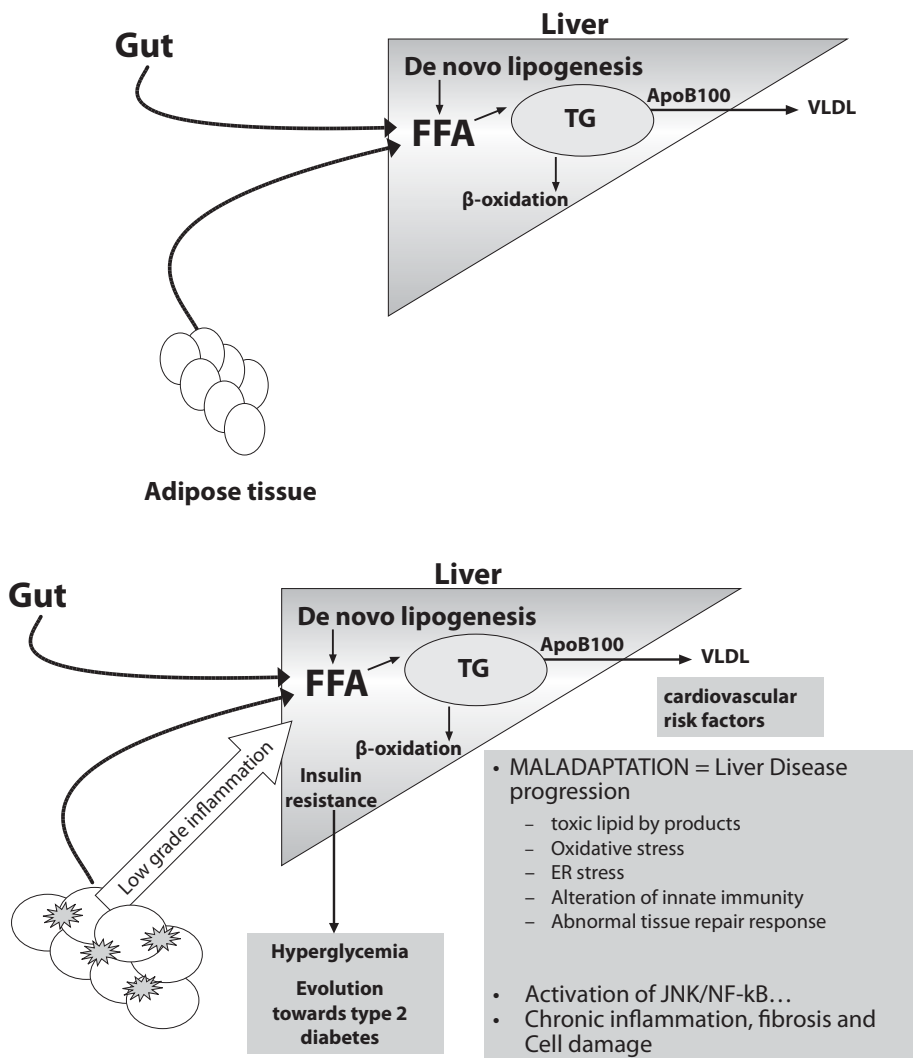


Fig. 1

Proposed mechanism for fatty liver, disease progression and metabolic consequences. Refer to text for explanation.

The fatty liver is insulin resistant; this means that the ability of insulin to inhibit hepatic glucose production is impaired with consequently, increased plasma glucose concentrations and stimulation of insulin secretion. Therefore, the insulin-resistant liver participates to hyperglycemia and to the evolution towards type II diabetes, and is a producer of cardiovascular risk factors (High VLDL, low HDL cholesterol, CRP,

PAI-1, ICAM...) In this regards, it has been shown that type 2 diabetic patients have on the average 80% more liver fat than carefully age- and gender-matched equally obese non diabetic subject supporting that the fatty and insulin resistant liver is involved in the pathogenesis of type 2 diabetes.

What causes insulin resistance in the fatty liver ? At the cellular level, insulin resistance refers to the alteration of intracellular propagation of the signals evoked upon activation of the insulin receptor. Two main mechanisms participate to inhibition of insulin signalling: the inhibitory serin phosphorylation of IRS proteins, proximal intermediates of insulin signalling and interaction of the insulin receptor with SOCS-3 which inhibits the receptor kinase activity and stimulate ubiquitin-mediated degradation of IRS proteins. Activation of stress activated protein kinase JNK1, inhibitory kappa B kinase beta (IKK β) and protein kinase C in response to exposure to free fatty acids and lipid metabolites (in particular ceramides and DAG), pro-inflammatory, oxidative or endoplasmic reticulum stresses mediate serin phosphorylation of IRS-1, while SOCS-3 is induced by inflammatory cytokines. In addition, increased phosphatase activity such as that of PTEN and SHIP is increasingly recognized as participating to insulin resistance. Thus both the pro-inflammatory context of obesity and intracellular stress due to hepatic lipid overload cause insulin resistance (5) (Figure 1).

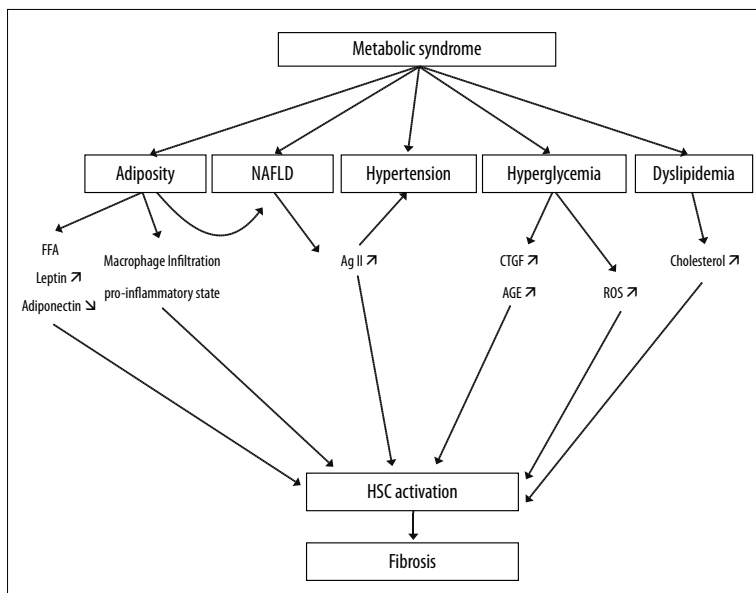
Epidemiological observations show that, although insulin sensitivity decreases with obesity, insulin sensitivity largely varies amongst subjects with similar body weight, even in morbidly obese patients with odd subjects with normal insulin sensitivity and no steatosis. Conversely, lipodystrophic patients are insulin resistant and have a fatty liver. This supports the proposition that the fatty liver is the more proximal correlate to insulin resistance and led to the theory of the "adipose tissue expandability" in determining the noxious metabolic consequence of obesity. The basis of this theory is that fat storage in the adipose tissue is safe. Metabolic consequences (FFA spillover, ectopic lipid deposition in non adipose tissue causing lipotoxicity, and insulin resistance) occur when adipose storage is limited. The storage limitation is associated with local inflammation. Indeed, adipose tissue has been shown to be inflamed in subjects with high as compared to those with low liver fat content, and this independently of obesity. The mechanisms determining limitation of adipose tissue expansion or expandability remain to be unravelled but most likely involve both genetic, environmental and acquired factors. Several experimental observations support this theory: first, transplantation of adipose tissue to fat less mice drains lipid from hepatic to this newly implanted fat depot. This is associated with correction of both hepatic and peripheral insulin sensitivity (6). Similarly, over-expression of adiponectin in obese and diabetic leptin deficient mice is associated with further expansion of the adipose tissue mass, but reduced macrophage infiltration in the adipose tissue, systemic inflammation and dramatically improved glucose tolerance and metabolic profile (7). Similarly, the anti-steatosis and insulin-sensitizing effects of glitazones are associated with adipogenesis.

The fatty liver resembles the adipose tissue: as in adipose tissue, fat-laden metabolic cells (the hepatocytes) are in close proximity to tissue macrophages (the Kupffer

cells-KC) and in intimate contact with a vast vascular network (the hepatic sinusoids), enabling continuous and dynamic interactions between immune and metabolic response. We therefore hypothesized that activation of inflammatory cells in the liver participate to hepatic insulin resistance. Using high fat diet mouse model, we were able to show that the transition from a low fat diet to a high fat diet is associated with body weight gain, steatosis, activation of Kupffer cells and hepatic (but not peripheral) insulin resistance. Depletion of Kupffer cells prevented hepatic insulin resistance in this model but not steatosis (8). When high fat feeding is chronic, hepatic insulin resistance intensifies but activation of Kupffer cells disappears, adipose tissue inflammation progressively develops and later on insulin resistance in skeletal muscle. Preventive and selective depletion of Kupffer cells, ameliorated systemic insulin sensitivity and prevented obesity and adipose tissue inflammation (unpublished data). In other work, it has been demonstrated that correction of the ER-stress in hepatocytes reduced not only steatosis and hepatic insulin resistance, but also ameliorated whole body insulin sensitivity, adiposity and adipose tissue inflammation (9). It is therefore tempting to speculate that hepatic insulin resistance and inflammation might participate to the control of systemic metabolism and insulin sensitivity and to the control of the expandability of the adipose tissue.

Pathogenesis of NASH. Approximately 10 to 25% of NAFLD patients have NASH. It was initially thought that NASH developed on a pre-existing fatty liver, as a consequence of a sensitization of the fatty liver to additional metabolic, inflammatory, oxidative and ER stress (the 2 hits hypothesis, reviewed in 10). More recent evidence that all of those putative stresses (second hits) can also cause steatosis suggests that steatosis rather reflects the severity of those mechanisms. Even more, experimental data suggest that steatosis may be an adaptative, protective mechanism, reflecting the efficiency of the organ to store potentially harmful free fatty acids, by esterifying them into relatively inert triacylglycerol. This has therapeutic importance as causative stresses, rather than steatosis itself, might represent the appropriate therapeutic target.

Undoubtedly, fibrosis conditions the severity and the prognosis of NASH. Accumulating data also demonstrate that obesity, insulin resistance and NAFLD correlate with a more severe fibrogenic progression in various chronic liver diseases including HCV-related hepatitis and alcoholic liver disease. A predictable and stereotypic response to liver injury is the production of both extracellular matrix proteins and matrix degradative proteins by hepatic stellate cells and other myofibroblasts. When injury is chronic, those processes are unbalanced and matrix accumulates. In NASH, the initial matrix deposition is in the perisinusoidal spaces of zone 3, but may extend to cirrhosis, which is the bed of hepatocellular carcinoma. Beside common mechanisms of fibrogenesis, some specific factors related to the metabolic syndrome, excess adiposity and fat-mediated liver damage, are likely to participate to fibrosis in NASH (11) (Figure 2).



AGE, advanced glycation end-products; Ang II, Angiotensin II; CTGF, connective tissue growth factor; FFA Free fatty acids; HSC, Hepatic stellate cells; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; ROS, reactive oxygen species.

Fig. 2

Current hypothesis regarding features of the metabolic syndrome and consequences on stellate cell activation and hepatic fibrosis.

IL is a FNRS research associate. The following funding sources are acknowledged for continued support: Belgian National Funds for Scientific Research, la Direction de la Recherche Scientifique de la Communauté Française de Belgique (Action de recherche concertée, grant 05/10-328), University FSR, Fondation St.-Luc and the Australian NHMRC.

Although up to now, it has not been demonstrated that correction of obesity or insulin resistance could reverse liver fibrosis, a better understanding of those factors may identify therapeutic targets for fibrosis interruption or regression. Inflammation, oxidative stress and hepatocellular damage (apoptosis) are all relevant pro-fibrotic stimuli. The endocannabinoid system and the rennin-angiotensin axis are other pivotal players in the pathogenesis of liver fibrosis that may be of particular relevance in NASH (11). A lot of attention has been brought to the role of adipocytokines, the pattern of which is highly perturbed in NASH. Many adipocytokines either adversely affect the liver and favour insulin resistance, proinflammatory and profibrotic reaction or they cease to protect the liver with insulin sensitizing, anti-inflammatory and antifibrotic effects.

Leptin was first recognized as an anti-obesity hormone for its capacity to regulate food intake in condition of energy excess, but leptin is involved in a wide spectrum of biological processes such as reproduction, angiogenesis, hematopoiesis and immunity. Serum leptin levels correlate with adiposity, with obese subject believed to present central leptin resistance. Leptin is also pro-fibrogenic (12), as leptin-deficient ob/ob mice are resistant to hepatic fibrosis induced by various stimuli while administration of recombinant leptin to wild-type animals potentiates fibrotic response to acute and chronic injuries. The mechanisms implicated leptin-dependent production of pro-fibrogenic factors by Kupffer cells (13). Clinical studies evaluating serum leptin in relation to fibrosis in NASH and obesity have provided conflicting results and further studies evaluating intrahepatic leptin together with leptin sensitivity are needed to further clarify how instrumental this adipokine might be in the process.

Opposite to leptin, adiponectin is anti-fibrotic. Adiponectin production decreases with adiposity. The beneficial effect of adiponectin on NASH-related fibrosis may be the consequence of the amelioration of the underlying steatohepatitis because adiponectin has insulin sensitizing, anti-steatosis and anti-inflammatory properties. Synergistic to these effects, adiponectin has specific antifibrotic properties. Indeed, mice deficient in adiponectin are exquisitely sensitive to hepatic fibrosis. Several studies have related this anti-fibrotic effect to activation of AMPK in hepatic stellate cells. It is suspected that this inhibitory effect on the effector cells of fibrosis might be lost when adiponectinemia is low as seen in NASH, a situation that will promote fibrogenic transformation of hepatic stellate cells (11). This however remains to be demonstrated.

Interestingly, insulin sensitizing drugs glitazones, ligands for the transcription factor PPAR γ stimulates adiposity and corrects the adipocytokine balance increasing adiponectin production and decreasing leptin. PPAR γ has been proposed as a potential molecular target for inhibition of HSC activation and fibrogenesis. *In vivo*, treatment of rats with pioglitazone or rosiglitazone, prevents hepatic fibrosis resulting from chronic toxic injury or bile duct ligation. Despite this potent preventive effect, PGZ has limited efficacy in the treatment of pre-established hepatic fibrosis (14), related to the loss of expression of the nuclear receptor by cells already activated in the fibrogenic process. Unfortunately, those effects of PPAR γ agonists, described in rats, have not been reproduced in mice and there is little evidence that PPAR γ agonists have anti-fibrotic properties in humans (2).

As a summary, paralleling increasing prevalence of obesity and metabolic syndrome, the prevalence of NAFLD/NASH rises, becoming the more common liver injury. NAFLD/NASH is the hepatic consequence of the metabolic syndrome but is also an important player. Indeed, the fatty liver is the best correlate to insulin sensitivity, participates to hyperglycemia, hyperinsulinemia and progression towards type 2 diabetes and is a producer of many cardiovascular risk factors. Several features of the metabolic syndrome can undoubtedly modulate liver fibrosis in NASH and other liver diseases and the risk of progressive liver disease in patients with obesity and MS should no longer be underestimated. Therefore, when NAFLD/NASH is diagnosed, both insulin

sensitivity and the cardiovascular risk should be assessed and when present, treated. Without awaiting targeted therapy, life style modification associating physical activity, reduced consumption of fructose and moderate weight loss is to prone.

RÉSUMÉ

La stéatose d'origine métabolique augmente en prévalence avec le degré d'obésité ; elle est associée à la résistance à l'insuline et participe au syndrome métabolique. Un certain nombre de patients présentent une inflammation et une fibrose hépatiques chroniques et évolutives. Cette affection appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH pour non-alcoholic steatohepatitis) est la complication hépatique du syndrome métabolique dont le pronostic dépend de la sévérité de la fibrose. Pour autant, les mécanismes physiopathologiques de cette affection restent mal définis et à ce jour, on ne peut pas identifier les patients à risque de développer cette maladie, et il n'y a pas de traitement validé. Nous nous attarderons sur deux points de la pathogénie : les mécanismes de l'insulino-résistance hépatique et les déterminants de la fibrose dans ce contexte dysmétabolique.

SUMMARY

Together with that of obesity, the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease is increasing. NAFLD is associated with insulin resistance and participate to the metabolic syndrome. A proportion of NAFLD patient will present a progressive disease characterized by, in addition to steatosis, hepatocellular damage, chronic inflammation and progressive fibrosis and termed non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NAHS is recognized as the hepatic complication of the metabolic syndrome. Its severity is related to fibrosis progression. Pathophysiological mechanisms underlying NASH remain ill-defined, the tools to identify NAFLD patients at risk for NASH progression and validate therapy are lacking. In this review, we concentrate on 2 aspects of NAFLD/NASH pathogenesis : the mechanisms of hepatic insulin resistance and the determinants of fibrosis in the context of metabolic syndrome.

BIBLIOGRAPHY

1. BRUNT E., *Pathology of nonalcoholic fatty liver disease*, Nat.Rev. Gastroenterol.Hepatol. advance online publication 2 March 2010.
2. TORRES D.M. & HARRISON S.A., *Diagnosis and therapy of non alcoholic steatohepatitis*, Gastroenterology 134 :1682-1698 (2008).
3. MUSSO G., *et al.*, *Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome ?*, Diabetes Care 31 :562-8 (2008).
4. ANDERSON N. & BORLAK J., *Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis*, Pharmacological Reviews 60 :311-357 (2008).
5. LECLERCQ I., *et al.*, *Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells : Mechanisms and consequences*, J. Hepatol. 47 :142-156 (2007).
6. KIM, *et al.*, J. Biol. Chem. 275 :8456 (2000).
7. KIM J.Y., *et al.*, *Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue*, J. Clin. Invest. 117 :2621-37 (2007).
8. LANTHIER N., *et al.*, *Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance*, Am. J. Physiol. Gastroenterol. liver physiol., 298, G107 (2010).
9. KAMMOUN, *et al.*, *GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1C and reduces hepatic steatosis in mice*, J. Clin. Invest. 119 :1201-15 (2009).

10. LARTER C. & FARRELL G.C., *Insulin resistance, adiponectin, acytokines in NASH : which is the best target to treat ?*, J. Hepatol. 44 :253-61 (2006).
11. LANTHIER N., HORSMANS Y. & LECLERCQ I., *The metabolic syndrome : how it may influence hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis*, Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 12 :404-11 (2009).
12. LECLERCQ I., FARRELL G.C., SCHRIEMER R. & ROBERTSON G.R., *Leptin is essential for hepatic fibrogenic response to chronic liver injury*, J. Hepatol. 37:206-213 (2002).
13. WANG J., LECLERCQ I., *et al.*, *Kupffer cells play a role in leptin-induced liver fibrosis*, Gastroenterology 137:713-23 (2009).
14. LECLERCQ I., *et al.*, *Limited therapeutic efficacy of pioglitazone on progression of hepatic fibrosis in rats*, Gut, 55:1020-1029 (2006).

(Laboratoire de gastro-entérologie – Institut de Recherche Expérimentale et Clinique – U.C.L. Bruxelles.)

*
* *

Discussion

M. J. Christophe. – Compte tenu de toutes les interactions entre tissus, cellules de Kupfer, et molécules circulantes, l'analyse génétique a-t-elle déjà caractérisé une race ou des groupes familiaux particulièrement résistants à l'obésité et ses complications ?

M^{me} I. Leclercq. – Dans le contexte de la NASH (mais aussi du syndrome métabolique), il y a une variation de la susceptibilité en fonction de l'ethnicité (ceci est bien reconnu puisque par exemple les critères du syndrome métabolique sont ajustés en fonction de l'ethnicité). De même, il y a des familles plus susceptibles que d'autres. Maintenant, à part des cas isolés où un défaut génétique ponctuel (rare) est associé à l'obésité au diabète, dans la vaste majorité des cas, on est amené à penser qu'il y a sans doute une interaction entre un terrain génétique (polygénique : régulation de l'appétit, de l'utilisation de l'énergie, de l'immunité innée, de l'aptitude physique...) et l'environnement (mode de vie, alimentation, exercice physique, contaminants, virus ?)

M. B. van den Eynde. – Dans les modifications de comportement alimentaire que vous proposez, pourquoi insistez-vous surtout sur une diminution de la consommation de fructose par rapport à d'autres glucides, voire à des lipides ?

M^{me} I. Leclercq. – La consommation de fructose augmente en flèche depuis les années 70-80, augmentation qui est en parallèle avec l'augmentation de l'obésité. Le fructose est de plus en plus utilisé dans la préparation des boissons sucrées (soda et autres), dans les friandises, et les préparations sucrées commerciales. Le fructose (monosaccharide) est ajouté parce qu'il a un haut pouvoir sucrant (1.7 x plus élevé que le sucre de table) et parce qu'il est facile à utiliser (bonne solubilisation, faible cristallisation) et certains disent qu'il a des propriétés addictives. Il est à mentionner que l'industrie utilise des « high fructose corn syrups » : préparations dont la teneur en fructose atteint les 90 % des sucres. Les effets néfastes du fructose viennent du fait qu'en plus d'augmenter la prise de calories, il est préférentiellement utilisé pour

la synthèse lipidique (les mécanismes biochimiques de contrôle ne sont pas bien compris). De nombreuses études ont démontré un effet bénéfique de la diminution de la consommation de fructose (à calories égales) sur la prise de poids, l'adiposité, l'insulino-résistance et la stéatose hépatique. A mon sens, cela doit faire partie des recommandations de base de diminuer la consommation de fructose, d'une part parce qu'il y a un lien de cause à effet, et d'autre part, car s'est une recommandation peu contraignante et donc susceptible d'être maintenue au long cours.

M. A. Ferrant. – Le taux de ferritine sérique est fort élevé dans la stéatose hépatique. Est-ce en rapport avec une surcharge en fer ? Quelle est alternativement la cause de cette élévation de la ferritine sérique ?

M^{me} I. Leclercq. – Les problèmes de la ferritine et de la surcharge en fer ont été très débattus dans la NASH, avec des études démontrant une association et d'autres pas. Le stress oxydant participe à la pathogenèse de la NASH et donc une augmentation du fer pourrait « enflammer » le processus (Fenton's reaction). Diverses études ont montré une association entre une augmentation modeste ou modérée du contenu hépatique en fer et une évolution plus rapide de maladies hépatiques non-hémochromatosiques (NASH, hepaC...). Les stocks de fer (body iron store) contribuent à l'insulino-résistance et à l'inflammation. Une hyperferritinémie est souvent retrouvée chez les patients NAFLD/NASH (1/3). Cela a été associé avec le stress oxydatif.

La mutation HFE semble être plus fréquente dans la maladie du foie stéatosique que dans la population générale, mais est difficile à évaluer, étant donné la grande prévalence des mutations HFE (mais avec des proportions différentes suivant les ethnicités) et de la maladie du foie stéatosique. Certaines études (pas toutes) montrent que la mutation HFE serait associée à la stéatohépatite et à plus de fibrose. Concentrations hépatiques en fer : pas de relation entre le contenu hépatique en fer et la sévérité de l'atteinte hépatique dans la maladie du foie stéatosique. Une large étude dans la maladie du foie stéatosique vient d'être publiée : les résultats sont les suivants : la présence de dépôts de fer dans les hépatocytes, mais pas l'accumulation de fer dans le système réticulo-endothélial, est associée à plus de fibrose. La mutation HFE n'est pas associée à une augmentation de la sévérité ni du risque de fibrose, et n'est pas associée à la NAFLD/NASH (aussi retrouvé dans les méta-analyses). L'hyper ferritinémie serait associée à l'accumulation de fer dans le système réticuloendothélial. (*Gastroenterology* 2010, 138 905-9012 + editorial). Voilà l'état de la question qui n'est pas encore résolue.

M. A. Scheen. – En présence d'une stéatose hépatique importante, la clearance hépatique de l'insuline est diminuée et contribue à l'hyperinsulinisme périphérique, marqueur d'insulinorésistance et peut-être facteur de risque cardio-vasculaire. Quel est, à votre avis, le rôle de ce mécanisme en clinique humaine ? Dans votre modèle animal de déplétion de cellules de Kupfer, les animaux prennent moins de poids, ce qui pourrait être un facteur confondant et expliquer l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Pourquoi ces animaux prennent-ils moins de poids ?

M^{me} I. Leclercq. – Question 1 : la diminution de clearance hépatique de l'insuline est bien documentée dans la cirrhose, moins bien (du moins à ma connaissance) dans la stéatose. Question 2 : de fait, dans notre modèle, les animaux prennent un peu moins de poids, mais surtout accumulent moins de graisse dans le tissu adipeux périviscéral, à consommation calorique égale. Nous n'avons pas d'explication vérifiée pour le moment mais nous proposons l'hypothèse d'un cross talk entre le foie et le tissu adipeux par lequel des modulations inflammatoires/métaboliques hépatiques influenceraient la façon dont les lipides sont utilisés/stockés en périphérie.

M. P. Vanderhoeft. – Parmi les modèles animaux, les oies gavées ne sont-elles pas un exemple intéressant ?

M^{me} I. Leclercq. – Sûrement, mais avec des limitations : les oiseaux migrateurs ont la capacité (physiologique) de faire des stocks énormes d'énergie dont un stockage hépatique de lipides. Ce genre de modèle a pu être utile pour étudier les répercussions fonctionnelles de la stéatose. Il n'y a pas d'évolution inflammatoire ni fibrosante et à ma connaissance, ils ne sont pas utilisés comme modèle de NASH.

M. L. Hue. – Quelle est l'implication d'un dysfonctionnement mitochondrial dans le déclenchement du foie gras. A-t-on utilisé du PPARalpha ?

M^{me} I. Leclercq. – La mitochondrie joue un rôle important : la surcharge lipidique s'associe dans la plupart des cas à une augmentation de la bêta-oxydation (tentative de clearance). L'augmentation de la pression sur la bêta-oxydation (avec ou sans dysfonctionnement mitochondrial) est une des sources de production de substances réactives de l'oxygène. La stimulation de la bêta-oxydation pourrait de fait être une piste pour éliminer les lipides du foie. Cette hypothèse a été testée chez l'animal en utilisant des agonistes du PPARalpha (dont les fibrates) et des souris déficientes en PPARa : la stimulation du PPAR alpha permet la prévention et le traitement de la stéatose et de la fibrose dans un modèle de stéatohépatite (non liée à l'obésité), ce qui semblait donc une piste pour l'utilisation de ces substances chez l'homme. Les études cliniques réalisées avec les fibrates montrent que ces substances ont un effet intéressant pour le contrôle de la lipémie mais peu – pas d'effet sur la stéatose ou l'insulinorésistance. Il y a plusieurs facteurs qui peuvent expliquer les différences entre humains et rongeurs : le PPARalpha est exprimé de façon très abondante dans les hépatocytes de rongeurs par rapport aux hépatocytes humains ; chez le rongeur, ce facteur de transcription a un contrôle quasi exclusif sur les enzymes de la bêta-oxydation, ce qui n'est pas le cas chez l'homme ; les bons résultats obtenus chez l'animal ont été, avec des agonistes PPARalpha, plus puissants que ceux utilisés chez l'homme.

M. O. Devuyt. – Au niveau moléculaire, que sait-on du rôle des transporteurs de glycérol (ex. : aquaglycéroporines) exprimées au niveau des adipocytes ? A-t-on documenté les variations d'expression de ces transporteurs en rapport avec les modifications du volume des adipocytes ? Cause ou conséquence ? Merci pour votre très bel exposé.

M^{me} I. Leclercq. – C'est un domaine que je ne connais pas bien. L'adipocyte est une source majeure de glycérol (utilisé pour la gluconéogenèse hépatique et pour la synthèse des triglycérides). Le rôle physiologique de certaines aquaporines comme canal du glycérol n'est pas bien compris. Il a été démontré qu'une régulation coordonnée de ces canaux dans le foie et le tissu adipeux était nécessaire pour maintenir la balance entre la libération de glycérol par l'adipocyte et son uptake par le foie. Les souris déficientes en AQ7 ou 9 ont des perturbations du métabolisme glucidique, des lipides plasmatiques et de l'équilibre pondéral. C'est peut-être une grande voie de recherche encore peu explorée.

M. J.-L. Balligand. – Que pensez-vous de la possibilité que la cellule endothéliale soit un *primum movens* moyen des désordres métaboliques secondaires aux dépôts de graisses ectopiques, par incapacité de l'endothélium à extraire les acides gras plasmatiques circulants ?

M^{me} I. Leclercq. – Oui, c'est une possibilité, mais qui est la poule et qui est l'œuf ?

M. W.J. Malaisse. – Dans le cadre de votre bel exposé et considérant tant la prévalence d'un apport alimentaire pauvre en acides gras oméga-3 que le lien expérimental évident entre une déprivation diététique en acides gras oméga-3 et l'apparition d'une stéatose hépatique, pensez-vous qu'un tel modèle expérimental puisse contribuer à la compréhension de la séquence d'événements hépatiques et extra-hépatiques identifiée dans vos études ?

M^{me} I. Leclercq. – Oui certainement et c'est l'objet d'intenses recherches (également chez nous). L'hypothèse étant que les acides gras polyinsaturés n-3 seraient préférentiellement métabolisés en médiateurs anti-inflammatoires (eicosanoids, endocannabinoids...), contrairement au n-6 qui produiraient des métabolites plus pro-inflammatoires.

*
* *

Le texte de la conférence du Prof. L. Van Gaal n'a pas encore été communiqué et sera joint à une prochaine publication.

METABOLIC SYNDROME – FROM CONTROVERSIES TO ECTOPIC FAT SYNDROME

par

L. VAN GAAL (University Hospital – Antwerpen) (*)(**)

Summary

Metabolic syndrome -a cluster of less conventional risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease- is known to be associated with abdominal obesity (adiposity), blood lipid disorders, inflammation, insulin resistance or glucose intolerance/type 2 diabetes and increased risk of developing cardiovascular disease. Both abdominal adiposity as well as insulin resistance are very prevalent among metabolic syndrome patients.

Proposed criteria (ATP-III or IDF) for identifying patients with metabolic syndrome have contributed greatly to preventive medicine, but the value of metabolic syndrome as a scientific concept remains controversial. Reasons for these controversial aspects are linked to different criteria used and different criteria for fat distribution across ethnicities.

In this controversy also the pathophysiology is of great importance: abdominal adiposity, insulin resistance and /or inflammation are potential key players in the mechanisms behind clustering of new risk factors.

Which risk factors can be considered as additional components of the syndrome also remains controversial: are coagulation factors, endothelial dysfunction, positive micro-albuminuria and inflammation part of it? These additional components relate to an excess release of adipocytokines from visceral adipose tissues, low levels of adiponectin with concomitant increase of $TNF\alpha$ and IL-6.

Accumulation of fat in other tissues (liver, muscle and heart-) refers to ectopic fat, contributing to insulin resistance, inflammation, lipid disturbances and subsequent endothelial dysfunction.

The presence of metabolic syndrome alone cannot predict global cardiovascular disease risk. But abdominal obesity -the most prevalent manifestation of metabolic

(*) Invité par le Bureau en vertu de l'article 15 §3 du Règlement.

(**) Texte non communiqué.

syndrome- is a marker of ‘dysfunctional adipose tissue’ and is of central importance in clinical diagnosis. Better risk assessment algorithms are needed to quantify diabetes and cardiovascular disease risk on a global scale. Recent data indicate that the metabolic syndrome better predicts type 2 diabetes than it is predictive for cardiovascular diseases.

Lifestyle intervention is by far the treatment option for the MS. Some pharmacological drugs may add some benefits, but always as add-on or to lifestyle intervention.

Ont pris part à la discussion : MM. les Professeurs A. Scheen, Dr. A. Lepot, J. Christophe, L. Hue.

Communications du Bureau

Aux communications du Bureau, le Secrétaire perpétuel annonce la disparition du Prof. A. Bussard, décédé le 15 mars 2010, à Cagnes-sur-Mer (France), à l’âge de 92 ans. Immunologiste, Professeur honoraire à l’Institut Pasteur, directeur de recherches au C.N.R.S., il avait été élu correspondant étranger, le 18 décembre 1971 et promu membre honoraire étranger le 28 mai 1983.

*
* *

Le Président prend ensuite la parole afin d’exposer les propositions de modalités d’application des Statuts et du Règlement d’Ordre Intérieur de la Compagnie.

Après un long débat, le texte est adopté à l’unanimité des membres présents sous réserve du problème des associés qui sera discuté ultérieurement.

*
* *

Séance publique du 24 avril 2010

SÉANCE PUBLIQUE DU 24 AVRIL 2010

Au Bureau : M. L. Hue, Président ; MM. J. Frühling, Secrétaire perpétuel, P.-P. Pastoret et W.J. Malaisse, premier et second vice-présidents.

Sont présents :

MM. J. Milaire, T. Godfraind, J. Christophe, R. Bernard, M. Abramow, A. Burny, J.-J. Vanderhaeghen, membres honoraires ;

MM. M. Lamy, Th. Boon, J. Brotchi, J.-B. Otte, M. Hanocq, U. Gaspard, Th. de Barsy, J. Fissette, G. Rorive, M^{me} F. Portaels, MM. B. Van den Eynde, P. Van Cangh, R. ramp, J.-M. Foidart, J.D. Born, A. Ferrant, J. Nève, J.-C. Henquin, A. Scheen, M^{me} Fr. Meunier, membres titulaires ;

MM. N. Clumeck, J. Libert, E. Van Schaftingen, J. Crommen, F. Houssiau, D. Lison, J.-C. Pector, J. Klastersky, M. Crommelinck, M. Piccart, B. Lengelé, P. Scalliet, J. Donnez, G. Casimir, Y. Englert, P. Coulie, D. Giet, M^{me} A. Noël, MM. E. Constant, R. Reding, L. Willems, J.-C. Renauld, membres ordinaires.

MM. R. Görtz, E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, A. André, Ch. van Ypersele de Strihou, P. Lefèbvre, membres honoraires ; G. Fillet, A. Dresse, G. Moonen, G. Rousseau, M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, MM. J.-L. Vanherweghem, L. Delattre, J.-F. Beckers, J. Melin, Y. Pirson, P. Van Cangh, M^{me} D. Balériaux, membres titulaires ; J. Content, R. Vanwijck, S. Louryan, E. Sokal, A. Albert, O. Devuyst, Ch. Delloye, P. Scalliet, M^{me} D. Bron, M. M. Hamoir, membres ordinaires ; Ph. Evrard, membre honoraire étranger, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

*

* *

Lectures

I

RÉPERCUSSIONS COGNITIVES ET COMPORTEMENTALES D'UN DYSFONCTIONNEMENT ÉPILEPTIQUE SURVENANT AU COURS DU DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL

par

Th. DEONNA (CHUV – Lausanne) (*)

Le dysfonctionnement bioélectrique cérébral (hypersynchronisation anormale et intermittente d'un groupe de neurones cérébraux) qui définit l'épilepsie et dont il existe de nombreuses formes, de causes, d'évolution et de pronostic très différents, débute le plus souvent dans l'enfance ou dès les premiers mois de vie. L'épilepsie peut survenir isolément sur un cerveau par ailleurs normal ou au contraire être symptomatique de lésions, de malformations ou d'autres pathologies cérébrales survenues en cours de développement. Selon son point de départ, sa propagation et beaucoup d'autres facteurs, l'épilepsie peut être la cause d'un arrêt, d'une régression ou de fluctuations du développement, touchant l'une ou plusieurs dimensions de celui-ci et pendant une durée variable mais généralement limitée de la vie. Elle peut interrompre, limiter ou modifier de façon temporaire ou permanente le cours du développement selon qu'elle se produit avant, pendant ou après la période où telle ou telle fonction apparaît normalement selon le déroulement biologique séquentiel habituel, et selon la vulnérabilité spécifique des réseaux neuronaux incriminés et les alternatives possibles de réorganisation du système.

La durée d'évolution de la dysfonction épileptique et les possibilités de l'interrompre par des moyens pharmacologiques (ou la chirurgie) peuvent être déterminantes pour limiter les conséquences souvent définitives et permettre la reprise ou la poursuite d'un développement significatif. Les obstacles majeurs dans la compréhension du rôle direct de la dysfonction épileptique et donc la réversibilité potentielle des troubles cognitifs et comportementaux sont dus à tous les autres facteurs le plus souvent associés qui peuvent y contribuer (atteinte structurelle cérébrale préexistante à l'épilepsie, effet secondaire des médicaments, facteurs psychologiques, etc..., « indisponibilité » répétée du cerveau dans des phases cruciales de l'apprentissage et d'expériences de vie fondamentales). Il a paru longtemps impossible ou illusoire de vouloir séparer ces facteurs et les études de groupes comparant le développement, l'intelligence ou le comportement des enfants souffrant d'une épilepsie avec des enfants contrôles normaux n'apportent que des réponses très générales et prévisibles (les épileptiques sont en général moins performants), sans permettre de mieux comprendre quels facteurs

(*) Invité par le Bureau en vertu de l'article 15 §3 du Règlement.

et mécanismes peuvent être déterminants dans telle ou telle pathologie ou forme d'épilepsie (Table 1).

Cognitive and behavioral disturbances of epileptic origin in children

<ul style="list-style-type: none"> • Psychological consequences of the disease • Underlying brain disease • Antiepileptic medication • Epileptic activity "per se" 		<p>Situations where this can be observed, studied:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ictal-postictal deficits Transient cognitive impairment during EEG discharges Epileptic syndromes with cognitive regression (LKS; CSWS) Newly diagnosed epilepsy Some epilepsy surgery cases
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Table 1

Cette table résume les principales causes, souvent associées, de troubles cognitifs et du comportement, observées chez un enfant souffrant d'épilepsie, et insiste spécifiquement sur les différentes situations cliniques où l'effet direct de l'épilepsie (crises et/ou anomalies « épileptiques à l'électroencéphalogramme) peut être précisément évalué dans des études systématiques où l'enfant est son propre contrôle. LKS : Syndrome de Landau-Kleffner. CSWS : Continuous spike-waves during sleep ou pointes-ondes continues du sommeil. (Shewmon, 1988, Holmes, 2006, Kotagal, 2008; de Tiège, 2009).

Les progrès dans la nosologie des épilepsies de l'enfant, de l'électroencéphalographie, de l'imagerie cérébrale, de la génétique et l'introduction de médicaments plus efficaces d'une part, et d'autre part, le développement d'outils d'analyse précise et quantitative de fonctions spécifiques en développement (p.ex : langage, mémoire, fonctions visuospatiales, attention), permettent de mesurer plus précisément la nature et l'impact direct de l'épilepsie sur certaines fonctions cognitives et comportementales. Ceci n'est pour l'instant possible que dans des situations privilégiées et à petite échelle (cas isolés ou petits groupes d'enfants suivis prospectivement à des moments cruciaux de leur trouble épileptique) et où l'impact direct de l'épilepsie peut être mesuré et différencié de tous les autres facteurs possibles, entre autres la variabilité dans la rapidité d'acquisition et sa discontinuité chez l'enfant normal en développement. (Deonna, 2005). Il existe divers syndromes épileptiques ou situations cliniques (Fig. 1) où l'impact direct de l'épilepsie est, soit d'emblée certain, où alors seulement suspecté et anticipé, mais

dans tous ces cas susceptible d'analyse précise. Ils ont beaucoup contribué à nos connaissances dans ce domaine, mais exigent chacun soit une méthodologie particulière (examens pendant enregistrement EEG continu ou certaines fonctions cérébrales peuvent être testées, détermination de l'activité électrique cérébrale pendant le sommeil) et des circonstances favorables par exemple avant et après un traitement médicamenteux efficace ou une intervention chirurgicale (Roulet-Perez, 2010).

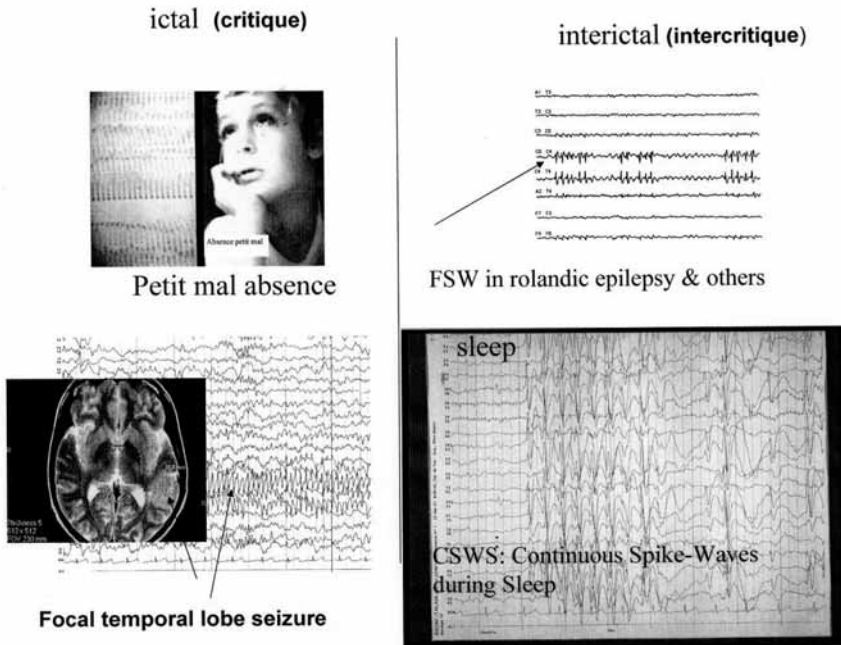


Fig. 1

Cette figure illustre plusieurs formes d'épilepsie et leur « signature » électroencéphalographique critique et intercritique. Sur la partie gauche, il s'agit du moment de la crise elle-même, période dite critique ou ictale en anglais, a) En haut à gauche : absence « petit mal » avec perte de contact totale et isolée pendant la décharge anormale (quelques secondes) électrique (pointes-ondes 3c/s). En bas à gauche, décharge épileptique dans le lobe temporal gauche dont le point de départ est une malformation (*) focale du cerveau (dysplasie) et causant des troubles intermittents du langage. En haut à droite, décharges épileptiques dans la région périsylvienne (dites focal sharp waves ou FSW) caractéristique de la forme la plus fréquente d'épilepsie de l'enfant, l'épilepsie rolandique. Quand elle est très active, elle peut conduire à des troubles cognitifs temporaires, principalement du langage. En bas à droite, il s'agit d'une figure EEG épileptique dites pointes-ondes continues du sommeil, due à une dysfonction thalamocorticale liée à l'âge et qui interfère avec la fonction d'apprentissage pendant le sommeil lent.

Ils doivent surtout se poursuivre dans la durée, pour capter et analyser des changements imprévisibles dus à l'évolution spontanée de l'épilepsie, typiquement fluctuante et éminemment variable pendant une période prolongée du développement. L'intérêt

porté à la dimension cognitive et comportementale de certaines épilepsies chez l'enfant a obligé à une révision conceptuelle majeure. La notion que des dysfonctions cognitives et/ou comportementales d'origine épileptique peuvent être prolongées et insidieuses et non pas paroxystiques comme le dénote le terme de « crise épileptique » et, surtout, peuvent être les seules manifestations observables de la maladie, a constitué un changement de vision important et pas encore toujours vraiment intégré dans la pratique. Il paraît encore inenvisageable à certains que des troubles cognitifs ou comportementaux puissent être d'origine épileptique, si les manifestations classiques de l'épilepsie ne sont pas au premier plan ou font défaut, ou si le traitement antiépileptique n'est pas spectaculairement efficace.

Le type de recherches discutées ici, d'abord entreprises chez l'adulte ou l'enfant plus âgé, sont encore rares et difficiles chez le petit enfant pour des raisons méthodologiques évidentes. Les enfants avec des troubles du développement précoce dont l'épilepsie peut être un facteur primordial ou aggravant sont suivis par des pédiatres, pédopsychiatres, psychologues ou logopèdes (orthophonistes) qui, chacun, sont interpellés et réagissent avec leur propres modèles et approches et sans nécessairement se parler, en face d'un comportement particulier ou un trouble acquis du développement dont l'origine n'est pas évidente.

La dimension existentielle de certaines dysfonctions épileptiques dans le domaine cognitif et comportemental avec perte intermittente du flux de la conscience ou de distorsions perceptives, émotionnelles ou cognitives intermittentes, ont fait l'objet d'études chez l'adulte (Gloor 1991) et des témoignages de personnalités célèbres souffrant d'épilepsie en témoignent. Chez l'enfant épileptique, cette dimension est difficile à explorer et les études neuropsychologiques basées sur des tests dits « objectifs » ne permettent pas de savoir comment un enfant peut intégrer des expériences pour lesquelles il n'a pas de mots ni ne sait si elles font partie du lot commun. Ceci constitue un champ de recherche vierge.

Des exemples d'enfants suivis de la petite enfance à l'âge adulte illustrent à la fois la diversité des troubles observés, l'impact massif ou très discret, mais certain, de diverses fonctions cérébrales en plein développement dû à l'épilepsie et leurs conséquences (ou non) tardives qu'on commence à découvrir et sont illustrés au cours de la conférence. Certains figurent de façon détaillée dans le livre que nous avons consacré à ce sujet (Deonna et Roulet, 2005).

L'observation résumée schématiquement dans la figure deux illustre de façon exemplaire les conséquences possibles d'une épilepsie précoce sur le développement, les possibilités inattendues d'évolution et impossibles à estimer sans un suivi précis et prolongé et les circonstances exceptionnelles (d'où leur rareté) ayant permis leur mise en évidence.

Y.P Epileptic spasms.General course of disorder

- Developmental quotient (DQ Bailey)

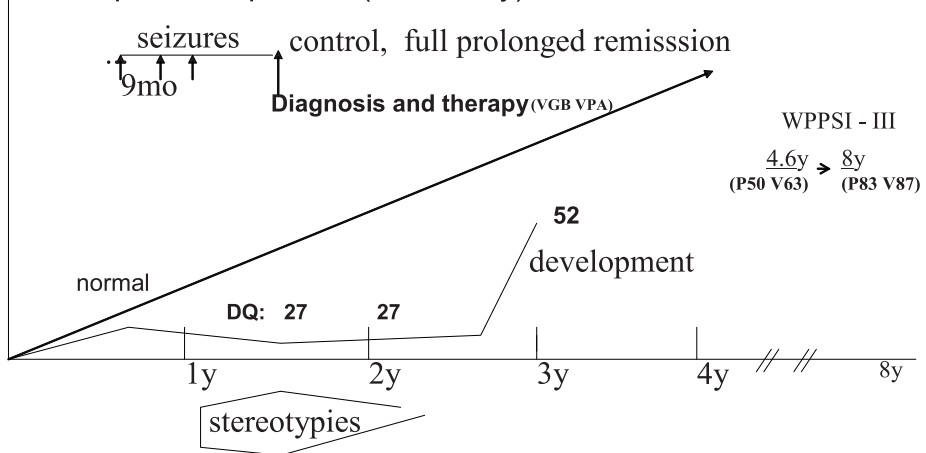


Fig. 2

Enfant Y.P. Voir texte. La figure illustre schématiquement l'évolution du développement à partir du diagnostic de l'épilepsie et son contrôle complet à l'âge de dix-huit mois (d'abord VGB : Vigabatrin, puis VPA : Valproate) jusqu'à la plus récente évaluation à l'âge de huit ans. Après une longue période (douze mois) où l'enfant fonctionne à un niveau extrêmement bas (Quotient de Développement (DQ) au test de Bailey : 27), on note une reprise évolutive (DQ 52 à trois ans) avec poursuite des progrès par la suite déterminé par la WPPSI-III : Echelle d'intelligence de Wechsler).

Y a été vue pour la première fois à l'âge de dix-huit mois pour évaluation et traitement d'une épilepsie ayant débuté plusieurs mois auparavant, mais non reconnue, les manifestations pouvant être subtiles ou confondues avec d'autres phénomènes développementaux, avant qu'apparaissent des manifestations plus évidentes (selon la terminologie actuelle principalement des « spasmes épileptiques » dont l'origine n'a pas été précisée, mais probablement une dysplasie (malformation) focale, bien qu'invisible à l'imagerie cérébrale. Son développement cognitif et affectif (à dix-huit mois) correspondait à un enfant de deux à cinq mois et elle présentait des stéréotypies massives comme chez des enfants gravement arriérés ou autistes, et elle n'a fait que des progrès minimes pendant les six à douze mois malgré l'arrêt immédiat des crises par le traitement et l'absence de rechutes (ce qui est rarement le cas). Après cette période, le développement s'est accéléré et elle a fait continuellement des progrès spectaculaires (neuf ans actuellement) alors que la sévérité du retard initial laissait présager une déficience mentale grave définitive. L'épilepsie a donc altéré et retardé le développement cérébral de façon prolongée, mais d'une façon fondamentalement

différente de celui lié à une lésion ou une pathologie fixe congénitale. Il a fallu ici la combinaison fortuite d'un diagnostic tardif, d'une réponse thérapeutique rarement aussi complète et définitive, de l'absence d'une pathologie cérébrale de base sévère limitant en elle-même le développement, de la collaboration de la famille, des médecins traitants, psychologues du développement pour accumuler toutes les données nécessaires à la démonstration pendant une période prolongée (cas rapporté en détail dans Deonna, *et al*, 2007).

RÉSUMÉ

La notion que des dysfonctions cognitives ou/et comportementales d'origine épileptique peuvent être prolongées et insidieuses et non pas paroxystiques comme le dénote le terme de « crise épileptique » et, surtout, peuvent être les seules manifestations observables de la maladie, a constitué un changement radical de point de vue sur l'épilepsie, particulièrement chez l'enfant.

Les dysfonctionnements épileptiques sont caractérisés par une discontinuité dans le temps (intermittent, récurrent), dans l'espace (localisation cérébrale de la dysfonction et son extension) et ont souvent une relation particulière avec le sommeil. Ces caractéristiques, en plus de la dimension existentielle de certaines dysfonctions épileptiques dans le domaine cognitif et comportemental avec perte intermittente du flux de la conscience ou de distorsions perceptives ou cognitives intermittentes, font de l'épilepsie un trouble cérébral de nature fondamentalement différente de celui qu'on peut attribuer à des lésions congénitales ou acquises du cerveau humain. Des études cliniques prospectives où la variable épileptique peut être corrélée directement avec l'étude précise du dysfonctionnement cognitif, et ceci déjà chez le très jeune enfant, et s'appuyant aussi sur des méthodes d'imagerie de plus en plus sophistiquées, constituent un domaine de recherche multidisciplinaire difficile et assez nouveau. Des exemples d'enfants suivis de la petite enfance à l'âge adulte illustreront à la fois la diversité des troubles observés, l'impact massif ou très discret, mais certain, de diverses fonctions cérébrales en plein développement, dû à l'épilepsie et leurs conséquences (ou non) tardives qu'on commence à découvrir.

SUMMARY

The notion that cognitive and behavioural dysfunctions of epileptic origin can be prolonged and with an insidious onset, has meant a radical conceptual change about epilepsy considered so far uniquely as a paroxysmal disorder. Also, these dysfunctions can be the only observable manifestations of the disorder. It is particularly true in some epileptic syndromes with onset in childhood.

Epileptic dysfunctions are characterized by a discontinuity in time (intermittent, recurrent), in space (cerebral localization of the dysfunction and its spread). They often have a significant relationship with sleep. These features, with sometimes the existential dimension of some symptoms (intermittent loss of the flux of consciousness, intermittent perceptual distortions or cognitive-emotional dysfunction) are not seen in any other congenital or acquired disorders of the human brain.

Longitudinal clinical studies in which the epileptic variable can be directly correlated with the precise study of the cognitive dysfunction (also with increasingly complex methods of brain imaging) are a difficult, relatively new multidisciplinary task, especially in the very young child. Case examples of children followed from early childhood to adulthood will illustrate the diversity of observed cognitive and behavioural abnormalities directly caused by the epileptic activity which can be massive or very discrete. One is only beginning to document precisely the late consequences (or absence of) of some early childhood epilepsies that had a direct impact on developing brain function at some point.

BIBLIOGRAPHIE

1. DEONNA T, ROULET-PEREZ E., *Cognitive and behavioral disorders of epileptic origin in children*, Clinics in Developmental Medicine N° 168, 232 pages. Mac Keith Press, London, 2005.
2. GLOOR P., *Neurobiological substrates of ictal behavioral changes*, In: Advances in Neurology, SMITH D., TREIMAN D., TRIMBLE M., Eds Raven Press Ltd New York, vol. 55 pp 1-34, 1991.
3. Deonna T., *et al*, *Developmental features in West syndrome: In: Progress in Epileptic Disorders*, p.115-130, John Libbey Ed, 2007.
4. DE TIÈGE X., GOLDMAN S., VAN BOGAERT P., *Insights into the physiopathology of psychomotor regression in CSWS syndromes from FDG-PET and EEG-fMRI*, Epilepsia, 50 (Suppl.7), 47-50, 2009.
5. ROULET-PEREZ E., DAVIDOFF V., MAYOR-DUBOIS C., MAEDER-INGVAR M., SEECK M., RUFFIEUX C., VILLEMURE J.G., DEONNA T., *Impact of severe epilepsy on development: Recovery potential after successful early epilepsy surgery*. Epilepsia, Feb 1, 2010. [Epub ahead of print].
6. SHEWMON D.A., ERWIN R.J., *Focal spike-induced cerebral dysfunction is related to the after-coming slow wave*, Ann. Neurol.; 23: 131-137, 1988.
7. HOLMES G.L., LENCK-SANTINI P.P., *Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment* Epilepsy Behav. May;8(3):504-15, 2006.
8. KOTAGAL P., YARDI N., Semin Pediatr. Neurol., Jun;15(2):42-9, *The relationship between sleep and epilepsy*, Review, 2008.

(Unité de Neurologie et de Neuroréhabilitation pédiatrique – Lausanne, Suisse.)

*
* * *

Discussion

M. M. Lamy. – Merci pour votre présentation particulièrement intéressante ! Les études en cyclotron et en IRMf apportent-elles toujours des informations complémentaires dans les cas où l'imagerie standard n'a rien montré ? Que connaît-on de la génétique chez ces enfants victimes d'épilepsie ? Des études ont-elles été faites dans le cas de l'enfant jumeau que vous avez décrit ?

M. Th. Deonna. – Pas toujours, mais il y a des cas où ces méthodes montrent une anomalie focale, en général au niveau clinique présumé de l'origine des crises et des anomalies épileptiques enregistrées à l'électroencéphalogramme alors que l'IRM anatomique ne montre pas de lésions. La génétique de l'épilepsie (ou plutôt des épilepsies) est un sujet très complexe. Des facteurs génétiques sont souvent présents, surtout dans les épilepsies dites idiopathiques, c'est-à-dire sans autre handicap associé. Il ne s'agit pas d'une hérédité simple avec une mutation génétique unique, plusieurs gènes sont impliqués. Il existe cependant des formes particulières et rares d'épilepsie à hérédité dominante où la mutation d'un seul gène est responsable des crises. Les mécanismes de l'hyperexcitabilité cérébrale anormales sont cependant être très différentes dans ces situations (p.ex : crises néonatales familiales bénignes, épilepsie frontale nocturne). Dans le cas présenté de jumeaux dont l'un avait une épilepsie focale sur malformation, temporale, l'autre jumeau (hétérozygote) était sain. Il a été un contrôle très utile pour comparer leur mémoire autobiographique et la consolidation

de la mémoire, qui étaient l'unique problème de l'enfant avec épilepsie, d'autant plus qu'il n'existe pas de tests standardisés permettant d'évaluer ces capacités, en particulier chez l'enfant.

M. J.D. Born. – Je m'associe au Professeur Lamy pour remercier et féliciter le Professeur Deonna de sa belle présentation clinique. Dans votre exposé, vous avez brièvement parlé du traitement chirurgical de l'épilepsie et vous avez évoqué un arrêt rapide du traitement anticomitial en postopératoire lorsque le geste chirurgical arrivait à supprimer les crises comitiales. Pouvez-vous nous préciser ce que vous entendez par un arrêt rapide de ce traitement médical qui aussi influence négativement les apprentissages ? Comme neurochirurgien, je suis souvent confronté à des neuropédiatres que j'estime trop timorés dans le sevrage médicamenteux.

M. Th. Deonna. – Il n'y a pas de consensus à ce sujet. Le bon sens parlerait en effet pour un arrêt rapide des médicaments antiépileptiques quand les crises sont totalement réfractaires et que la chirurgie les supprime immédiatement et pour la première fois ; d'autant plus quand l'enfant est très jeune et que les effets développementaux potentiellement délétères des médicaments sont difficiles à juger dans cette situation. La tendance est d'enlever successivement l'un puis l'autre médicament sur une durée de quelques mois, mais il s'agit de décisions individuelles. Si l'enfant s'améliore rapidement et spectaculairement dans son développement ou ses capacités cognitives après la chirurgie alors qu'il est encore sous antiépileptiques, on sera moins pressé de courir le risque d'un sevrage. Par ailleurs, il existe probablement des cas où la chirurgie « transforme » une épilepsie réfractaire en une épilepsie pharmacosensible avec un seul médicament à dose modérée.

*

* *

II

LA LUTTE CONTRE LE SIDA; ENTRE NOUVEAUX PARADIGMES ET INERTIES

par

N. CLUMECK (C.H.U. – Hôpital St-Pierre), membre ordinaire (*)

Depuis bientôt trente ans après la découverte des premiers cas de SIDA, la pandémie par le virus de l'immunodéficience (VIH) reste incontrôlée. En 2008, on estimait à plus de 33,4 millions le nombre de personnes infectées dans le monde, 70 % résidant en Afrique sub-saharienne et 35 % dans seulement huit pays dont l'Afrique du Sud qui cumule dans certaines régions (tel le Swaziland) les plus hauts taux de séroprévalence au monde (>40 % de la population générale).

En Belgique, comme dans la majorité des pays européens, on constate depuis 2007-2008 une augmentation du nombre de nouveaux cas diagnostiqués comparés avec les périodes antérieures. C'est dans le groupe des homosexuels masculins que l'augmentation de l'incidence du VIH est la plus forte.

L'augmentation concomitante de l'incidence des infections à *N.gonorrhoeae* et *chlamydia trachomatis* témoigne de l'insuffisance et de l'échec des campagnes et des moyens de prévention de la transmission sexuelle du VIH prônés jusqu'ici.

Depuis 1985, le paradigme de la prévention sexuelle du VIH est une approche comportementale illustrée par l'acronyme ABC. A pour Abstinence ; B pour Be faithful et C pour Condom.

Les raisons de l'inefficacité de cette approche comportementale sont multiples et incluent des obstacles sociaux-culturels, économiques, religieux et psychologiques entre autres, à l'utilisation des préservatifs sur une échelle significative. Dans les pays en développement où les femmes infectées par le VIH sont le groupe dont la croissance est la plus constante, la dépendance économique à l'homme et l'absence d'autonomie dans les moyens de prévention sont des obstacles supplémentaires majeurs.

Depuis 2005, un nouveau paradigme de la prévention de la transmission sexuelle du VIH, se basant sur une approche biomédicale est en train de se développer (cf. tableau)

Le nouveau paradigme : Approche biomédicale de la prévention

a) Circoncision

b) Microbicides et prophylaxie pré-exposition

c) Prophylaxie post-exposition

d) Traitement de la personne infectée

a) La circoncision

Différentes études épidémiologiques en Afrique sub-saharienne ont montré une corrélation inverse entre le taux de séroprévalence dans la population générale et le taux de circoncision.

Ainsi, au Swaziland ou au Botswana, où la séroprévalence au VIH est entre 30 et 40%, le taux de circoncision de la population est inférieur à 5% alors, qu'à l'autre extrême au Kenya ou au Bénin où plus de 90 % de la population mâle est circoncise, la séroprévalence au VIH est inférieure à 5 %.

Trois études randomisées pratiquées en Afrique du Sud, au Kenya et en Ouganda ont montré que la circoncision diminuait de 65 à 75 % le risque d'acquisition du VIH. Par ailleurs, ces études ont aussi montré que les hommes non circoncis mais porteurs du papillomavirus avaient un risque quatre à six fois supérieur d'acquiescer le VIH.

Sur base de ces données l'OMS est en train d'évaluer la pratique de la circoncision comme objectif de santé publique. L'efficacité d'une telle mesure ne peut se concevoir que si elle est pratiquée sur une large échelle. Des difficultés organisationnelles liées à des infrastructures inadéquates et un manque de personnel qualifié sont des obstacles difficiles à surmonter sans parler des résistances culturelles à une telle pratique.

Par ailleurs, chez certains hommes nouvellement circoncis, on a constaté un sentiment de fausse sécurité conduisant à des pratiques sexuelles à risque.

b) La prophylaxie pré-exposition (PrEP)

Cette approche qui se base sur l'utilisation de gel à usage intra vaginal – comportant soit des antirétroviraux (Tenofovir ou Tenofovir-Emtricitabine) soit des microbicides – a montré son efficacité dans différents modèles expérimentaux sur le macaque. Malheureusement, à ce jour, à l'exception d'une étude avec le Pro2000 (Polymères polyanioniques synthétiques bloquant l'attachement du VIH) où une protection de 30 % a été démontrée par rapport à un placebo, toutes les autres études de microbicides ont été des échecs. L'utilisation sur une large échelle de gels vaginaux à base d'antirétroviraux se heurte elle à l'interrogation sur le risque d'émergence de résistance qui pourraient obérer l'usage ultérieur de ces molécules comme traitement systémique chez les femmes qui en ont fait un usage intravaginal intermittent.

c) La prophylaxie post-exposition

Ici aussi l'expérimentation animale chez le macaque montre que le Tenofovir administré en sous-cutané et pour une durée de 28j., bloque l'infection intra vaginale chez les trois quarts des animaux des animaux.

En attendant de problématiques études cliniques qui seront difficiles à réaliser pour des raisons éthiques, et vu le nombre de participants qu'il faudra enrôler, en Belgique, depuis janvier 2010, la prophylaxie post-exposition sexuelle par trithérapie

pendant vingt-huit jours est disponible pour autant que certaines conditions soient réunies dont une exposition sexuelle qui n'excède pas un délai de quatre-huit heures maximum.

Il faudra encore de nombreuses années pour évaluer l'intérêt de la prophylaxie post-exposition et son impact tant au niveau de la communauté (risque d'émergence de virus résistant) que de l'individu (risque de faussé sécurité et de désinhibition sexuelle).

d) Le traitement de la personne infectée

Alors que des traitements efficaces permettant de contrôler la réplication virale et de restaurer l'immunité sont disponibles depuis 1996, on constate d'une manière générale, qu'entre 20 et 30 % des personnes infectées ignorent leur diagnostic et qu'au moment de leur diagnostic, entre 30 et 50 % des patients ont une immunité effondrée et une charge virale très élevée.

Or il existe une corrélation directe entre l'immunité effondrée, la charge virale et la transmission sexuelle du VIH. Dès 1987, nous avons montré à travers un cluster hétérosexuel de vingt femmes infectées à partir d'un cas index, l'impact que pouvait avoir, en terme de transmission sexuelle, des personnes au stade avancé du SIDA (réf. 1). Par ailleurs, une étude de Quin, *et al* (réf. 2) a montré, dans des couples sérodiscordants, que pour une charge virale supérieure à 50.00c/ml, la transmission sexuelle au partenaire séronégatif était supérieure à 20 % alors qu'elle était de 0 % en cas de charge virale inférieure à 400 c/ml. Une étude plus récente, réalisée en Zambie et au Rwanda auprès de couples hétérosexuels sérologiquement discordants, a montré une diminution de transmission de plus de 70 % en cas de traitement du partenaire infecté. Un modèle mathématique incluant un dépistage universel avec traitement antirétroviral immédiat montre qu'il serait théoriquement possible d'éradiquer le VIH au niveau mondial en 2020 (réf. 3).

L'ensemble de ces données conduisent à revoir les attitudes antérieures sur les recommandations en terme de dépistage.

En l'absence de traitement efficaces et bien tolérés, les directives ont été jusqu'ici conservatrices par crainte de conséquences négatives pour l'individu dépisté (perte confidentialité, refus de soin, rejet des assurances, stigmatisation etc ...).

Dans certains pays ces craintes sont, encore aujourd'hui, malheureusement une réalité pour certains groupes de patients (les homosexuels en Ouganda, les toxicomanes en Russie etc...).

Ailleurs, l'élaboration d'un nouveau paradigme de la prévention sexuelle du VIH est en cours. L'Afrique du Sud, où pendant des années sous la présidence de Mbeki, le négationnisme et le refus des traitements ont été la politique qui a conduit à la mort de centaines de milliers de personnes, aujourd'hui ce pays est à la pointe de la lutte en instaurant un dépistage volontaire généralisé, associé au traitement immédiat.

En France, la haute autorité de la santé a émis récemment des recommandations pour un dépistage systématique volontaire de toute personne entre 15 et 70 ans, impliquant les médecins généralistes, et en Europe, une étude est en cours sur le dépistage en cas de symptômes a priori non associés au VIH (tels que le thrombocytopénie, l'eczéma séborrhéique etc ...).

L'objectif de toutes ces approches du dépistage est d'identifier plus tôt les personnes qui ignorent leur infection, de les traiter et de rompre ainsi les chaînes de transmission tout en améliorant sur le plan individuel leur morbidité et leur espérance de vie.

Conclusion :

En attendant un problème vaccinal, le nouveau paradigme de la prévention doit intégrer les approches comportementales et biomédicales incluant le diagnostic précoce de l'infection VIH, le dépistage volontaire et l'accès aux ARV.

Cette approche globale, multidisciplinaire et transversale doit se substituer aux discours idéologiques ou simplistes qui ont démontré leur impuissance à contrer l'épidémie VIH.

RÉSUMÉ

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la transmission muqueuse du VIH et des progrès récents, tant dans l'efficacité, la tolérance et la facilité d'administration des antirétroviraux permettent aujourd'hui d'élaborer de nouvelles stratégies plus biomédicales que comportementales de la lutte contre la transmission sexuelle du VIH.

Ces stratégies « pré-exposition » comprennent la circoncision, la prise d'antirétroviraux préventifs et l'usage de microbicides vaginaux. La prévention « post-exposition » se base sur le traitement pendant un mois de la personne exposée. En ce qui concerne la personne infectée, le traitement par trithérapie vise à obtenir une charge virale indétectable (< à vingt copies/ml) dans le sang. A ce niveau de charge virale le risque de transmission sexuelle devient quasi nul.

Une stratégie qui implique un dépistage volontaire « universel » avec traitement immédiat permettrait, dans un modèle mathématique, de passer en cinq ans de la phase endémique actuelle à une phase d'élimination du VIH.

Les obstacles au passage vers ce nouveau paradigme de la prévention sont multiples mais pour la première fois une approche alliant prévention, dépistage et traitement permet d'envisager un contrôle de la pandémie actuelle.

SUMMARY

Recent statistics on the global HIV epidemic illustrate that HIV incidence continues to increase and provide stark reminders of the urgent need for new and more effective HIV prevention tools.

The new paradigm of HIV prevention strategies consists on a biomedical approach including circumcision, vaginal microbicides, pre and post exposure prophylaxis and the treatment of the infected individual. The goal of the ARV therapy is to reach level of plasma HIV indetectability. At less than 20c/ml the risk of sexual transmission is equal to zero.

A mathematical model shows that by universal testing associated with immediate therapy the epidemic could be driven towards elimination by the year 2020.

It is anticipated that there will be substantial barriers to making biomedical HIV prevention tools available to individuals who are the highest risk of infection. Operationalizing biomedical approaches will require tight links between HIV testing and treatment programs, as HIV testing will be the common entry point for people to receive either biomedical prevention tools or treatment.

BIBLIOGRAPHIE

1. CLUMECK N., TAELEMAN H., HERMANS P., PIOT P., SCHOUMACHER M., DE WIT S., *A cluster of HIV infection among heterosexual people without apparent risk factors*, NEJM. Nov. 23 : 321 (21):1460-1462, 1989.
2. QUINN THOMAS C., WAWER M.J., SEWANKAMBO N., SERWADDA D., CHUANJUN LI., WABWIRE-MANGEN F., MEEHAN M.O., LUTALO TH., GRAY R.H., For the rakai project study group, *Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1*, NEJM. March 30 : 342:921-929, 2000.
3. REUBEN M. GRANICH, CHARLES F. G., CHRISTOPHER D., KEVIN M. DE COCK, BRIAN G. W., *Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model*, The Lancet Volume 373, Issue 9657, Pages 48-57 (January 2009).

(*Chef du service des maladies infectieuses – C.H.U. Saint-Pierre, Bruxelles*).

*
* *

Discussion

M. L. Hue. – Le danger de l'induction de résistance est-il un argument contre l'implémentation de l'approche proposée ?

M. N. Clumeck. – Toute administration d'ARV d'une manière intermittente est associée à un risque d'émergence de résistance. En prophylaxie de la transmission du VIH pendant la grossesse, la nevirapine post accouchement administrée au moment de l'accouchement a conduit à une résistance dans plus de 60% des cas.

M. A. Burny. – L'attitude américaine n'est-elle pas la seule prometteuse ?

M. N. Clumeck. – Le dépistage généralisé est effectivement une approche logique mais il doit être associé à un counseling et il faut augmenter la capacité des infrarctures pour prendre en charge les cas dépistés. Ceci n'a pas encore été fait aux USA.

M. J.-J. Vanderhaeghen. – Quid de l'interdiction des articles sur le Net interdisant la thérapie anti-sida ? Bravo pour votre communication.

M. N. Clumeck. – Sur le net on trouve des articles négationnistes. Cette attitude appliquée sur une large échelle a conduit à un désastre sanitaire en Afrique du Sud. Mais interdire une « opinion » sur le net se heurte à beaucoup de difficultés.

M. J. Boniver. – Comment explique-t-on que la circoncision contribue à une réduction de la transmission du HIV ?

M. N. Clumeck. – Les micro ulcérations au niveau du gland et du prépuce sont une porte d'entrée du VIH et d'autres pathogènes comme l'HPV. La circoncision par kératinisation de l'épithélium cutané diminue le risque de micro ulcérations. De plus, la circoncision enlève la muqueuse jonctionnelle préputiale qui est une zone plus vulnérable au micro trauma.

M. G. Casimir. – Compte tenu des pratiques additives des adolescents (tabac, drogues notamment) de plus en plus précoces, constate-t-on également un âge plus précoce pour la contamination par le VIH chez l'adolescent ?

M. N. Clumeck. – Dans les pays en voie de développement on note effectivement une tendance à la diminution de l'âge de l'infection. Cela peut s'expliquer par la recherche de jeunes partenaires (supposés non infectés) par des hommes plus âgés, eux-mêmes séropositifs et l'ignorant.

*
* *

Communications du Bureau et correspondance

Aux communications du Bureau, le Président signale que suite à la modification des Statuts de l'Académie en 2008, le Secrétaire perpétuel est nommé pour une période de cinq ans, et à sa demande, son mandat peut être renouvelé ou prolongé. Le Secrétaire perpétuel actuel arrive au terme du mandat de cinq ans le 30 septembre 2010 et souhaite demander la prolongation de son mandat d'une année pour divers motifs explicités dans une lettre. Cette lettre a été lue aux membres du Bureau à la date du 17 avril 2010 et c'est à l'unanimité que la demande a été acceptée. Cette demande sera soumise aux votes de l'assemblée lors de la séance du 29 mai 2010.

Le Secrétaire perpétuel rappelle qu'il a été nommé Secrétaire perpétuel ad interim en janvier 2005, et que la nomination définitive a eu lieu à la date du 1^{er} octobre 2005, son mandat arrive donc à échéance le 30 septembre 2010.

Le Secrétaire perpétuel annonce ensuite la disparition du Prof. Sir James Black, décédé le 21 mars 2010, à Londres, à l'âge de 85 ans. Pharmacologiste, lauréat du Prix

Nobel de physiologie et médecine en 1988, il avait été élu membre honoraire étranger le 27 mai 1989. Une minute de silence est observée en mémoire de cet éminent Collègue.

Il mentionne ensuite que les numéros 10 ; 10 bis-11-12 du volume 164/Année 2009 qui ont été envoyés précédemment aux membres, sont soumis à l'approbation de l'assemblée ; aucune observation n'est formulée.

Il signale que le Docteur J.-P. Chabannes, Secrétaire général du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue française (CPNLF) annonce qu'un Congrès de cette Société sera organisé les 14, 15 et 16 juin 2010 au Touquet. Un sujet traitera de « La prise en charge des patients réputés dangereux », par les Dr. Vacheron, Dr. Cornic et le Dr. Gourevitch, et l'autre de « La stigmatisation de la schizophrénie », par le Prof. Darcourt.

*

* *

COMPTE RENDU DES ACTIVITÉS ACADÉMIQUES DURANT L'EXERCICE 2009

par

le Secrétaire perpétuel Prof. J. FRÜHLING

Le Secrétaire perpétuel, le Prof. J. Frühling, présente le compte rendu des activités de l'Académie au cours de l'année 2009, activités dont la synthèse est reprise comme suit :

Monsieur le Président,
Mes chers Confrères,
Chers Collègues,

Depuis la publication de nos nouveaux Statuts et ROI dans le Moniteur Belge, donc depuis le second semestre de 2008 et pendant tout l'exercice 2009, les affaires de notre Académie ont été menées selon les prescrits de ceux-ci, notamment en ce qui concerne les deux sessions électorales qui ont eu lieu respectivement en février et octobre 2009.

Ces élections ont permis le recrutement de dix-sept nouveaux membres ordinaires et la promotion de cinq nouveaux titulaires. L'arrivée de ces nouveaux membres a assuré la présence des Collègues dont la spécialité n'était pas encore ou pas suffisamment représentée dans notre Compagnie.

Aussi bien l'expérience de ces deux campagnes d'élection que les différents détails du fonctionnement quotidien ont démontré que les nouveaux statuts ont rendu possible un fonctionnement correct, souvent harmonieux, de notre Académie, mais il restait des problèmes divers que nous avons découverts au fur et à mesure.

Ainsi, dès l'automne 2008, nous avons réactivé la Commission des Statuts, dénommée Commission des Statuts/bis qui a siégé fin 2008 et au cours de l'exercice 2009 à douze reprises. L'analyse approfondie du texte original dès son application sur le terrain nous a révélé quelques imprécisions qu'il fallait corriger. De plus nous avons rencontré certaines situations, dont nous n'avons pas nécessairement tenu compte lors de la rédaction du texte des nouveaux statuts. Il y avait également certains passages qui nous ont paru peu fonctionnels ou réalistes, qu'il fallait modifier. Certaines phrases ou paragraphes qui nous paraissaient un peu compliqués ont été modifiés et enfin, quelques contradictions internes nuancées entre les Statuts et le Règlement d'Ordre intérieur ont été levées. De plus, nous avons modifié sur le fond quelques détails d'une certaine importance. Ainsi, l'âge limite pour les futurs membres ordinaires et titulaires a été précisé et le principe de dérogation supprimé. Nous avons introduit une phrase non contraignante afin d'ouvrir davantage la porte à nos consœurs et leur assurer ainsi une meilleure représentativité et nous avons élargi considérablement les droits des membres ordinaires. Le nombre des élections, vu la complexité de la procédure, a été réduit à une seule séance par an. La dénomination de nos anciens membres étrangers a été modifiée : désormais ils deviennent membres correspondants.

Ces modifications ont été entre-temps (20 mars 2010) soumises à l’approbation de la Compagnie.

*
* *

Selon l’usage, il convient d’évoquer tout d’abord la mémoire des membres disparus au cours de l’année 2009 : les Professeurs A. Fain, membre honoraire, décédé le 4 janvier 2009, à Bruxelles; P. Dejours, membre honoraire étranger, décédé le 10 janvier 2009 à Chaumont-en-Véxin (France) ; G. Sokal, membre honoraire belge, décédé le 29 janvier 2009 à Chevetogne ; L. Cassiers, membre honoraire belge, décédé le 11 mars 2009 à Bruxelles ; J. Leunen, membre honoraire belge, décédé le 19 mai 2009 à Uccle ; J. Dausset, membre honoraire étranger, décédé le 6 juin 2009 à Paris (France) ; CL. Bugnon, membre honoraire étranger, décédé le 26 août 2009 à Privas (France) ; J.E. Desmedt, membre honoraire, décédé le 23 novembre 2009 à Montigny-le-Tilleul ; R. Slama, membre honoraire étranger, décédé le 7 décembre 2009 à Paris (France).

Retenons encore les décès survenus pendant les années 2000 – 2008, qui nous ont été communiqués avec un retard souvent considérable : les Professeurs H. Hyden, Correspondant étranger, décédé en mai 2000 (Suède) ; du Prof. A. Horn, Correspondant étranger, décédé le 24 novembre 2003 (Hongrie) ; du Prof. E. Vittorio Staudacher, Correspondant étranger, décédé le 29 novembre 2005 à Milan – Italie ; du Prof. E. Rall, Correspondant étranger, décédé le 28 février 2008 (Bethesda – U.S.A.) et du Prof. A. Vaz Portugal, membre honoraire étranger, décédé le 2 janvier 2008 (Portugal).

*
* *

Les éloges académiques des confrères académiciens disparus au cours des années écoulées ont été prononcés par les membres suivants de notre Compagnie :

Eloge académique du professeur H.G. Hers, membre honoraire belge, décédé le 26 août 2007, par MM. les Professeurs J. Van Schaftingen et J.E. Dumont (25 avril 2009) ; du Professeur A. Fain, membre honoraire belge, décédé le 4 janvier 2009, par le Professeur W. Wéry, (6 juin 2009) ; du Professeur G. Sokal, membre honoraire belge, décédé le 29 janvier 2009, par le Professeur Ch. Chalant, (27 juin 2009) ; du Professeur L. Cassiers, membre honoraire belge, décédé le 11 mars 2009, par les Professeurs E. Constant et J.-P. Rousseaux, invité (28 novembre 2009).

*
* *

Pendant l’exercice 2009, la Compagnie a été dirigée par le Bureau, élu en novembre 2008, dont voici la composition : M^{me} le Prof. Jeanine-Anne Stiennon-Heuson (Université de Mons – Hainaut), Présidente ; M. le Prof. Louis Hue (U.C.L.), Premier vice-président ; M. le Prof. Paul-Pierre Pastoret (U.Lg.), Second vice-président ; M. le Prof. Jean-Bernard Otte (U.C.L.), Premier assesseur du Secrétaire perpétuel ; M. J. Boniver (U.Lg.), Second

assesseur du Secrétaire perpétuel ; M^{me} le Prof. Françoise Meunier (EORTC), Déléguée des correspondants ; M. B. Lengelé (U.C.L.), Suppléant du Délégué des Correspondants et le M. le Prof. János Frühling (U.L.B.), Secrétaire perpétuel.

*
* *

Passant en revue les élections qui ont eu lieu pendant l'année 2009 (28 février et 24 octobre), rappelons les noms des nouveaux membres élus ou promus de notre Compagnie :

En février 2009, ont été élus au titre de membre ordinaire : M. le Prof. P. Coulie (Sciences biomédicales fondamentales – U.C.L.), à la première Section ; M. le Prof. O. Feron (Sciences biomédicales fondamentales – U.C.L.), à la première Section ; M^{me} le Prof. A. Noël (Sciences biomédicales fondamentales – U.Lg.), à la première Section ; M. le Prof. P. Vanderhaeghen (Sciences biomédicales fondamentales – U.L.B.), à la première Section ; M^{me} le Prof. D. Bron (Ethique médicale – hémato-oncologie – U.L.B.), à la deuxième Section ; M. le Prof. G. Casimir (Pédiatrie – U.L.B.), à la deuxième Section ; M. le Prof. E. Constant (Psychiatrie – U.C.L.), à la deuxième Section ; M. le Prof. D. Giet (Médecine générale – U.Lg.), à la deuxième Section ; M. le Prof. J. Donnez (Gynécologie – U.C.L.), à la troisième Section ; M. le Prof. Y. Englert (Gynécologie – U.L.B.), à la troisième Section ; M. le Prof. B. Van Beers (Imagerie médicale – U.C.L.), à la troisième Section.

En octobre 2009, ont été promus au titre de membre titulaire : M. le Prof. J.-L. Balligand (fondamentaliste – spécialiste en médecine interne – U.C.L.), à la première Section ; M. le Prof. J.-C. Henquin (sciences biomédicales fondamentales – U.C.L.), à la première Section ; M. le Prof. A. Scheen (médecine interne – endocrinologie – U.Lg.) ; à la deuxième Section ; M^{me} le Prof. Fr. Meunier (oncologie – maladies infectieuses – U.L.B.), à la quatrième Section et M. le Prof. J. Nève (Pharmacien – U.L.B.), à la cinquième Section.

Au cours de la même séance du 24 octobre 2009, l'Académie a élu comme membres ordinaires : M. le Prof. J.-C. Renaud (Fondamentaliste – Docteur en médecine – U.C.L.) ; M. le Prof. F. Lemaigre (fondamentaliste – Docteur en médecine – U.C.L.) ; M^{me} le Prof. D. Guha-Sapir (épidémiologiste – spécialiste en médecine de catastrophes – U.C.L.) ; M. le Prof. M. Hamoir (oncologue – chirurgien cervico-facial – U.C.L.) ; M. le Prof. R. Reding (chirurgie de transplantation – U.C.L.) et M. le Prof. L. Willems (ingénieur agronome – chercheur fondamentaliste – FUSAGx).

*
* *

En novembre 2009, on a procédé à l'élection des membres du Bureau pour l'exercice 2010. Font partie ainsi du Bureau de cette année : M. le Prof. Louis Hue (U.C.L.), Président ; M. le Prof. Paul-Pierre Pastoret (U.Lg.), Premier vice-président ; M. le Prof. Willy Malaisse (U.L.B.), Second vice-président ; M. le Prof. Jacques Boniver (U.Lg.),

Premier assesseur du Secrétaire perpétuel ; M. le Prof. Augustin Ferrant (U.C.L.), Second assesseur du Secrétaire perpétuel ; M. le Prof. Benoît Lengelé (U.C.L.), Délégué des correspondants ; M. le Prof. Adelin Albert (U.Lg.), Suppléant du Délégué des correspondants ; M. le Prof. János Frühling (U.L.B.), Secrétaire perpétuel.

Au cours de l'année 2009, cinq membres titulaires hors cadre ayant atteint la limite d'âge de 75 ans, ont été promus membres honoraires, dont quatre avec maintien de leur droit de vote (MM. les Professeurs G. Franck, P. Lefèbvre, J.-L. Pasteels et J.-J. Vanderhaeghen), ainsi que M. le Professeur Ansay.

Le Statut du Prof. M. Levivier a été modifié, étant attaché au Centre Universitaire Lausanne – Genève (Suisse), depuis 2008 : ancien membre ordinaire, il est devenu membre étranger.

*
* *

En ce qui concerne les séances ordinaires de l'exercice 2009, il convient de rappeler les exposés suivants :

Le 31 janvier 2009, la tribune fut réservée au Professeur N. Tordo (Institut Pasteur de Paris), invité : « Virus et chauves-souris : Rage et Lyssavirus » ; suivie de l'exposé du Professeur P. Kaiser (Institute for Animal Health – London – G.B.), invité : « Towards the selection of chickens resistant to Salmonella and Campylobacter infections ».

Le 28 février 2009, nous avons entendu le Professeur F. Lemaigre (U.C.L.), invité : « Le développement embryonnaire du foie : de la biologie fondamentale à la pathologie pédiatrique » ; ainsi que le Professeur B. Van Beers (U.C.L.), invité : « L'imagerie par résonance magnétique quantitative de la stéatose et de la fibrose hépatique ».

Le 28 mars 2009, la première lecture fut présentée par Monsieur E.D. Carosella (Hôpital Saint-Louis – Paris), invité : « HLA-G : de la tolérance foetomaternelle à la greffe d'organe » ; la seconde lecture étant présentée par Monsieur B. Gerber (U.C.L.), invité : « Imagerie du cœur par résonance magnétique et scanner cardiaque ».

Le 25 avril 2009, nous a permis d'entendre l'exposé du Professeur E. Boulpaep, (Université de Yale – U.S.A.), invité : « Protein-protein interactions among ion channels regulate ion transport in the kidney » ; ainsi que du Professeur J. M. Krzesinski, (U.Lg.), invité : « Sodium et hypertension artérielle – cent ans de controverses ».

Le 6 juin 2009, Monsieur J.-Ch. Marine, (Universiteit Gent), invité, a présenté sa conférence intitulée : « De l'étude des mécanismes moléculaires contrôlant l'activité de la protéine p53 au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques du cancer », suivi par le Professeur P. van der Bruggen, (Ludwig Institute for Cancer Research – U.C.L.), invité, qui nous a parlé du problème : « Est-il possible de corriger l'anergie des lymphocytes T infiltrant les tumeurs ».

Le 27 juin 2009, avant les vacances d'été, la séance fut consacrée à l'exposé du Professeur Monsieur E. Sokal, (U.C.L.), membre ordinaire : « La Médecine régénérative du foie : des hépatocytes aux cellules souches hépatiques » ; suivie de l'exposé du Professeur R. Reding, (U.C.L.), invité : « Dix ans de coopération universitaire en chirurgie pédiatrique à Saïgon, Viêt-nam. Des leçons et des perspectives ».

A la reprise des activités académiques, du **5 septembre 2009**, la tribune fut consacrée au Professeur S.N. Schiffmann, M.D., Ph.D. (U.L.B.), invité : « Modifications des réseaux neuronaux par transgénèse conditionnelle : une clé pour notre compréhension des pathologies neuro-psychiatriques du système des noyaux de la base » ; suivie de l'exposé du Professeur J.-N. Octave (U.C.L.), invité : « Le précurseur du peptide amyloïde de la maladie d'Alzheimer: une protéine aux multiples fonctions ».

Le 5 septembre 2009, a eu lieu également la séance solennelle de remise des Prix de l'Académie pour la période 2003-2007.

Le 26 septembre 2009, nous avons entendu le Professeur J.-F. Collet (Institut de Duve – U.C.L.), invité, qui nous a donné une conférence, intitulée : « Percer le mystère des mécanismes de biogénèse de la membrane externe des bactéries à Gram-négatif : une étape vers le développement de nouveaux antibiotiques » ; ainsi que l'exposé du Professeur G. Wunsch (U.C.L.), invité : « Une fécondité féminine et masculine trop tardive ? Effet des âges parentaux à la conception sur la santé et la mortalité des enfants ».

Le 24 octobre 2009, tandis que le Professeur J.-P. Beauthier (U.L.B.), invité, nous a parlé de : « L'autopsie en tant que moyen de preuve – sa place dans la société actuelle (chapitre développé dans l'ouvrage « justice et dommage corporel ») » ; le Professeur M. Moutschen (U.Lg.), invité, a présenté une conférence, intitulée : « Modes anormaux d'activation du système immunitaire dans l'infection à VIH ».

Le 28 novembre 2009, la première moitié de la séance a été consacrée à la mémoire de feu le Professeur Ch. Schepens (Harvard Medical School – U.S.A.) ; Madame le Professeur M.-J. Tassignon (Universiteit Antwerpen), invitée, et le Docteur F.J. Van de Velde, M.D., M.D. (U.Z. Gent), invité, ont parlé de : «The Ophthalmic Heritage of Charles L. Schepens » ; la seconde lecture étant présentée par le Professeur P. Friedl (Radboud University Nijmegen, the Netherlands), invité, intitulée : « At the tumour-stroma interface : imaging collective cancer cell invasion and resistance ».

Le 19 décembre 2009, nous avons entendu M. J. Solbakk (University of Oslo – Norvège), invité : « L'emploi d'arguments empiriques dans le débat sur les cellules souches » ; ainsi que Madame N. Le Douarin (Collège de France – Paris), membre honoraire étranger : « Cellules souches et plasticité de l'état différencié ».

*

* *

Si on analyse en profondeur les sujets exposés, on arrive aux constatations suivantes : six conférenciers ont traité un sujet clinique, tandis que six autres pouvaient être inclus dans la catégorie d'application clinique de recherche fondamentale. Sept présentations concernaient un sujet de la recherche fondamentale pure, tandis que deux exposés étaient consacrés à une question de boéthique. Enfin, une conférence relevait d'un sujet de la santé publique.

Quant à la répartition des conférenciers, nous avons salué à la tribune de notre Compagnie, sept invités étrangers, dont trois Français et respectivement un de Grande-Bretagne, des Etats-Unis, des Pays-Bas et de Norvège.

Quant aux Universités belges, neuf Collègues faisaient partie de la communauté universitaire de l'U.C.L. et deux appartenaient respectivement à l'U.L.B. et à l'U.Lg. Enfin, nous avons salué un représentant de l'U.I. – Antwerpen. Une conférence était partagée par une Collègue issue également de l'U.I. – Antwerpen et de R.U.Gent.

Enfin, cinq personnes parmi les conférenciers faisaient partie de notre Compagnie, dont trois élus de l'année 2009.

*
* *

Les propositions du Bureau pour la constitution des jurys chargés d'analyser les candidatures aux Prix arrivés à échéance le 12 janvier 2009 furent acceptées en séance le 31 janvier 2009. La liste des lauréats de ces Prix a été approuvée par la Compagnie lors de la séance du samedi 25 avril 2009, et se présente comme suit :

– Dans le cadre du Concours ordinaire de la 4^e Section (2007-2008) :

a) « On demande de nouvelles recherches sur les mécanismes immunologiques impliqués dans la fibrose interstitielle » : La Médaille de l'Académie a été attribuée à M. François Huaux (U. C.L.) pour son mémoire : « Immunosuppressive pathways in the pathogenesis of lung fibrosis ».

– Prix du Concours ordinaire de la 4^e Section :

b) « On demande de nouvelles recherches sur les lymphocytes T régulateurs » : M. Alain Le Moine (U.L.B.) a été désigné lauréat pour son mémoire, intitulé : « Implication des lymphocytes régulateurs naturels dans la tolérance d'allogreffe ».

– Prix Alvarenga de Piauhy 2008 :

Lauréate : M^{me} Céline Mascaux (U.L.B.).

Mémoire : « Etude de la genèse du carcinome épidermoïde bronchique : évolution de l'expression des protéines, des ARNs messagers et des microARNs à tous les stades du processus de cancérisation ».

– Prix quinquennal des sciences pharmaceutiques et thérapeutiques (2004-2008) :

Lauréat : M. Emmanuel Hermans (U.C.L.).

Mémoire : «Multiplicity and regulation of G-protein couplings : Biochemical evidence and therapeutic relevance».

– Prix Dr Monique Govaerts (2006-2008) :

a) pour l'A.R.M.B. :

Lauréat : M. Jean-François Heilier (U.C.L.).

Mémoire : « Environmental determinants of endometriosis : Role of organochlorines and heavy metals ».

b) pour la K.A.G.B. :

Lauréat : M. Karel Allegaert (UZ Leuven).

Mémoire : « Determinants of variability in clearance of exogenous compounds in neonates ».

Le samedi 5 septembre 2009 a eu lieu une séance solennelle de remise des prix et récompenses attribués par l'Académie au cours des précédents exercices : 2003-2007.

– Prix du Concours ordinaire de la 6^e Section (2006 – 2007) :

Lauréat : M. le Dr Fabrice Bureau (U.Lg.).

– Prix Alvarenga de Piauhy 2007 :

Lauréat : M. le Dr François Jouret (U.C.L.).

– Prix Hamoir (2003-2007) :

Lauréat : M. le Dr Laurent Gillet (U.Lg.).

– Prix Henri Fauconnier (2005-2007) :

Lauréat : M. le Dr Pierre Sonveaux (U.C.L.).

– Prix Frans Jonckheere. Histoire de la Médecine (2005 – 2007) :

Lauréat : M. le Prof. Jean-Jacques Haxhe (U.C.L.).

– Médaille de l'Académie dans le cadre du Prix Frans Jonckheere. Histoire de la Médecine (2005-2007) : M. le Dr Jean-Noël Missa (U.L.B.).

– Prix Albert-Pierre – Jean Dustin (2003-2007) :

Lauréat : M. Bob Lubamba (U.C.L.).

– Prix Jeanne et Marie François 2007 :

Lauréats : M^{me} le Docteur Isabelle Dagneaux (U.C.L) et MM. les Docteurs Bernard Vercruyssen (U.C.L) et Jean-Marie Degryse (K.U.L.).

– Prix Lucien Deloyers (2006-2007) :

Lauréat : M. le Prof. Benoît Lengelé (U.C.L.).

– Prix Suzanne et Liliane Chermanne (2005-2007) :

Lauréate : M^{me} le Dr Valérie Gangji (U.L.B.).

*
* *

Rappelons que les séances ordinaires de la Compagnie ont eu lieu aux dates suivantes : le 31 janvier ; le 28 février ; le 28 mars ; le 25 avril ; le 6 juin ; le 27 juin ; le 5 septembre ; le 26 septembre ; le 24 octobre ; le 28 novembre et le 19 décembre 2009.

De plus, un symposium a eu lieu le 9 octobre 2009 sous la présidence des Professeurs M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson et M. P.-P. Pastoret, consacré au sujet de la « Grippe – 2009 : A/H1N1 ».

*
* *

Lors de la séance du 27 juin 2009, M^{me} la Présidente a mentionné que, depuis l'entrée en vigueur des nouveaux Statuts, certaines Commissions permanentes ont été modifiées. De plus, une nouvelle Commission appelée « Commission de Communication » a été créée.

(La composition de toutes les Commissions permanentes de la Compagnie fut communiquée sous forme de deux diapositives à l'intention des membres présents.) M^{me} la Présidente signalait en outre, puisque la Belgique assumera la présidence européenne pendant six mois à partir du 1^{er} juillet 2010, en étroite collaboration avec l'Espagne (présidence du 1^{er} janvier au 30 juin 2010) et la Hongrie (présidence du 1^{er} janvier au 30 juin 2011), la création d'une nouvelle Commission temporaire dénommée « Commission de la Présidence belge de l'Union Européenne – 2010 ». M^{me} le Prof. Fr. Meunier, Directrice générale de l'EORTC et déléguée des membres ordinaires, prendra la présidence de cette Commission, qui collaborera étroitement avec nos Collègues de la K.A.G.B.

*
* *

Quant aux rapports présentés devant la Compagnie et aux avis émis par l'Académie au cours de l'exercice 2009, retenons les faits suivants :

1. La Commission de « Comptabilité » s'est réunie pendant l'année 2009 aux dates suivantes : le 17 janvier ; le 12 mars et le 27 octobre 2009 (réunions conjointes avec le Bureau).

La Commission de Comptabilité a assumé son rôle dans la surveillance des comptes de l'Académie, aussi bien en ce qui concerne le budget alloué par la Communauté française que l'évolution de l'état de notre patrimoine.

Le Prof. J. Boniver, Président de la Commission de Comptabilité, a présenté son rapport consacré aux comptes d'exploitation de l'exercice 2008 et au budget 2009 dans le cadre de la séance du 25 avril 2009. Le rapport a été approuvé à l'unanimité des membres présents.

2. Le rapport « Scientific Framework of Homeopathy – Evidence Based Homeopathy » présenté par le Professeur J.-L. Vanherweghem, a été adopté par les membres lors de la séance du 28 février 2009. La Commission ad hoc a été constituée par MM. les Professeurs Th. Godfraind, A. Scheen et J.-L. Vanherweghem (président).
3. Le rapport « Méditation transcendantale » présidé par le Professeur J. Frühling, Secrétaire perpétuel, a été présenté à l’issue des travaux de la Commission ad hoc constituée par les Professeurs M^{me} M.-E. Faymonville (U.Lg.), MM. J. Frühling et P. Philippot (U.C.L.). Cet avis a été approuvé lors de la séance du 25 avril 2009.
4. Un avis de l’Académie a été émis lors de la séance du 6 juin 2009, au sujet du titre de psychothérapeute, suite à une interrogation émanant de M^{me} la Présidente de la « Commission de la Santé publique, de l’Environnement et du Renouveau de la Société » de la Chambre. Cet avis a été rédigé par le Prof. E. Constant (U.C.L.) qui présidait notre Commission ad hoc, composée par deux membres de la Compagnie, (le Prof. M. Crommelinck, de l’U.C.L. et le Prof. P. Maquet, de l’U.Lg.), et comme expert extérieur, par le Prof. I. Pelc, de l’U.L.B.
5. Interrogé par l’ « Agence Fédérale de Contrôle Nucléaire », au sujet des problèmes de Radioprotection, un rapport a été présenté par le Professeur J. Frühling, Secrétaire perpétuel, rédigé en collaboration avec le Prof. H. Firket. Ce rapport a été approuvé lors de la séance du 27 juin 2009.

*
* *

Quant au fonctionnement des différentes Commissions, mentionnons :

La Commission de « Sélection » s’est réunie en la date le 15 janvier ; 22 janvier ; 12 mars ; 11 mai ; 13 juin ; 3 septembre et le 29 octobre 2009.

*
* *

La Commission de « Communication » s’est réunie à la date du 21 mars ; 9 mai ; 20 mai ; 8 juin ; 2 juillet ; 24 septembre ; 29 octobre et le 7 décembre 2009.

*
* *

La Commission « Présidence belge de l’Union européenne – 2010 » (composée de M^{me} la Présidente Fr. Meunier et MM. les Professeurs J. Frühling, P. Lefebvre, J.-M. Maloteaux, M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, M. J.-L. Vanherweghem), s’est réunie à la date du 5 octobre et le 19 novembre 2009.

*
* *

La Commission 49bis « Art de guérir » (composée de MM. les Professeurs Ch. van Ypersele de Strihou (Président), J.-M. Boeynaems, A. Scheen, G. Rorive, S. Louryan et G. Godfraind), s'est réunie à la date du 11 février et le 21 mars 2009.

*
* *

La Commission Statuts/bis (composée de M^{me} la Présidente J.-A. Stiennon-Heuson et de MM. les Professeurs A. Dresse, G. Franck, J. Frühling, L. Hue et Ch. van Ypersele de Strihou), s'est réunie aux dates du 30 mars ; 11 mai ; 28 mai ; 11 juin ; 19 septembre et le 27 octobre 2009, ainsi qu'à l'issue de certaines réunions du Bureau.

*
* *

La Commission « Sages-femmes » a siégé en date du 18 juin 2009, sous la présidence de M. le Prof. J.-M. Foidart ; (il s'agit d'une Commission ad hoc commune avec la K.A.G.B.).

*
* *

Une réunion de la Commission « Médecine, Société, Ethique » a eu lieu en date du 5 novembre 2009 et a traité à cette occasion du problème de l'enseignement de l'ostéopathie.

*
* *

La Commission « Avis au sujet des soins des patients diabétiques prodigués par les représentants des professions non médicales », présidé par le Prof. P. Lefebvre, a siégé en date du 12 décembre 2009.

*
* *

Concernant les réunions intermédiaires de Bureau, elles ont eu lieu les : 17 janvier ; 18 février ; 21 mars ; 4 avril ; 9 mai ; 13 juin ; 29 août ; 19 septembre ; 15 octobre et le 5 décembre 2009, de plus, une réunion de Bureau a eu lieu avant chaque séance plénière de la Compagnie.

*
* *

Signalons encore qu'en vue d'une réunion du sommet Europe-Asie, qui aura lieu dans le cadre de la présidence belge de l'Union Européenne début octobre 2010, une série des travaux sera entreprise en vue de la modernisation et la mise en conformité de nos locaux à propos de cet événement.

Les plans préliminaires des travaux, en vue de la réunion Europe-Asie, assurés par la Régie des Bâtiments, ont été élaborés au cours du second semestre de 2009 et vont, malgré les interventions multiples du Secrétaire perpétuel, entraver sérieusement le fonctionnement de notre Académie pendant les dix premiers mois de l'année 2010.

*
* *

L'activité et le fonctionnement normal de notre Académie ont été rendus possibles par le travail assidu et animé d'un esprit constructif, déployé par notre staff administratif, comme les années précédentes pendant tout l'exercice 2009.

*
* *

Présentation d'ouvrage

La parole est ensuite donnée à M. le Prof. P.-P. Pastoret pour une présentation d'ouvrage intitulée : « Veterinary Education for global animal and public health ». (Revue scientifique et technique de l'Office international des Epizooties, 2009, Vol. 28 (2)). En voici le texte : « Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, chers Confrères, l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) vient de publier un numéro thématique de la Revue scientifique et technique de l'Office international des épizooties consacré entièrement à la formation vétérinaire. Cette publication vise à l'amélioration de la formation universitaire en matière de santé animale et de santé publique vétérinaire dans le contexte mondial et des nombreux aspects qu'elle recouvre dans toutes les Facultés de Médecine vétérinaire du monde. Cette publication regroupant quarante-neuf contributions a pour principal objectif de définir l'enseignement de base en santé animale et en santé publique vétérinaire que devrait recevoir chaque étudiant en Médecine vétérinaire, quel que soit le parcours professionnel visé, qu'il se destine ou non à travailler dans le domaine de la santé publique vétérinaire, afin qu'il soit à même de répondre aux demandes internationales en matière de surveillance sanitaire ».

*
* *

Dépôt de rapports

L'Académie approuve ensuite les rapports des différents jurys des prix venus à échéance le 11 janvier 2010.

Les lauréats sont les suivants :

Pour le Prix du concours ordinaire de la première Section (2008-2009) ; sur proposition du jury composé de M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson (Présidente), M^{me} D. Bron, M. A. Ferrant, et MM. C. Blanpain et Ph. Delvenne (experts extérieurs), l'Académie décide d'attribuer le prix au Docteur Christophe E. Pierreux (U.C.L.), pour son mémoire intitulé : « Contribution personnelle à l'étude de la formation d'épithélia » et « Formation des épithélia de structures tubulaires ».

De plus, le jury a attribué la Médaille de l'Académie au docteur Arnaud Florins (FUSAGX-U.L.B.), pour son mémoire intitulé : « Homéostasie du compartiment lymphocytaire périphérique au cours de la leucémogénèse induite par le virus de la leucémie bovine ».

Pour le Prix du Concours ordinaire de la cinquième Section (2008-2009) ; jury composé de MM. W.J. Malaisse (Président), J.-M. Boeynaems et A. Scheen ; le prix est attribué au Docteur Anne-Catherine Servais (U.Lg.), pour son mémoire intitulé : « Applications de l'électrophorèse capillaire en milieu non aqueux en analyse pharmaceutique et biomédicale ».

Pour le Prix Alvarenga de Piauhy 2009 ; jury composé de MM. L. Hue (Président), P. Coulie, J.O Defraigne et J.E. Dumont ; le prix est attribué au Docteur J.F. Collet (U.C.L.), pour son mémoire intitulé : « Un nouveau système protéique protège les cystéines célibataires contre le stress oxydant ».

De plus, le jury a attribué la Médaille de l'Académie au Docteur Nathalie Vigneron (U.C.L.), pour son mémoire intitulé : « Peptides antigéniques produits par épissage peptidique dans le protéasome ».

Pour le Prix du Dr. Maurice Godin – Maria Savelkoul (2007-2009) ; jury composé de MM. G. Rousseau (Président), J.E. Dumont, G. Vassart et M^{me} A. Belayew (expert extérieur) ; le prix est attribué au Docteur J.-B. Demoulin (U.C.L.), pour ses mémoires intitulés : 1) « The fusion proteins TEL-PDGFR β and FIP1L1-PDGFR α escape ubiquitination and degradation » (F.Toffalini, A.Kallin, P.Vandenberghe, P.Pierre, L.Michaux, J.Cools et J.-B. Demoulin) ; 2) KANKI, a candidate tumor suppressor gene, is fused to PDGFRB in an imatinib-responsive myeloid neoplasm with severe thrombocytopenia; 3) « The transcription of FOXO Genes is stimulated by FOXO3 and repressed by Growth Factors » (A.Essaghir, N.Dif, C.Y.Marbehant, P.J.Coffer et J.-B.Demoulin).

Pour le Prix GlaxoSmithKline Biologicals ; le jury mixte des deux Académies de Médecine fut composé de MM. G. De Backer (K.A.G.B.), Président ; MM. A. De Paepe, M. Ieven, G. Opodenakker, W. Stevens, A.M. Vandamme (membres néerlandophones) ; A. Burny, P. Coulie, M. Goldman, P.-P. Pastoret et L. Willems (A.R.M.B.). Ce Prix est

attribué au Docteur Ph. Delvenne, lauréat francophone, pour son mémoire intitulé : « Rôle des altérations immunitaires induites par le papillomavirus humain dans le développement du cancer du col utérin », pour l'A.R.M.B. Le lauréat néerlandophone sera désigné prochainement.

Pour le Prix Edmond Secq et André Houssiau ; le jury mixte des deux Académies de Médecine fut composé de MM. G. De Backer (K.A.G.B.), Président ; MM. A. Herman, G. Laureys, B. Van Camp, M. Verstraete (membres néerlandophones) ; M^{me} D. Bron, M. G. Fillet, et M. J.L. David, M^{me} C. Lee (experts extérieurs) (A.R.M.B.). Ce Prix est attribué au Dr. K. Freson, lauréat néerlandophone, pour son mémoire intitulé : « From Patient to mouse to therapy : role of the neuropeptide PACAP in platelet function and formation », pour la K.A.G.B.

Pour le Prix Jeanne et Marie François 2009 et le Prix Professeur Pierre Rijlant, les prix n'ont pas été attribués.

L'Académie approuve les rapports des différents jurys.

Le Secrétaire perpétuel rappelle que la remise des prix se tiendra le 11 septembre 2010 dans le cadre d'une séance spéciale.

*
* *

Le Prof. J. Boniver présente ensuite le rapport de la Commission « Médecine et Société » relatif à la durée des études de base de Médecine de sept à six ans.

DIMINUTION DE LA DURÉE DES ÉTUDES DE MÉDECINE DE SEPT A SIX ANS

PROJET D'AVIS

Madame L. Onkelinx, Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales, a annoncé l'intention du Gouvernement fédéral de diminuer de sept à six ans la durée des études de médecine et ce, à partir de la rentrée académique 2011.

Le Bureau de l'Académie royale de Médecine de Belgique a demandé à la Commission « Médecine, Société, Ethique » d'étudier les conséquences possibles d'une telle diminution ; il lui a adjoint comme experts les Professeurs Y. Englert, P. Gianello, G. Moonen, J.J. Rombouts et S. Saussez. La Commission s'est réunie le 17 mars 2010. Voici les conclusions de cette réunion :

1° Les motifs évoqués pour la diminution de la durée des études de sept à six ans sont pertinents, à savoir, d'une part la directive européenne de 1993 qui indique que les études de médecine de base doivent être d'au moins six ans dans une université et, d'autre

part, l'avis récent du Conseil d'Etat qui constate que la situation actuelle établit une discrimination aux dépens des futurs médecins spécialistes ;

2° Les Facultés de Médecine travaillent actuellement à une réorganisation du cursus des études de médecine qui portera sur les contenus et les méthodes, sans qu'il y ait d'impact défavorable sur la qualité de la formation de base des médecins, pour autant que les étudiants qui entament les études de médecine au niveau du BAC1 fassent la preuve d'un niveau de connaissance suffisant dans les sciences de base. L'organisation d'un contrôle des connaissances avant l'admission en BAC1 et la mise en place d'une année propédeutique universitaire sur les sciences de base sont des approches allant dans cette direction ;

3° Il est essentiel de garantir une adéquation entre le nombre d'étudiants à former et les moyens dont disposent les Facultés de Médecine en matière d'infrastructures d'enseignement, de moyens humains, d'outils pédagogiques et de capacité d'accueil des services de stages pour les étudiants de master et de master complémentaire ;

4° Pour éviter toute discrimination, l'organisation de l'enseignement théorique de la médecine générale (8 ECTS) devrait prendre place après l'obtention du diplôme de médecin ;

5° Les nouvelles dispositions résultant de la diminution des études médicales de sept à six ans ne peuvent en aucun cas détourner de la recherche médicale les futurs et les jeunes diplômés en médecine ; vu la nécessité d'attirer vers la recherche un nombre suffisant de médecins, il convient de continuer à encourager les médecins inscrits à un master complémentaire d'effectuer en même temps une thèse de doctorat et d'envisager en outre l'organisation de programmes MD/PhD, qui permettraient à des étudiants de master de s'engager dans un programme de doctorat de recherche, moyennant l'allongement de la durée du master ;

6° L'accès à la pratique médicale, qui est consacré par l'inscription au tableau de l'Ordre des médecins lors de l'obtention du diplôme de médecin, ne doit pas être modifié pour ceux qui entreprennent un master complémentaire. Toutefois, les diplômés médecins qui ne seront pas inscrits à un master complémentaire, devraient effectuer au moins une année de pratique accompagnée avant l'obtention de l'accès à la pratique médicale autonome.

En conclusion, la Commission recommande à l'Académie royale de Médecine de rendre l'avis suivant :

- les Académies universitaires et les Facultés de Médecine sont invitées à prendre toutes les dispositions nécessaires pour que la diminution de sept à six ans de la durée des études de médecine n'entraîne pas une diminution de la qualité de la formation des médecins ;
- la nouvelle organisation des études de médecine imposée par la diminution de la durée des études de sept à six ans requiert que les étudiants qui y ont accès fassent preuve d'un niveau de connaissance des sciences de base suffisant, à sanctionner par un contrôle des connaissances avant l'admission en BAC1 et dont la réussite

- pourrait être favorisée par le suivi d'une année propédeutique ; l'enseignement théorique de la médecine générale, qui est un prérequis au master complémentaire de cette discipline, doit être organisé après l'obtention du diplôme de médecin ;
- les pouvoirs publics doivent garantir aux Académies universitaires une adéquation entre les moyens qu'ils leur allouent et le nombre d'étudiants à former en baccalauréat, en master et en master complémentaire ;
 - des mesures adéquates doivent être prises pour encourager les futurs et jeunes diplômés médecins à s'engager dans la recherche médicale ;
 - l'accès à la pratique médicale des diplômés qui s'inscrivent à un master complémentaire, attribué par le Conseil de l'Ordre, ne doit pas être modifié ; des mesures nouvelles doivent être envisagées pour les diplômés qui ne s'engagent pas dans un master complémentaire.

RECOMMANDATIONS DE L'ACADEMIE ROYALE DE MEDECINE DE BELGIQUE SUITE AU PROJET DE DIMINUTION DE LA DUREE DES ETUDES DE MEDECINE DE SEPT A SIX ANS

L'Académie royale de Médecine, ayant pris connaissance de l'intention du Gouvernement fédéral de réduire la durée des études de médecine de sept à six ans, formule les recommandations suivantes :

- les Académies universitaires et les Facultés de Médecine sont invitées à prendre toutes les dispositions nécessaires pour que la diminution de sept à six ans de la durée des études de médecine n'entraîne pas une diminution de la qualité de la formation des médecins ;
- la nouvelle organisation des études de médecine imposée par la diminution de la durée des études de sept à six ans requiert que les étudiants qui y ont accès fassent preuve d'un niveau de connaissance des sciences de base suffisant, à sanctionner par un contrôle des connaissances avant l'admission en BAC1 et dont la réussite pourrait être favorisée par le suivi d'une année propédeutique ; l'enseignement théorique de la médecine générale, qui est un prérequis au master complémentaire de cette discipline, doit être organisé après l'obtention du diplôme de médecin ;
- les pouvoirs publics doivent garantir aux Académies universitaires une adéquation entre les moyens qu'ils leur allouent et le nombre d'étudiants à former en baccalauréat, en master et en master complémentaire ;
- des mesures adéquates doivent être prises pour encourager les futurs et jeunes diplômés médecins à s'engager dans la recherche médicale ;
- l'accès à la pratique médicale des diplômés qui s'inscrivent à un master complémentaire, attribué par le Conseil de l'Ordre, ne doit pas être modifié ; des mesures nouvelles doivent être envisagées pour les diplômés qui ne s'engagent pas dans un master complémentaire.

Après discussion et avis partagés, ledit rapport est approuvé à l'unanimité des membres présents.

*
* *

L'Académie se forme ensuite en « Comité secret », et le Président donne la parole au Prof. J. Boniver qui présente et commente le rapport de la Commission de Comptabilité au sujet des comptes 2009 et du budget 2010. Après brève discussion, le rapport est approuvé à l'unanimité des membres présents.

*
* *

REMISE DU PRIX DE LA FONDATION DE PHYSIOPATHOLOGIE PROFESSEUR LUCIEN DAUTREBANDE 2007-2009, 11 mars 2010

La séance solennelle de remise du Prix de la Fondation de Physiopathologie Professeur Lucien Dautrebande 2007-2009 s'est déroulée le 11 mars 2007, en présence de Son Altesse Royale la Princesse Mathilde, dans la salle Roi Baudouin du Palais des Académies.

La séance était présidée par le Professeur L. Hue, Président de l'Académie royale de Médecine de Belgique.

Le Professeur Th. Godfraind, Président du Conseil d'Administration de la Fondation, ancien Président et membre honoraire de l'Académie royale de Médecine de Belgique, a proclamé la décision du Conseil d'Administration de la Fondation de Physiopathologie Professeur Lucien Dautrebande, prise sur avis du jury international composé des Professeurs R. Ardaillou (Académie nationale de médecine, Paris) élu président du jury, J.L. Casanova (Rockefeller University et Université Paris-Descartes), J.E. Dumont (Université libre de Bruxelles), Alexandra Durr (Université de Paris 6, Inserm UMRS975), J. Hanoune (Institut Cochin, Paris), A. Herman (Universiteit Antwerpen), Ingeborg Liebaers (Vrije Universiteit Brussel), J. Martial (Université de Liège), J. Orgiazzi (Université Claude Bernard, Lyon), G. Rousseau (Université catholique de Louvain, Institut Christian de Duve), Rémy Sadoul (Université Joseph Fourier, Inserm U836, Grenoble).

Le Prix Dautrebande 2007-2009 a été attribué au Professeur Guido Kroemer, Directeur de Recherche de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif (France) pour l'élucidation du rôle des mitochondries dans la mort cellulaire par apoptose.

Son Altesse Royale la Princesse Mathilde a remis le diplôme au lauréat.

*
* *

**ALLOCUTION DU PROFESSEUR L. HUE,
Président De L'académie Royale De Medecine De Belgique**

Madame,

La remise du prix Dautrebande a lieu tous les trois ans et est un événement marquant de la vie scientifique et académique de notre Communauté.

La présence de votre Altesse Royale à cette cérémonie, présence qui est bien dans la tradition de la Famille Royale, souligne et renforce toute l'importance que nous y accordons.

Je tiens donc, au nom de mes Collègues de l'Académie royale de Médecine de Belgique à vous remercier, Madame, d'avoir accepté d'honorer cette séance de votre présence.

Chers Collègues, Mesdames, Messieurs,

C'est donc sans plus attendre que j'ouvre cette séance académique et que je cède la parole au Professeur Th. Godfraind, Président de la Fondation de Physiopathologie Professeur Lucien Dautrebande.

(Applaudissements)

*
* *

**ALLOCUTION DU PROFESSEUR Th. GODFRAIND,
Président de la fondation de physiopathologie
Professeur Lucien Dautrebande**

Madame,

Au nom de notre Conseil d'administration, je tiens à remercier votre Altesse Royale d'avoir accueilli favorablement notre demande suggérée par Sa Majesté la Reine Fabiola qui n'a pu assister à cette cérémonie. Vous rehaussez de votre présence la remise du 13^e Prix Dautrebande dont le premier fut attribué en 1973. La Reine Fabiola a fidèlement accompli la tâche qui est la vôtre ce matin, de remettre solennellement le diplôme du Prix au lauréat sélectionné par le jury parmi des savants de très grande renommée. Votre présence symbolise l'intérêt que la Dynastie accorde à la recherche scientifique, illustré par le discours de Seraing du Roi Albert 1^{er} qui fut à l'origine de la création du Fonds National de la Recherche Scientifique. La Reine Fabiola a été présente à de très nombreuses manifestations organisées dans ce Palais par les deux Académies de Médecine. Elle montrait sa curiosité intellectuelle, prenait des notes et demandait des éclaircissements pour améliorer sa compréhension des sujets débattus. Ceci exigeait de ses interlocuteurs un effort de clarté dans l'explication donnée car

la Reine Fabiola n'aime pas les discours confus. Quand l'occasion s'en présentait, elle rencontrait les participants et leurs invités, affectionnant particulièrement la rencontre avec les jeunes chercheurs et leurs familles, présents à ces manifestations. La Fondation Dautrebande a grandement bénéficié de l'attention de la Reine. Utilisant une terminologie du monde de l'économie, je puis dire que la Reine Fabiola a ajouté une plus-value au Prix Dautrebande.

Madame, vous comprenez pourquoi nous sommes heureux et fiers que vous preniez le relais de cette grande Reine.

Madame, Mesdames, Messieurs, chers Collègues,

Au cours de l'année 2007, la Fondation Dautrebande a déploré le décès à l'âge de 87 ans de son Président fondateur, le Docteur Jean Stalport qui était l'exécuteur testamentaire du Professeur Lucien Dautrebande (1894-1968). Ce dernier qui était sans enfants mais non sans famille avait légué la totalité de sa fortune pour la constitution d'une fondation dont la mission serait de décerner un prix international à un chercheur ayant réalisé une œuvre d'envergure dans le domaine de la Physiopathologie ou de la Thérapeutique, œuvre que le lauréat serait en mesure de parfaire. La famille Dautrebande a accepté ce projet et a soutenu le Dr Stalport. Le Professeur Dautrebande avait précisé dans son testament que le Professeur Paul Sadoul de Nancy et le directeur de banque Pierre Deneyer apporteraient une aide à Jean Stalport qu'il connaissait bien car il avait été son collaborateur à l'Université de Liège avant d'embrasser la carrière de chirurgien. Jean Stalport était un homme droit et énergique qui avait le sens du travail d'équipe. Dès la constitution de la Fondation, il obtint la collaboration amicale du Professeur Jean Lequime. Jean Stalport a insufflé au premier Conseil d'Administration la volonté de la recherche de l'excellence dans un esprit tolérant et convivial. Ce Conseil a réalisé les vœux du donateur, en effet, parmi les principaux chapitres de la recherche biomédicale de la fin du 20^e siècle, plusieurs ont été couronnés par les jurys successifs responsables du choix du lauréat du Prix Dautrebande. (Voir tableau ci-dessous)

Madame, avec votre permission, j'invite le Professeur Jacques Dumont, membre du jury, à présenter le lauréat.

(Applaudissements)

LAURÉATS DU PRIX DAUTREBANDE

1973 – Le prix, d'un montant de BEF 570.000, a été décerné à D. Durrer (1918-1984) de l'Université d'Amsterdam. Il fut un des pionniers de l'électrocardiographie qu'il a transformée en une science quantitative et un des spécialistes mondiaux des arythmies cardiaques.

1976 – Le prix, d'un montant de BEF 700.000, a été décerné à D.C. Gajdusek (1923-2008) des NIH (Bethesda), qui reçut peu après le prix Nobel de Médecine. Son travail était consacré aux viroses à développement lent.

1979 – Le prix, d'un montant de BEF 1.100.000, a été décerné à J.E. Desmedt (1926-2009) de l'Université libre de Bruxelles pour ses travaux sur potentiels cérébraux évoqués.

1982 – Le prix, d'un montant de BEF 1.500.000, a été décerné à H.W. Kosterlitz (1903-1996) de l'Université d'Aberdeen et à J. Hugues (Londres), travaillant à l'époque dans le même laboratoire, pour leurs études consacrées aux enképhalines ; ils avaient isolé en 1975 les deux premières substances morphinomimétiques endogènes connues.

1985 – Le prix, d'un montant de BEF 2.000.000, a été décerné à J. Baxter de l'Université de Californie San Francisco. Ses travaux portaient sur des hormones stéroïdes, notamment celles intervenant dans la croissance, et sur les manipulations génétiques.

1988 – Le prix, d'un montant de BEF 2.000.000, a été décerné à Th. Godfraind, de l'Université catholique de Louvain, pour avoir élucidé le mode d'action des médicaments actuellement nommés antagonistes du calcium (bloqueurs des canaux calcium). En outre, un « Prix du jeune chercheur » d'un montant de BEF 1.000.000 a été attribué à J.C. Henquin, de l'Université catholique de Louvain, pour ses travaux relatifs au contrôle de la sécrétion de l'insuline par les îlots de Langerhans.

1991 – Le prix, d'un montant de BEF 4.000.000, a été décerné à J.E. Dumont, de l'Université libre de Bruxelles, pour ses recherches consacrées à la pathologie thyroïdienne.

1994 – Le prix, d'un montant de BEF 4.500.000, a été décerné à J. Mallet du CNRS (Gif-sur-Yvette) pour ses travaux de neurobiologie moléculaire.

1997 – Le prix, d'un montant de BEF 5.000.000, a été décerné à L. Hue et G. Rousseau, de l'Université catholique de Louvain, pour leur apport majeur aux mécanismes de régulation métabolique des activités cellulaires normales et cancéreuses.

2000 – Le prix, d'un montant de BEF 5.000.000, a été décerné à L. Orci de l'Université de Genève. Son œuvre était consacrée aux mécanismes de sécrétion du pancréas endocrine et à leur rôle dans le diabète.

2003 – Le prix, d'un montant de EUR 125.000, a été décerné à J.L. Casanova de la Faculté Necker – Enfants Malades (Paris) pour ses études des facteurs prédisposant des enfants aux infections bactériennes et virales ainsi qu'à leur thérapeutique.

2006 – Le prix, d'un montant de EUR 100.000, a été décerné à B. Nilius, de la Katholieke Universiteit Leuven, pour l'élucidation des propriétés moléculaires biophysiques et des fonctions physiologiques des canaux TPR ainsi que de leur implication pathologique éventuelle.

2009 – Le prix, d'un montant de EUR 100.000, a été décerné à G. Kroemer, de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif, pour l'élucidation du rôle des mitochondries dans la mort cellulaire par apoptose.

*
* *

ALLOCATION DU PROFESSEUR J.E. DUMONT**Membre du jury**

Le Jury du Prix de Physiopathologie Dautrebande a attribué le prix 2009 au Professeur G. Kroemer, Directeur de Recherche de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif. La recherche couronnée concerne l'apoptose et aussi, tout récemment, le rôle de la réponse inflammatoire dans la chimio- et la radiothérapie des tumeurs.

M. G. Kroemer est l'un des pionniers et principaux contributeurs à l'étude de l'apoptose (le suicide régulé des cellules). En particulier, il fut le premier à proposer et à démontrer le rôle des mitochondries dans le contrôle du programme de ce suicide, l'un des deux mécanismes principaux de ce processus cellulaire. Il en définit les mécanismes. Déjà en 1995 il montre que la diminution du potentiel transmembranaire, qui traduit une perméabilisation des membranes mitochondriales, précède la condensation cellulaire et la fragmentation nucléaire des splénocytes entrant en apoptose. Il attribue ce phénomène à l'ouverture des pores mitochondriaux. Par après, il montre que ceci cause un largage de la protéine HIF signal apoptotique au noyau de la cellule. Il clone et caractérise l'AIF et démontre son rôle dans la mort cellulaire programmée dans l'embryon et dans la destruction de cellules tumorales traitées par des agents attaquant l'ADN.

Ces dernières années, G. Kroemer a étendu le concept de contrôle mitochondrial de l'apoptose à d'autres types de mort cellulaire, tels que la nécrose, la catastrophe mitotique et la mort cellulaire par autophagie. Il a beaucoup contribué à définir les mécanismes impliqués et leurs connexions.

Les implications médicales de la recherche de G. Kroemer sont évidentes et importantes. Parmi les agents agissant par l'apoptose mitochondriale, on trouve des polluants environnementaux, des agents chimiothérapeutiques et des virus, dont celui du SIDA.

Dans ses travaux les plus récents, G. Kroemer démontre le rôle de la réponse immunitaire dans la chimiothérapie et la radiothérapie efficaces du cancer. Il démontre des mécanismes de cette réponse immunitaire.

Ce bref résumé ne peut évidemment que donner un schéma d'une œuvre très importante.

La production scientifique de G. Kroemer est extrêmement abondante, comportant de nombreux articles de recherche et des revues synthétisant ceux-ci. G. Kroemer est un auteur abondamment cité (highly cited scientist). Très focalisé, il consacre 200 % de son temps à cette recherche et à la direction de ses unités de recherche. Le jury a été très impressionné par l'œuvre scientifique de ce jeune chercheur (48 ans) et par l'intensité avec laquelle celle-ci a été réalisée.

(Applaudissements)

Notice biographique de Guido Kroemer

Dr. Guido Kroemer was born on June 11, 1961 in Leer, Germany. He obtained his M.D. at the University of Innsbruck, Austria, where he made his habilitation in Pathophysiology in 1990. Two years later he received his PhD at the Autonomous University of Madrid, Spain, in Molecular Biology.

Dr. Guido Kroemer has made important contributions to medical research through his ground breaking work in the fields of cell biology and cancer research. He is best known for the discovery that the permeabilization of mitochondrial membranes constitutes a decisive step in programmed cell death. Kroemer has explored the fine mechanisms of mitochondrial cell death control, the molecular pathways that explain the inhibition of cell death in cancer cells, upstream of or at the level of mitochondria, and the mechanisms that make cancer cell death immunogenic. His work has had far reaching implications for the comprehension, detection and therapeutic manipulation of cellular demise. His contributions have been recognized with numerous awards, including the prestigious Descartes Prize of the European Union, the Carus Medal of the German Academy of Sciences, the Grand Prix Mergier-Bourdeix of the French Academy of Sciences, the Gallet & Breton Prize of the French Academy of Medicine and others. He currently serves on more than thirty editorial boards. These include EMBO Journal, EMBO Reports, Cancer Research, Oncogene and Cell Death & Differentiation. Kroemer is also the Editor-in-Chief of Cell Death & Disease. A prolific scholar, he has more than 550 scientific publications with about 45,000 citations. He is currently the most cited scientist worldwide in the field of cell death as well as in the area of mitochondrial research. He has delivered numerous keynote addresses at symposia internationally. He is member of EMBO, German Academy of Sciences (Leopoldina), Academia Europaea, European Academy of Sciences (EAS) and European Academy of Sciences and Arts (EASA). He is the President elect of the European Cell Death Organization (ECDO) and the Founding Director of the European Research Institute for Integrated Cellular Pathology (ERI-ICP).

*

* *



Son Altesse Royale, la Princesse Mathilde remet le diplôme du Prix Dautrebande au Professeur Guido Kroemer ; à gauche, le Professeur Théophile Godfraind.



Les personnalités réunies dans le Bureau du Secrétaire perpétuel de l'Académie royale de Médecine de Belgique à l'issue de la séance solennelle.

On reconnaît, de gauche à droite, entourant Son Altesse Royale la Princesse Mathilde : le Prof. L. Hue, Président de l'Académie royale de Médecine de Belgique pour 2010 ; le Prof. H. Hasquin, Secrétaire perpétuel de l'Académie royale de Belgique, le Prof. J.E. Dumont et le Prof. J. Martial, membres du jury ; Madame Kroemer et son fils ; le Prof. G. Kroemer lauréat du Prix Dautrebande 2007-2009 ; le Prof. Th. Godfraind, Président de la Fondation Dautrebande ; M. A. Denys Secrétaire de la Fondation Dautrebande ; le Prof. J. Frühling, Secrétaire perpétuel de l'Académie royale de Médecine de Belgique.

*

* *

PATHOPHYSIOLOGICAL IMPLICATIONS OF MITOCHONDRIAL CELL DEATH CONTROL

par

G. KROEMER (Institut Gustave Roussy – Paris)

Introduction

The cells of the human body can die through distinct modalities of morphologically and mechanistically heterogeneous cell death subroutines, be it in physiological situations (that is in homeostatic cell death, which occurs several millions of time per second, in the healthy human adult) or in pathological situations, when cell loss accompanies (or leads to) functional impairment. Until recently, it has been believed that apoptosis would be the preponderant mode of cellular demise, but it has become increasingly clear that there are many ways to eliminate cells, both in health or in disease. Thus, in addition to apoptosis – cell death with cellular and nuclear shrinkage and eventual nuclear fragmentation – so-called non-apoptotic cell death modalities exist. Moreover, it appears that the apoptotic morphology is not generated by just one homogeneous ensemble of biochemical alterations – there are several cellular degradation pathways that lead to apoptosis – and that apoptosis may even be heterogeneous in its immunological outcome. Although apoptosis frequently is silent in the sense that apoptotic cells and their remnants are engulfed by surrounding cells and macrophages without any inflammatory or immunological reaction, some cases of apoptosis are sensed by the immune system as being immunogenic.

Irrespective of the precise subroutine, regulated cell death constitutes the strategy through which supernumerary, ectopic, damaged or mutated cells are destroyed. The invalidation of cell death pathways participates in oncogenesis, as well as in the resistance of cancers to chemotherapy and radiotherapy. Conversely, excessive and unwarranted cell death can contribute to acute or chronic cell loss in an array of distinct pathologies including stroke, myocardial infarction, septic shock, acute intoxications, AIDS and neurodegenerative diseases. As a result, the detailed molecular comprehension of cell death mechanisms may furnish medically important targets for cytotoxic or cytoprotective therapies.

In analogy with the cell cycle, which advances through a series of defined checkpoints, cellular demise is controlled by one or few checkpoints that delimit the frontier between death and life. One of the major rate-limiting events that mark the point-of-no-return of lethal processes is mitochondrial membrane permeabilization (MMP), as our research team discovered and reported in 1995 (1). This discovery has had a major impact on the field of cell death research.

Mitochondrial membrane permeabilization – a hallmark of imminent cell death

Mitochondria possess two membranes, the outer membrane that delimits the outer contour of the organelle and the inner membrane that separates the intermembrane space and the matrix. Both mitochondrial membranes undergo distinct levels of permeabilization during cell death. In most instances, the outer mitochondrial membrane is completely permeabilized leading to the free exchange of any kind of solute, including large proteins, between the cytosol of the cell and the intermembrane space (2,3). In contrast, the inner mitochondrial membrane is partially permeabilized leading to the dissipation of the ion and proton gradients that are required for oxidative phosphorylation, yet maintains its capacity to retain matrix proteins in their compartment (1,2).

That MMP is indeed a major event in cell death is indicated by the following observations :

- Signs of MMP manifest earlier than any other, non-mitochondrial signs of apoptosis. Thus, the release of cytochrome *c* and/or apoptosis-inducing factor (AIF) from the mitochondrial intermembrane space (which indicates the permeabilization of the outer mitochondrial membrane) and/or the dissipation of the mitochondrial transmembrane potential ($\Delta\psi_m$, which indicates the permeabilization of the inner mitochondrial membrane) occur before cellular and nuclear shrinkage, before the nucleus fragments, and before major catabolic hydrolases including effector caspases and DNases come into action (4,5). Cells that have lost their $\Delta\psi_m$ are irreversibly committed to undergo death, even when the lethal trigger is withdrawn (1,6). Thus, MMP and in particular the $\Delta\psi_m$ collapse define the point-of-no-return of the apoptotic process.
- When cell death is preceded by massive autophagic vacuolization (a phenomenon that is often called “autophagic cell death” or type 2 cell death) MMP occurs late, yet marks the point-of-no-return of the cell death process (6). Thus, removal of the autophagy-inducing stimulus allows for the rescue of cells that possess a normal $\Delta\psi_m$ but cannot avoid the death of cells that have a low $\Delta\psi_m$. Similarly, in the case of mitotic catastrophe (MC), that is when cell death is preceded by abnormal mitosis (often leading to micronucleation or multinucleation), MMP occurs after the acquisition of morphological hallmarks of MC but before the plasma membrane integrity is lost (7). This implies that MMP also marks the point-of-no-return of non-apoptotic cell death modalities.
- MMP appears to be intimately linked to subsequent cell death. Many of the consequences of MMP themselves trigger MMP, implying that MMP functions as a self-amplifying device that, once initiated, ineludibly triggers cell death in an all-or-nothing fashion: there is no “half-dead” cell. Induction of MMP by chemical agents or by pro-apoptotic proteins from the Bcl-2 family is sufficient to induce apoptosis or necrosis, and the pharmacological inhibition of MMP generally prevents cell death, be it apoptotic or non-apoptotic (7). Importantly, endogenous cell death inhibitors with a broad spectrum of cytoprotective activity, such as Bcl-2 and Bcl-X_L, prevent

MMP by a local action on mitochondrial membranes and possess the capacity to inhibit both apoptotic and non-apoptotic cell death (1, 2, 7).

- A panoply of distinct physiological and pathogenic effectors can trigger MMP, either in intact cells or in isolated mitochondria. When delivered beyond the lethal threshold level, numerous stressors (calcium overload, free radicals, sphingolipids, DNA damage, energy depletion etc.) ultimately induce MMP (3,7). Moreover, all pro-apoptotic members of the Bcl-2 family act directly or indirectly on mitochondria to induce MMP, once they have been activated, as common end mediators of distinct stress pathways (7). This suggests that, at least within the realm of cell death regulation, mitochondria act as universal stress sensors.
- MMP entails profound alterations in cell metabolism, all of which constitute invariable features of cell death. In addition to releasing intermembrane proteins that initiate self-amplifying caspase-dependent and caspase-independent catabolic pathways, MMP leads to a major shift in the redox balance towards an oxidative state and eventually entails a bioenergetic catastrophe (7). Experiments involving cell-free systems have demonstrated that mitochondrial proteins are stringently required for the activation of caspases and for key features of apoptosis including chromatin condensation and DNA degradation (2).
- MMP represents a phylogenetically conserved mechanism of cell death regulation. Evidence that mitochondrial control cell death is accumulating in invertebrates and fungi. Thus, in spite of earlier claims of the contrary, MMP and apoptogenic mitochondrial proteins (cytochrome *c*, AIF, endonuclease G etc.) play a role in cell deaths occurring in *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* or *Drosophila melanogaster*. The evolutionary conservation of MMP as cell death regulator is underscored by the fact that multiple different viruses encode proteins that target MMP for the inhibition or induction of host cell death (8).

Medical implications of mitochondrial cell death control

The concept that MMP would constitute (one of) the apoptotic checkpoint(s) has turned out to be operative for biomedical and translational research, at several levels :

- Detection of MMP has become a surrogate marker of cell death, allowing for the measurement of apoptosis *ex vivo*. Thus, cytofluorometric methods for the detection of $\Delta\psi_m$ collapse allow for the diagnosis of eminent cell death among circulating peripheral blood mononuclear cells, as this has been found in a range of distinct pathologies such as AIDS, septic shock and leukemias under chemotherapy (1,7). Similarly, immunofluorescence or immunohistochemical methods that detect the mitochondrial release of cytochrome *c* or AIF are useful for determining irreversible cellular damage *ex vivo*, for instance in cortical neurons or retinal photoreceptors that are on the point of succumbing (9).
- Mitochondria from cancer cells are more resistant to the induction of MMP than are mitochondria from their normal counterparts. This is due to the interruption of MMP-inducing pathways either before or at the level of mitochondria. Accordingly,

MMP is inhibited by several oncogene products, in particular the anti-apoptotic proteins of the Bcl-2 family, yet facilitated by several tumour suppressor gene products including Bax and p53 (7, 10).

- Several genetically determined neurodegenerative processes including Parkinson's disease, Friedreich's ataxia and Alzheimer's disease, have been linked to mutations in nuclear genes that code for mitochondrial proteins (7). Such pathogenic mutations ultimately increase the propensity of mitochondria to undergo MMP. Similarly, environmental stimuli that cause neurodegeneration have been identified as mitochondrial toxins (9).
- An ever increasing number of intracellular parasites (viruses + bacteria) including several major pathogens such as HIV-1, hepatitis B virus, cytomegalovirus or influenza virus encode proteins that target mitochondria and that inhibit MMP (for the prevention of host cell death in early stages of the viral live cycle) or induce MMP (for facilitating viral dissemination or subverting immune reactions) (8).
- A plethora of cytotoxic compounds (toxins and drugs) induce MMP via a direct action on mitochondria. Indeed, induction of MMP by drugs that have been specifically designed to target mitochondrial proteins or lipids is being evaluated for the experimental treatment of neoplasia (10).
- Several public and private research institutions are identifying cytoprotective drugs that suppress MMP through a direct action on mitochondria. Such MMP inhibitors are being characterized for the prevention of acute cellular demise in many different disease models, in particular in ischemia reperfusion damage of the heart or of the brain (7,9).

In synthesis, the discovery that MMP constitutes a major checkpoint in lethal processes has revolutionized the comprehension of cell death regulation. Moreover, pharmacological interventions on MMP may be used to suppress unwarranted cell death and to enforce cell death in tumour cells. We anticipate that the detailed investigation of the mechanisms of MMP will eventually facilitate the manipulation of cell death for therapeutic purposes.

SUMMARY

Mitochondria are not only the cell's powerhouse; they also constitute the weapon store for cellular suicide. In response to multiple distinct insults, mitochondrial membranes are permeabilized in a highly regulated fashion. Mitochondrial outer membrane permeabilization results in the cytosolic release of several factors that are normally secluded within the mitochondrial intermembrane space. Once in the cytosol, these factors act as (or activate) catabolic hydrolases that digest of the cell's content, thus causing cell death and facilitating the subsequent corpse removal. Multiple lethal signal transduction molecules, toxins and experimental anticancer agents can induce mitochondrial membrane permeabilization, a property that is taken advantage for tumour therapy. Conversely, some pharmacological agents have been designed to inhibit mitochondrial membrane permeabilization and can be used for the experimental avoidance of unwarranted cell death, for instance in stroke or myocardial infarction. Altogether, it appears that mitochondrial cell death control has wide physiological, pathological and pharmacological implications.

RÉSUMÉ

En réponse à plusieurs types de stress, les membranes mitochondriales peuvent être perméabilisées via un processus régulé. La perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie provoque la libération de plusieurs facteurs mitochondriaux vers le cytosol. Une fois libérés, ces facteurs agissent en tant que (ou activent des) hydrolases cataboliques qui digèrent l'intérieur de la cellule en provoquant sa mort et en facilitant la destruction de son corps. Un grand nombre de molécules impliquées dans la transduction de signaux létaux, des toxines et des agents anticancéreux expérimentaux, induisent la perméabilisation des membranes mitochondriales. En revanche, certains agents pharmacologiques stabilisent les membranes mitochondriales peuvent être utilisés pour éviter la mort cellulaire indésirable, par exemple dans l'infarctus cérébral et myocardique. En résumé, le contrôle mitochondrial de la mort cellulaire a de larges implications physiologiques, pathologiques et pharmacologiques.

BIBLIOGRAPHY

1. ZAMZAMI N., MARCHETTI P., CASTEDO M., ZANIN C., VAYSSIERE J.L., Petit P.X., KROEMER G., *Reduction in mitochondrial potential constitutes an early irreversible step of programmed lymphocyte death in vivo*, J. Exp. Med. 81:1661-72, 1995.
2. ZAMZAMI N., SUSIN S.A., MARCHETTI P., HIRSCH T., GOMEZ-MONTERREY I., CASTEDO M., KROEMER G., *Mitochondrial control of nuclear apoptosis*, J. Exp. Med. 183:1533-44, 1996.
3. SUSIN S.A., ZAMZAMI N., CASTEDO M., DAUGAS E., WANG H.G., GELEY S., FASSY F., REED J.C., KROEMER G., *The central executioner of apoptosis: multiple connections between protease activation and mitochondria in Fas/APO-1/CD95- and ceramide-induced apoptosis*, J. Exp. Med. 186(1):25-37, 1997.
4. MARZO I., BRENNER C., ZAMZAMI N., JURGENSMEIER J.M., SUSIN S.A., VIEIRA H.L., PREVOST M.C., XIE Z., MATSUYAMA S., REED J.C., KROEMER G., *Bax and adenine nucleotide translocator cooperate in the mitochondrial control of apoptosis*, Science. 281:2027-31, 1998.
5. SUSIN S.A., LORENZO H.K., ZAMZAMI N., MARZO I., SNOW B.E., BROTHERS G.M., MANGION J., JACOTOT E., COSTANTINI P., LOEFFLER M., LAROCLETTE N., GOODLETT D.R., AEBERSOLD R., SIDEROVSKI D.P., Penninger J.M., Kroemer G., *Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor*, Nature. 397:441-6, 1999.
6. BOYA P., GONZALEZ-POLO R.A., CASARES N., PERFETTINI J.L., DESSEN P., LAROCLETTE N., METIVIER D., MELEY D., SOUQUERE S., YOSHIMORI T., PIERRON G., CODOGNO P., KROEMER G., *Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis*, Mol. Cell. Biol. 25:1025-40, 2005.
7. KROEMER G., GALLUZZI L., BRENNER C., *Mitochondrial membrane permeabilization in cell death*, Physiol. Rev. 87:99-163, 2007.
8. GALLUZZI L., BRENNER C., MORSELLI E., TOUAT Z., KROEMER G., *Viral control of mitochondrial apoptosis*, PLoS Pathog. 4:e1000018, 2008.
9. GALLUZZI L., BLOMGREN K., KROEMER G., *Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury*, Nat. Rev. Neurosci. 10:481-94, 2009
10. FULDA S., GALLUZZI L., KROMER G., *Targeting mitochondria for cancer therapy*, Nat. Rev. Drug Discovery 2010 in press.

(INSERM, U848, Institut Gustave Roussy, Université Paris Sud – Paris 11, 39 rue Camille-Desmoulins, F-94805 Villejuif, France.)

Acknowledgments I am indebted to hundreds of friends and colleagues with whom I have had the pleasure to work in the past few years to decipher the pathophysiology of mitochondrial cell death control. Science is always a collective adventure. Throughout the last fifteen years, our work has been mostly supported by grants from the Ligue

Nationale contre le Cancer (équipe labélisée), Institut National du Cancer (INCa), Cancéropôle Ile-de-France, Agence Nationale de Recherche (ANR), the European Union, FRM (Fondation pour la Recherche médicale), ARC (Association pour la Recherche sur le Cancer), and INSERM (Institut National de Santé et de la Recherche Médicale).

*

* *

TABLE DES MATIÈRES

Séance publique du 20 mars 2010

Eloge académique du Professeur J. Leunen, membre honoraire, par G. Meulemans, membre titulaire.....	143
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Lectures

Non-alcoholic fatty liver disease, par M ^{me} I. Leclercq (U.C.L.), invitée	147
Metabolic syndrome – from controversias to ectopic fat syndrome, par L. Van Gaal (University Hospital – Antwerpen), invité	159
Communications du Bureau	160

*
* *

Séance publique du 24 avril 2010

Lectures

Répercussions cognitives et comportementales d'un dysfonctionnement épileptique survenant au cours du développement cérébral, par Th. Deonna (Service de Neuropédiatrie du Centre hospitalier – Lausanne), invité.....	165
Discussion.....	171
La lutte contre le Sida ; entre nouveaux paradigmes et inerties, par N. Clumeck (C.H.U. – Hôpital St-Pierre), membre ordinaire	173
Discussion.....	177
Communications du Bureau et correspondance	178
Compte rendu du Secrétaire perpétuel sur les activités académiques pour l'année 2009	181
Présentation d'ouvrage.....	191
Dépôts de rapports : Désignation des lauréats des prix venus à échéance le 11 janvier 2010.....	192
Comité secret : Rapport de la Commission de Comptabilité de l'année 2009	196

*
* *

VARIA

Allocutions et conférence dans le cadre de la séance de remise du Prix Fondation Dautrebande 2007-2009, le 11 mars 2010	196
Allocution du Professeur L. Hue , Président de l'Académie royale de Médecine de Belgique	197
Allocution du Professeur Th. Godfraind, Président de la Fondation de Physiopathologie Professeur Lucien Dautrebande	197
Allocution du Professeur J.E. Dumont, membre du jury.....	201
Pathophysiological implications of mitochondrial cell death control, par G. Kroemer (Institut Gustave Roussy – Paris), lauréat	205

*

* *



I.S.S.N.

0377-8231.

*

PUBLICATIONS DE L'ACADÉMIE :

BULLETIN ET MÉMOIRES DE L'A.R.M.B.

Les demandes de publications de l'Académie doivent être adressées à son secrétariat, Palais des Académies, rue Ducale 1, 1000 Bruxelles.

Tél. : (32-2)-550.22.55/Fax : (32-2)-550.22.65 ;

Courriel : contact@armb.be;

Site web : <http://www.armb.be>

*

PRIX DE L'ABONNEMENT :

BULLETIN ET MÉMOIRES. (11 fascicules + annuaire + table).

Belgique et étranger : 76 euros.

Prix par numéro, variable suivant le nombre de pages.

*

ÉDITEUR RESPONSABLE :

Prof. J. Frühling, Secrétaire perpétuel

Palais des Académies

Rue Ducale 1

1000 Bruxelles

*

LAY-OUT ET IMPRESSION :

Imprimerie Duculot

Rue du Rond-Point, 185

B-6060 GILLY

Tél. 071/28.36.11

*