

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

Séance publique du 30 janvier 2010

M^{me} A. Belayew

Une activation de gènes en cascade dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale

M^{me} L. de Leval

Classification moléculaire des lymphomes T ganglionnaires : implications pathologiques et diagnostiques

M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson

Allocution de fin de mandat présidentiel

L. Hue

Allocution présidentielle d'entrée en fonction

*
* *

Séance publique du 27 février 2010

C. Patrono,

Cardiovascular effects of low-dose aspirin, traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs

P. Lancellotti

Sténose aortique : évolution et facteurs prédictifs

*
* *



VOLUME 165/ANNÉE 2010

N^{os} 1-2

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 30 janvier 2010

M^{me} A. Belayew

Une activation de gènes en cascade dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale

M^{me} L. de Leval

Classification moléculaire des lymphomes T ganglionnaires : implications pathologiques et diagnostiques

M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson

Allocution de fin de mandat présidentiel

L. Hue

Allocution présidentielle d'entrée en fonction

*
* *

Séance publique du 27 février 2010

C. Patrono,

Cardiovascular effects of low-dose aspirin, traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs

P. Lancellotti

Sténose aortique : évolution et facteurs prédictifs

*
* *

VOLUME 165/ANNÉE 2010

N^{os} 1-2

PÉRIODIQUE MENSUEL
NE PARAÎSSANT PAS EN AOÛT

PALAIS DES ACADEMIES
1000 BRUXELLES

Séance publique du 30 janvier 2010

SÉANCE PUBLIQUE DU 30 JANVIER 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. T. Godfraind, P.-J. Kestens, J. Christophe, P. Vanderhœft, R. Bernard, M. Abramow, J.-J. Vanderhaeghen, A. Dresse, membres honoraires ;

MM. M. Lamy, J.-B. Otte, M. Wéry, G. Rousseau, Th. de Barsy, M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, MM. J. Boniver, J.-F. Beckers, B. Van den Eynde, J.-M. Foidart, M^{me} D. Balériaux, M. J. Nève, M^{me} F. Meunier, membres titulaires ;

MM. J.-P. Dehaye, Y. Carlier, M^{me} J. Fontaine, MM. M. Crommelinck, A. Albert, B. Lengelé, G. Casimir, P. Coulie, M^{me} A. Noël, MM. M. Hamoir, R. Reding, F. Lemaigre, L. Willems, J.-C. Renauld, membres ordinaires.

MM. E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, M. Lechat, J. van der Stricht, L. Jeanmart, P. Lefèbvre, membres honoraires; J. Brotchi, G. Fillet, L. Angenot, G. Moonen, U. Gaspard, J. Melin, Y. Pirson, P. Van Cangh, R. Kramp, A. Ferrant, J.-L. Balligand, membres titulaires; J. Crommen, R. Vanwijck, F. Houssiau, S. Louryan, E. Sokal, J.-C. Pector, J. Klastersky, O. Devuyt, Ch. Delloye, P. Vanderhaeghen, D. Giet, M^{me} D. Bron, M. J. Donnez, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

*

* *

Lectures

I

UNE ACTIVATION DE GÈNES EN CASCADE DANS LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE FACIOSCAPULOHUMÉRALE

par

M^{me} A. BELAYEW (Université de Mons - Hainaut) (*)

La dystrophie facioscapulohumérale ou FSHD est la troisième maladie neuromusculaire héréditaire en fréquence, avec une prévalence estimée de sept cas sur 100.000 naissances (Orphanet 2009). Elle est caractérisée par la progression antéro-postérieure asymétrique d'une atrophie musculaire dont les premiers symptômes sont habituellement détectés vers l'âge de vingt ans au niveau de la face (releveurs des paupières, orbiculaires des lèvres). La FSHD progresse vers la ceinture scapulaire, les membres antérieurs puis postérieurs, avec une atteinte précoce des releveurs du pied causant un steppage. La faiblesse progressive des muscles abdominaux contribue à l'apparition d'une hyperlordose lombaire souvent douloureuse. Les patients présentent aussi des symptômes inflammatoires et de stress oxydant, et certains d'entre eux montrent une perte auditive progressive et des altérations vasculaires pouvant provoquer une rétinopathie. De manière générale, la présentation clinique est très hétérogène d'un patient à l'autre, même au sein d'une famille donnée (revue de PADBERG 1998).

Le défaut génétique de la FSHD concerne une série de répétitions d'un élément de 3300 paires de bases (3,3 kb) nommé D4Z4, située à proximité de l'extrémité du bras long du chromosome 4, dans la région 4q35. Chez les personnes saines, la série comprend de 11 à 150 copies de l'élément D4Z4, alors que la FSHD est associée à une délétion partielle de cette série la réduisant à 1-10 unités D4Z4. D'autres caractéristiques génétiques sont nécessaires au développement de la pathologie puisque seuls certains variants alléliques du chromosome 4 y sont associés (LEMMERS *et al.*, 2007). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer comment cette délétion altérerait la structure de la chromatine et activerait l'expression de plusieurs gènes situés à proximité ou à distance du locus (voir par exemple les revues de TAWIL AND VAN DER MAAREL, 2006 ; DMITRIEV *et al.*, 2009).

Il y a une dizaine d'années, lorsque notre groupe de recherche était à la KULeuven chez le Professeur Désiré Collen, nous avons identifié un gène potentiel que nous avons nommé *DUX4* (double homeobox on chromosome 4) dans l'élément D4Z4 lui-même. Nous avons proposé que ce gène était fonctionnel, bien qu'il fût localisé dans

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

des répétitions d'ADN, ce que l'on trouve fréquemment dans le génome humain et qui est considéré comme sans intérêt au point d'être surnommé « ADN poubelle ». Notre hypothèse non conventionnelle sur le mécanisme moléculaire de la FSHD était de proposer un gène candidat dans l'ADN poubelle, dont l'expression serait activée dans les muscles de patients par la délétion chromosomique associée à la maladie (GABRIËLS *et al.*, 1999). En collaboration avec le Dr Alberto Rosa (INIMEC-CONICET, Córdoba, Argentine), nous avons observé que la surexpression de DUX4 causait une importante toxicité dans différentes lignées cellulaires en culture (KOWALJOW *et al.*, 2007). Quelle pourrait être la fonction de la protéine DUX4 codée par ce gène et qui causerait la pathologie ? Sa séquence présentait deux homéodomains, une structure capable de lier l'ADN et caractéristique de facteurs de transcription impliqués dans l'embryogenèse : ces facteurs sont des sortes de chefs d'orchestre qui activent certains gènes, en inhibent d'autres et peuvent, quand ils sont produits de manière inopportune, perturber globalement la fonction cellulaire. Une particularité de ces facteurs à homéodomaine est que, parmi leurs gènes cibles, certains codent à leur tour pour des facteurs de transcription qui agissent sur d'autres gènes cibles etc... créant tout un réseau de transcription.

D'autre part, nous avons identifié un gène homologue, situé dans un élément D4Z4 tronqué, à 42 kb de la série d'éléments répétés. Ce gène que nous avons nommé *DUX4c* (c pour centromérique) code pour une protéine de 47 kDa, identique à DUX4 dans les homéodomains, mais qui en diffère dans la partie carboxy-terminale, plus courte. Nous avons pu montrer l'expression de cette protéine dans des cellules de muscle sain (biopsies et cultures primaires de myoblastes) et son induction de deux fois dans la dystrophie musculaire de Duchenne, et de deux à quinze fois dans la FSHD. Au laboratoire, la surexpression de *DUX4c* induit la prolifération de myoblastes humains en culture et inhibe leur différenciation. Ces observations suggèrent un rôle dans la régénération musculaire au stade de la prolifération des myoblastes. Dans la FSHD, un excès de *DUX4c* pourrait contribuer à la pathologie en interférant avec l'étape de différenciation permettant la fusion des myoblastes avec le muscle lésé (ANSSEAU *et al.*, 2009).

Indépendamment de nos études, des chercheurs dirigés par le Dr Yi Wen Chen au Children's National Medical Center (Washington DC, U.S.A.) ont évalué par des analyses d'ARN messagers sur biopuces quels étaient les gènes dont l'expression était spécifiquement perturbée dans les muscles de patients atteints de FSHD par rapport à ceux de personnes saines ou atteintes de l'une des onze autres maladies neuromusculaires. Ils ont identifié un gène nommé *PITX1* (paired-like homeodomain transcription factor 1) qui est activé spécifiquement de dix à quinze fois dans les muscles FSHD, et encore d'avantage dans des muscles qui ne sont pas encore atrophiés, ce qui indique qu'il s'agit d'un événement précoce dans le développement de la maladie (DIXIT *et al.*, 2007a). Le rôle de ce gène est bien connu dans l'embryogenèse où il est un « master switch » du développement des membres postérieur. Il code pour un facteur de transcription qui active ou inhibe différents gènes : des expériences chez l'embryon

de poulet montrent que son expression forcée dans des bourgeons d'ailes conduit à une reprogrammation de leur développement pour produire des pattes (LOGAN et TABIN, 1999). Le groupe de Y.W. Chen a produit des souris transgéniques qui expriment de manière inductible la protéine Pitx1 de souris dans leurs muscles squelettiques, causant chez l'adulte une atrophie croissant avec la quantité de Pitx1 exprimée, et associée à une inflammation aux doses les plus élevées (DIXIT *et al.*, 2007b). Au cours de l'atrophie, le nombre de fibres musculaires ne change pas mais chacune s'amincit par digestion des protéines qu'elle contient : ce processus est naturellement enclenché par l'activation de protéases lorsque le muscle est immobilisé, par exemple suite à la pose d'un plâtre lors d'une fracture osseuse. Ce phénomène est réversible : quand le muscle est stimulé à nouveau, les fibres retrouvent leur taille grâce à une synthèse accrue des protéines. De même, chez la souris, l'atrophie est arrêtée quand Pitx1 n'est plus exprimé, et les fibres musculaires se reconstituent. Ces observations étaient très intéressantes, suggérant que l'expression de PITX1 dans les muscles FSHD pouvait à elle seule induire deux caractéristiques majeures de la pathologie, à savoir l'atrophie musculaire et l'inflammation. Le seul problème de ce gène candidat était sa localisation dans la région chromosomique 5q31 alors que le défaut génétique de la FSHD est sur le chromosome 4.

Nous avons alors proposé que la protéine codée par le gène *DUX4* dans les éléments répétés au locus de la FSHD puisse activer l'expression du gène *PITX1* sur le chromosome 5. Cette hypothèse a pu être démontrée en collaboration avec le Dr YW Chen : la protéine *DUX4* se lie au promoteur du gène *PITX1* et active sa transcription. De plus, grâce à un anticorps monoclonal de souris très sensible, que nous avons développé en collaboration avec le Professeur Oberdan Leo (U.L.B.), nous avons pu détecter la protéine *DUX4* dans des extraits de myoblastes primaires de patients, mais pas d'individus sains : après électrophorèse des protéines et transfert sur une membrane de nylon, cet anticorps monoclonal a permis de détecter une protéine de 52-kDa, comme attendu pour *DUX4* (DIXIT *et al.*, 2007a).

Si le gène *PITX1* est la première cible directe connue de la protéine *DUX4*, il en reste beaucoup d'autres à identifier. En effet, dans le cadre d'une collaboration avec le groupe du Dr Michael Kyba (Université du Minnesota, Minneapolis, MN, U.S.A.), il est apparu que des dizaines de gènes avaient leur expression activée ou inhibée à peine quatre heures après l'induction de *DUX4* dans une lignée de myoblastes de souris, et des centaines après douze heures. De nombreuses catégories de gènes étaient perturbées dans cette expérience, affectant contrôle du cycle cellulaire, régulation de la croissance et du développement, signalisation intracellulaire, réponse au stress oxydant (enzymes impliquées dans l'oxydoréduction du glutathion)... et plus d'un tiers des gènes affectés n'avaient jamais été caractérisés. Cette étude a permis d'identifier un second gène cible : cette fois, la liaison de *DUX4* sur son promoteur inhibe la transcription. Ce gène code pour le facteur de transcription MyoD, un régulateur majeur de la différenciation musculaire dont l'inhibition a aussi été décrite dans la FSHD. (BOSNAKOVSKI *et al.*,

2008a). Cette inhibition est aussi observée avec DUX4c qui n'a pas la toxicité de DUX4 et ne cause pas de sensibilité au stress oxydant (BOSNAKOVSKI *et al.*, 2008b).

A ce stade, en nous basant sur le rôle de protéines à homéodomaine dans la régulation de réseaux de transcription, nous avons proposé comme mécanisme moléculaire de la FSHD une dérégulation de gènes en cascade initiée par l'expression inappropriée de DUX4 (Fig. 1).

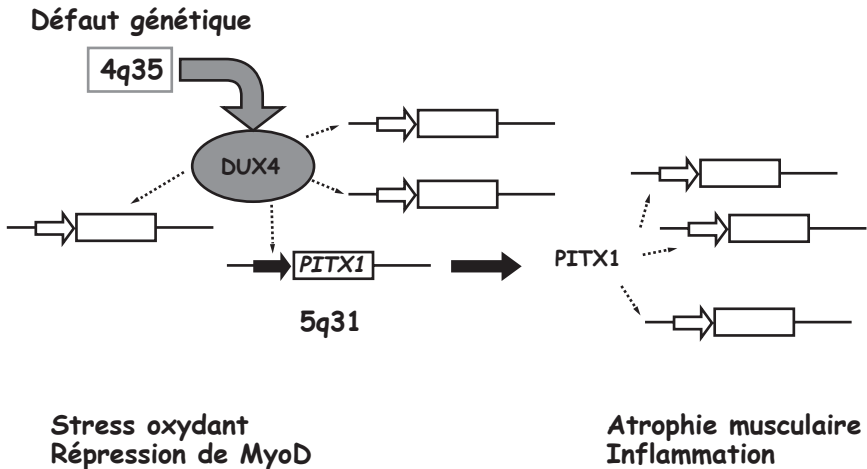


Fig. 1

Modèle proposé pour le mécanisme moléculaire de la FSHD. Le gène *DUX4* situé dans les éléments répétés D4Z4 au locus chromosomique 4q35 est activé par la délétion qui réduit le nombre de copies de D4Z4 et altère la structure de la chromatine. La protéine DUX4 exprimée est un facteur de transcription qui peut interagir directement avec une série de gènes cibles. Parmi ceux-ci DUX4 inhibe le gène *MyoD* qui code pour un autre facteur de transcription. Il s'agit d'un acteur majeur de la différenciation musculaire dont les gènes cibles ne seront donc pas correctement activés dans la FSHD. DUX4 affecte aussi l'expression de gènes impliqués dans la réponse au stress oxydant. Un autre gène cible direct de DUX4 est situé au locus 5q31 : il code pour le facteur de transcription *PITX1* dont plusieurs gènes cibles déclenchent l'atrophie des muscles squelettiques adultes. Ce facteur joue aussi un rôle dans l'inflammation.

Schéma basé sur les données de BOSNAKOVSKI *et al.*, 2008 a ainsi que DIXIT *et al.*, 2007 a.

La démonstration que l'expression de DUX4 dans des myoblastes de souris pouvait à elle seule récapituler une série de caractéristiques de la FSHD, était néanmoins basée sur une surexpression de DUX4 causant une forte toxicité (BOSNAKOVSKI *et al.*, 2008a ; KOWALJOW *et al.*, 2007). Au contraire, les niveaux d'expression de DUX4 que nous avons pu détecter dans les cellules de patients semblaient très faibles, et nous avons alors choisi une autre approche afin d'identifier des gènes cibles de DUX4 menant à des perturbations d'expression protéique de plus faible amplitude.

Nos études sont réalisées sur des cultures primaires de myoblastes provenant de biopsies de muscles de patients, obtenues par collaboration avec le Dr Dalila Laoudj-

Chenivesse de l'Université de Montpellier. Les muscles ont une grande capacité de régénération car ils contiennent des cellules souche adultes nommées cellules satellites. Ces cellules, normalement au repos, sont stimulées par une lésion et se divisent. La première division est asymétrique : l'une des cellules filles garde ses propriétés de pluripotence et retourne à un état de repos, tandis que l'autre initie une lignée de myoblastes qui prolifèrent et puis viendront fusionner avec la fibre lésée pour la reconstituer. Ce processus est amorcé dans une biopsie que l'on place dans une boîte de culture placée en incubateurs à 37°C, dans un milieu nutritif qui contient du sérum de veau, avec tous les facteurs de croissance dont les myoblastes ont besoin pour proliférer. Dans cette culture primaire, les myoblastes s'attachent au fond de la boîte et quand on réduit la concentration en sérum de leur milieu de culture, ils s'alignent, et au bout de quelques jours, ils fusionnent pour former de fins tubes. Dans un organisme vivant, ces myotubes ne devraient plus que grossir et se lier à des nerfs pour constituer des fibres musculaires. De manière assez logique pour une maladie qui progresse très lentement (les premiers symptômes apparaissent vers vingt ans, et la nécessité d'une chaise roulante vers 45 ans chez 20% des patients), les myoblastes de patients ne présentent pas de défaut apparent facile à détecter par rapport à ceux de personnes en bonne santé. Le groupe du Dr D. Laoudj-Chenivesse a montré que les myotubes de patients sont déformés, soit très fins (atrophiques) soit désorganisés, et que les deux phénotypes sont présents en proportions variables d'une culture primaire à l'autre (BARRO *et al.*, 2008).

Le Professeur Ruddy Wattiez est un expert en protéomique, la science qui étudie le protéome, c'est-à-dire l'ensemble des protéines d'une cellule ou d'un tissu. En collaboration avec son laboratoire, nous avons utilisé la technique d'ICPL (Isotope Coded Protein Labelling) qui permet à la fois d'identifier et de quantifier relativement l'une à l'autre deux populations de protéines. Pour ce faire, nous avons extrait les protéines d'une culture de myotubes FSHD, d'une part, et de myotubes sains, d'autre part. Nous les avons marquées en parallèle avec un petit groupement chimique comprenant un isotope du carbone lourd pour les protéines FSHD et léger pour les autres. Après avoir combiné des quantités équivalentes des protéines des deux échantillons, nous les avons digérées à la trypsine et à l'endoprotéinase Glu-C, ce qui a donné un mélange très complexe de peptides. Nous avons séparé ceux-ci par chromatographie liquide à deux dimensions (2DLC) en les passant tout d'abord sur une résine échangeuse de cations et ensuite, au fur et à mesure de leur élution, dans une chromatographie en phase inverse qui les a triés selon leur degré d'hydrophobicité. Les peptides élués à ce stade ont été injectés automatiquement dans un spectromètre de masse (MS/MS) qui a permis de déterminer leur séquence en acides aminés pour identifier la protéine dont ils provenaient, ainsi que leur abondance plus ou moins élevée dans l'échantillon lourd (FSHD) ou léger (sain). Sur les quelques 240 protéines identifiées et quantifiées, une dizaine étaient moins abondantes, et une dizaine augmentées dans la FSHD. Ainsi, les myotubes FSHD présentaient des quantités réduites de plusieurs enzymes impliquées dans le cycle du citrate, l'oxydation phosphorylante et la β -oxydation des acides gras. Si cette observation correspondait à des activités enzymatiques réduites, elle

pourrait refléter un dysfonctionnement mitochondrial : une étude récente de biopsies de muscles FSHD en microscopie électronique a montré en effet que les mitochondries présentaient des anomalies de structure et de localisation, ainsi qu'une synthèse d'ATP réduite (HAYOT *et al.*, en préparation).

Si l'analyse protéomique différentielle indiquait une capacité oxydative restreinte au niveau mitochondrial, cependant la glycolyse semblait normale puisque plusieurs enzymes de cette voie étaient en quantités équivalentes dans les myotubes FSHD ou sains. Le produit final de la glycolyse, le pyruvate, devrait normalement entrer dans les mitochondries pour poursuivre son oxydation. Le dysfonctionnement mitochondrial empêcherait cette entrée, et la quantité plus élevée de lactate déshydrogénase permettrait la conversion de cet excès de pyruvate en lactate qui serait excrété par les myotubes FSHD.

C'est en collaboration avec le Professeur Jean-Marie Colet (UMONS) que nous avons entamé l'étude des milieux de culture des myotubes. En effet celui-ci est un expert en métabonomique, la science qui étudie l'ensemble des substances (tous les métabolites) synthétisées par les réactions biochimiques qui se produisent chez un être vivant, et sont libérées dans son sang ou son urine par exemple. Il est possible d'identifier un grand nombre de composés de telles solutions complexes en relevant leur spectre par résonance magnétique nucléaire du proton. Une première étude métabonomique de ce type réalisée sur milieux de culture a montré que les myotubes FSHD rejetaient des quantités équivalentes de pyruvate, mais trois fois plus de lactate que les myotubes de contrôles sains. Cette étude valide donc nos données de protéomique : suite au dysfonctionnement mitochondrial, les myotubes FSHD convertissent l'excès de pyruvate en lactate grâce à la lactate déshydrogénase qui est plus abondante, et se débarrassent dans le milieu de culture de l'excès de lactate produit.

La comparaison des protéomes de myotubes FSHD et myotubes sains a permis de mettre en évidence un autre type d'altération liée cette fois à des problèmes de différenciation qui sont une caractéristique de la pathologie. Par exemple, la vimentine, un composant des filaments intermédiaires qui constitue une sorte de charpente interne des cellules, était deux fois plus abondante dans les myotubes FSHD. Cette protéine joue un rôle au début de la myogenèse et, en fin de différenciation musculaire, elle disparaît au profit de la desmine, son homologue adulte. Elle interagit notamment avec les mitochondries dont elle favorise l'organisation et l'acquisition d'une morphologie fonctionnelle. Nous nous sommes demandé si le gène de la vimentine ne serait pas une cible directe de la protéine DUX4. Une analyse informatique de son promoteur dans la séquence du génome humain (GenBank) a identifié un site potentiel de liaison de DUX4, semblable à celui qui avait été trouvé dans le promoteur du gène PITX1. Nous avons couplé le promoteur de la vimentine à un gène rapporteur codant la luciférase, une enzyme qui permet à la luciole d'émettre de la lumière : lorsque ce gène rapporteur est introduit dans des cellules en culture et qu'il est activement transcrit, la luciférase est produite, et son activité pourra être mesurée au luminomètre. Nous avons transfecté des cellules C2C12, une lignée de myoblastes de souris, avec ce vecteur rapporteur et un vecteur d'expression de la

protéine DUX4, ce qui a augmenté près de trois fois l'activité luciférase par rapport à un vecteur d'expression vide. Des expériences complémentaires seront nécessaires pour confirmer la liaison de DUX4 sur ce promoteur *in vitro* et s'assurer qu'une mutation du promoteur qui supprime la liaison empêche aussi l'activation. Il faudra aussi évaluer si DUX4 est présent sur ce promoteur dans la chromatine des cellules de patients. D'autre part, lorsqu'on transfecte des cellules en culture avec différents vecteurs d'expression de DUX4, on observe, par électrophorèse en gel de polyacrylamide en présence d'un détergent (PAGE-SDS), une protéine de taille voisine de DUX4, assez abondante pour être détectée par coloration du gel avec le bleu de Coomassie. Le fragment de gel contenant cette protéine a été découpé, la protéine digérée à la trypsine et les peptides résultants analysés en spectrométrie de masse (MALDI), ce qui a permis de l'identifier comme étant la vimentine. Cette expérience valide, au niveau de l'expression de la protéine, l'induction observée au niveau de la transcription du gène. Il restera à évaluer si une induction de l'expression de la vimentine se produit chez tous les patients ou seulement chez une partie d'entre eux.

Cette étude protéomique a montré aussi une quantité double de galectine 1 dans les myotubes FSHD. Cette protéine a de nombreuses activités biologiques liées à la prolifération, la migration, l'adhésion et la mort par apoptose de cellules. Elle est sécrétée dans le milieu de culture de myoblastes et est notamment impliquée dans leur fusion et dans la régénération musculaire. Elle joue aussi un rôle dans l'inflammation. Une analyse de la séquence du promoteur de son gène a indiqué des sites potentiels de liaison de DUX4. Par une stratégie similaire à celle employée pour la vimentine, nous avons observé la capacité de DUX4 d'induire l'activité du promoteur de la galectine 1. Nous poursuivrons l'étude de ce gène cible comme décrit ci-dessus pour celui de la vimentine.

En conclusion, cette première comparaison des protéomes de myotubes provenant d'individus sains ou de patients atteints de FSHD, nous a permis d'identifier quelques dizaines de protéines dont l'expression est perturbée. D'une part, nous continuerons à évaluer les gènes qui les expriment, à la recherche de liens avec DUX4 ou DUX4c, et d'autre part, en collaboration avec le Professeur R. Wattiez, nous tenterons d'augmenter la sensibilité de ces stratégies de protéomique différentielle sans gel pour détecter des changements au niveau de protéines nucléaires et en particulier de facteurs de transcription. Enfin, en collaboration avec le Professeur J.M. Colet, nous approfondirons les analyses de métabolome qui permettraient d'identifier des marqueurs faciles à détecter pour suivre l'évolution de la pathologie.

Pour terminer, je souhaite remercier les différentes équipes citées ci-dessus qui ont collaboré avec nous sur ce projet, ainsi que les membres passés et actuels de mon laboratoire de l'UMONS sans qui rien de ceci ne serait possible. Les données présentées proviennent principalement de la thèse de doctorat d'Alexandra Tassin et du mémoire de master de Julie Faille. Un tout grand merci également aux patients qui ont accepté de participer à ces recherches, et à leurs associations qui nous financent depuis de longues années : Association Belge contre les Maladies neuro-Musculaires

(ABMM), Association Française contre les Myopathies (AFM), FSH Society (U.S.A.), Muscular Dystrophy Association (U.S.A.), Pacific Northwest Friends of FSH Research (U.S.A.), Stichting FSHD (Pays-Bas), et Mr Frenzel (Allemagne). Merci enfin pour les financements du National Institute of Health (NIH, U.S.A.), du FRIA (bourses de doctorat) et du FNRS (mandats de chargés de recherches).

RÉSUMÉ

Notre laboratoire étudie la dystrophie musculaire de Landouzy Dejerine ou FSHD, une maladie génétique qui touche 7 individus sur 100.000. Une délétion sur le chromosome 4 y réduit le nombre de copies d'un élément d'ADN répété, ce qui perturbe la chromatine et active l'expression de plusieurs gènes voisins. L'originalité de notre équipe est d'avoir identifié un gène dans l'élément répété lui-même, et montré son activation dans les cellules de muscles FSHD. Il exprime DUX4, un facteur de transcription qui cible des dizaines de gènes dont certains produisent des facteurs qui ciblent d'autres gènes, menant à une dérégulation générale. Cette cascade causée par DUX4 récapitule à elle seule les traits principaux de la pathologie : atrophie musculaire, défaut de différenciation, stress oxydatif... Le gène homologue DUX4c situé à 42 kb des éléments répétés exprime une protéine qui active la prolifération des myoblastes. Son expression élevée dans les cas graves de FSHD contribue vraisemblablement à la pathologie en perturbant la fusion des myoblastes avec les fibres musculaires en fin de régénération musculaire. Par analyse globale des protéines et métabolites de myotubes sains et malades (collaboration R. Wattiez et J.M. Colet, UMONS), nous recherchons des anomalies et leurs liens avec DUX4 ou DUX4c.

SUMMARY

Our laboratory studies the Landouzy Dejerine muscular dystrophy or FSHD, a genetic disease which affects 7 in 100,000 individuals. The genetic defect is a deletion on chromosome 4 that decreases the copy number of a repeated DNA element, disturbs chromatin structure and activates the expression of neighbouring genes. The originality of our team has been to identify a gene within the repeated element itself and to show its activation in FSHD muscle cells. This gene expresses DUX4, a transcription factor that targets tens of genes, some of which express other transcription factors which target other genes, leading to a general deregulation. This DUX4-mediated cascade recapitulates by itself the major pathological features of FSHD: muscle atrophy, differentiation defect, oxidative stress... The homologous DUX4c gene located 42 kb from the repeat array expresses a protein that triggers myoblast proliferation. Its high expression level in severe cases of FSHD most probably contributes to the pathology by interfering with myoblast fusion with the muscle fibers at the last steps of muscle regeneration. We are performing global analyses of proteins and metabolites in healthy and FSHD myotubes (collaboration R Wattiez and JM Colet, UMONS) to identify abnormalities and their links with DUX4 or DUX4c.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSSEAU E., LAOUDJ-CHENIVESSE D., MARCOWYCZ A., TASSIN A., VANDERPLANCK C., SAUVAGE S., BARRO M., MAHIEU I., LEROY A., LECLERCQ I., MAINFROID V., FIGLEWICZ D., MOULY V., BUTLER-BROWNE G., BELAYEW A., COPPÉE F., *DUX4c is up-regulated in FSHD. It induces the MYF5 protein and human myoblast proliferation*, PLoS ONE 4, e7482 (2009).
2. BARRO M., CARNAC G., FLAVIER S., MERCIER J., VASSETZKY Y., LAOUDJ-CHENIVESSE D., *Myoblasts from affected and non affected FSHD muscles exhibit morphological differentiation defects*, J. Cell. Mol. Med. May 24 (2008).

3. BOSNAKOVSKI D., XU Z., GANG F.J., GALINDO C.L., LIU M., SIMSEK T., GARNER H.R., AGHA-MOHAMMADI S., TASSIN A., COPPÉE F., BELAYEW A., PERLINGEIRO R.C., KYBA M., *An isogenetic myoblast expression screen identifies DUX4-mediated FSHD-associated molecular pathologies*, EMBO J. 27, 2766-79 (2008).
4. BOSNAKOVSKI D., LAMB S., SIMSEK T., XU Z., BELAYEW A., PERLINGEIRO R., KYBA M., DUX4c, *an FSHD candidate gene, interferes with myogenic regulators and abolishes myoblast differentiation*, Exp. Neurol., Aug 6 (2008).
5. DIXIT M., ANSSEAU E., TASSIN A., WINOKUR S., SHI R., QIAN H., SAUVAGE S., MATTÉOTTI C., VAN ACKER A.M., LEO O., FIGLEWICZ D., BARRO M., LAOUDJ-CHENIVESSE D., BELAYEW A., COPPÉE F., CHEN YW., DUX4, *a candidate gene of facioscapulohumeral muscular dystrophy, encodes a transcriptional activator of PITX1*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104, 18157-18162 (2007).
6. DIXIT M., SHI R., SUTHERLAND M., MUNGER S., CHEN YW., *Characterization of a tet-repressible muscle-specific Pitx1 transgenic mouse model as an animal model of FSHD*, FASEB J. 21, 870.8 (2007).
7. DMITRIEV P., LIPINSKI M., VASSETZKY Y.S., *Pearls in the junk: dissecting the molecular pathogenesis of facioscapulohumeral muscular dystrophy*, Neuromuscul. Disord., 19, 17–20 (2009).
8. GABRIÉLS J., BECKERS M.C., DING H., DE VRIESE A., PLAISANCE S., VAN DER MAAREL S., PADBERG G.W., FRANTS R.R., HEWITT J.E., COLLEN D., BELAYEW A., *Nucleotide sequence of the partially deleted D4Z4 locus in a patient with FSHD identifies a putative gene within each 3.3 kb element*, Gene, 236, 25-32 (1999).
9. KOWALJOW V., MARCOWYCZ A., ANSSEAU E., CONDE C.B., SAUVAGE S., MATTÉOTTI C., ARIAS C., CORONA E.D., NUÑEZ N.G., LEO O., WATTIEZ R., FIGLEWICZ D., LAOUDJ-CHENIVESSE D., BELAYEW A., COPPÉE F., ROSA A.L., *The DUX4 gene at the FSHD1A locus encodes a pro-apoptotic protein*, Neuromuscul. Disord., 17, 611-23 (2007).
10. LOGAN M., TABIN C.J., *Role of Pitx1 upstream of Tbx4 in specification of hindlimb identity*, Science, 283, 1736-9 (1999).
11. LEMMERS R.J., WOHLGEMUTH M., VAN DER GAAG K.J., VAN DER VLIET P.J., VAN TEIJLINGEN C.M., DE KNIJFF P., PADBERG G.W., FRANTS R.R., VAN DER MAAREL S.M., *Specific Sequence Variations within the 4q35 Region Are Associated with Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy*, Am. J. Hum. Genet., 81, 884–894 (2007).
12. PADBERG G.W., *Facioscapulohumeral muscular dystrophy*. In: *Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics*, A. Emery, Ed; J. Wiley & Sons, Hoboken, NJ, U.S.A., pp105-121 (1998).
13. TAWIL R., VAN DER MAAREL S.M., *Facioscapulohumeral muscular dystrophy*, Muscle Nerve, 34, 1-15 (2006).

(Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université de Mons, Académie Universitaire Wallonie-Bruxelles, avenue du Champ de Mars, 6, 7000-Mons, Belgique).

*
* *

Discussion

M. J.-J. Vanderhaeghen. – Je vous félicite pour votre merveilleux travail sur la dystrophie scapulohumérale.

Lorsqu'un résultat est original et important, c'est souvent difficile car, comme le disait le Prix Nobel Hongrois Szentgyörgyi, lorsque l'on découvre quelque chose de neuf, on vous dira souvent :

1. que c'est sans doute un artefact ou même une erreur ;
2. que c'est sans doute sans importance et une exception, même si c'est vrai ;

3. lorsque d'autres gros labos ont trouvé la même chose et que c'est devenu très important, on vous dira : vous savez bien que ce n'est pas réellement vous qui avez fait cette découverte.

Le sujet de votre travail m'a rappelé l'enseignement de Christian Coërs, ainsi que son livre avec Wolff (Coërs and Wolff) sur les biopsies musculaires et l'électrophysiologie des nerfs et des muscles chez l'homme.

J'aimerais savoir si des travaux ont été réalisés sur Pitx1, DUX4, DUX4C, de même que sur DelD24, galectine 1 ou vimentine au cours de l'atrophie musculaire neurogène survenant après lésions des nerfs périphériques.

M^{me} A. Belayew. – Je vous remercie pour vos félicitations, et la petite leçon de réalisme du Prof. Gyorgy... mais dans ce projet, cela fait plus de dix ans que nous gardons un enthousiasme indépendant des commentaires ! Quant à votre question, ce modèle d'atrophie serait très intéressant à évaluer du point de vue de nos gènes DUX4 et DUX4c. Quant à ce qui a déjà été fait sur les autres, là je dois vous avouer que je n'en sais rien.

M. G. Casimir. – Dans la dystrophie scapulo-humérale, vous avez parlé de la présence d'inflammation dans la biopsie musculaire. Est-ce vrai dans d'autres dystrophies ? L'accumulation d'acide lactique pourrait-elle jouer un rôle dans ce processus ?

M^{me} A. Belayew. – Ici, je vais être très prudente car je ne suis pas clinicienne. D'après mes lectures, excepté pour des pathologies de type auto-immun, l'inflammation est une caractéristique de biopsies musculaires de la FSHD. Nous n'avons pas pensé à un lien avec une accumulation d'acide lactique et je vous remercie d'attirer notre attention sur ce point.

M. F. Lemaigre. – Avez-vous déjà tenté d'inhiber l'expression de DUX4, et ceci pourrait-il constituer une approche thérapeutique ?

M^{me} A. Belayew. – Oui bien sûr, à partir du moment où il devenait clair que DUX4 était un acteur majeur de la FSHD, plusieurs groupes de chercheurs se sont lancés dans des stratégies d'interférence ARN. Une grosse difficulté est la spécificité des stratégies envisagées car DUX4 appartient à une famille de centaines d'éléments homologues répétés aussi sur plusieurs chromosomes non liés à la FSHD. De plus, la difficulté majeure pour transposer des essais en culture de cellules vers une approche thérapeutique est l'absence de modèle animal de la FSHD. En effet DUX4 est tellement toxique, ou interfère de manière si puissante avec le développement embryonnaire qu'aucune souris transgénique exprimant DUX4, même sous forme inductible, n'a pu être développée malgré les essais de cinq laboratoires différents.

M. A. Dresse. – Je voudrais vous féliciter pour la clarté de votre exposé, la qualité du travail et la multiplicité de vos collaborateurs. J'ai deux questions à vous poser :

1) est-il possible d'utiliser les modifications génétiques dans un but diagnostic ?

2) Ne serait-il pas intéressant d'étudier les répercussions des anomalies que vous observez sur MAP2 ?

M^{me} A Belayew. – Merci beaucoup! En effet, le défaut génétique, à savoir la réduction du nombre de copies de l'élément D4Z4 en 4q35, est utilisé pour le diagnostic de la FSHD par Southern blot. La stratégie à suivre doit être précise car une série d'éléments répétés homologues se trouve aussi sur le chromosome 10 dont une délétion partielle ne cause pas la FSHD. Des difficultés supplémentaires sont des translocations entre ces éléments répétés des chromosomes 10 et 4, ainsi que l'existence de plusieurs allèles de la région 4q35 dont seulement certains sont associée à la FSHD. Le meilleur expert dans ce domaine est le Dr S. Van der Maarel (Univ. Leiden, Pays-Bas). Signalons que de rares patients ne présentent pas du tout de délétion, et ce seront leurs caractéristiques cliniques qui guideront le diagnostic. Une nouvelle technique très élégante est développée chez le Professeur Nicolas Levy à l'Université de Marseille (Hôpital La Timone) où l'ADN génomique est étiré (« peigné ») sur une lame de microscope et hybridé à des sondes fluorescentes de couleurs différentes permettant de repérer les éléments D4Z4 et des marqueurs du chromosome 4 ou 10.

Quant à votre question sur les kinases, nous y avons un intérêt indirect : en effet, un doctorant du groupe a commencé l'étude de la voie Wnt qui est impliquée dans la différenciation musculaire en interaction avec des médiateurs de l'atrophie dont la kinase AKT. Celle-ci est impliquée avec la p38 MAP kinase dans l'équilibre entre atrophie et hypertrophie, et j'imagine bien que nous serons amenés à nous y intéresser !

*

* *

II

Le texte de la conférence de M^{me} le Prof. L. de Leval n'a pas encore été communiqué et sera joint à une prochaine publication.

CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE DES LYMPHOMES T GANGLIONNAIRES : IMPLICATIONS PATHOLOGIQUES ET DIAGNOSTIQUES

par

M^{me} L. de LEVAL (Université de Lausanne - Suisse), invitée (*) (**)

RÉSUMÉ

Les lymphomes T périphériques ganglionnaires représentent moins de 10% des lymphomes non hodgkiniens et regroupent trois entités principales : le lymphome T angioimmunoblastique, le lymphome anaplasique à grandes cellules et le lymphome T périphérique sans spécificité. Leur diagnostic qui repose sur un ensemble de critères morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques, est souvent difficile, et les limites des différentes entités sont mal définies ; ainsi, le lymphome T périphérique sans spécificité est défini par exclusion des autres entités. Nous avons étudié à l'aide de micropuces oligonucléotidiques pangénomiques, le profil transcriptomique d'échantillons de lymphomes T périphériques angioimmunoblastiques et sans spécificité. La signature moléculaire du lymphome T angioimmunoblastique comporte une importante composante liée au microenvironnement tumoral, en accord avec les caractéristiques histopathologiques de cette tumeur, tandis que la signature associée aux cellules tumorales est corrélée à celle d'une sous-population particulière de cellules T CD4⁺ normalement localisées dans les centres germinatifs des follicules lymphoïdes (cellules T helper folliculaires, T_{FH}). L'identification de la cellule T_{FH} à l'origine du lymphome T angioimmunoblastique rend compte de certaines caractéristiques pathologiques et biologiques distinctes de ce lymphome, et a des implications d'intérêt diagnostique. L'identification de traces de la signature T_{FH} dans certains lymphomes T sans spécificité suggère que le spectre du lymphome angioimmunoblastique pourrait être élargi. Enfin, au sein des lymphomes T sans spécificité, un sous-groupe de tumeurs positives pour l'antigène CD30 montre des caractéristiques moléculaires qui chevauchent avec celles du lymphome anaplasique ALK-négatif, suggérant des analogies biologiques.

Ont pris part à la discussion : MM. les Professeurs J. Boniver et J.-M. Foidart.

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

(**) Texte non communiqué.

ALLOCUTION DE M^{me} J.-A. STIENNON-HEUSON

Présidente sortante

M^{me} le Prof. J.-A. Stiennon-Heuson prend la parole et prononce son allocution de fin de mandat présidentiel pour l'année 2009 : « Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, Chers membres du Bureau, Chers Collègues, Chers amis, en fin de mandat présidentiel, il est de coutume que le Président s'exprime brièvement, la parole lui ayant été abondamment réservée pendant toute une année. Il en sera de même pour une Présidente.

Comme il convient, je commencerai par vous remercier de m'avoir permis de parcourir cette année de présidence dans l'harmonie et dans l'action. Les turbulences ont été maîtrisées par la volonté de tous et de toutes et j'ai été sensible aux soutiens éclairés, aux paroles d'amitié qui m'ont accompagnée tout au long de mon cheminement. Je n'insisterai pas – ils savent déjà tout cela – sur la gratitude que je dois aux membres du Bureau. Ils et elle m'ont assistée, entourée avec détermination et enthousiasme et ce, sous la houlette de notre Secrétaire perpétuel, gestionnaire de talent qui allie la fougue, la persévérance et l'humaine écoute de l'autre.

L'année 2009 fut dense à bien des égards et, tous ensemble, nous avons poursuivi avec force et vigueur nos missions de passeurs d'idées et de valeurs. Nous avons mis en place et affiné certains de nos modes opératoires et ce, pour créer une alliance forte entre les divers acteurs de « la triple hélice » médecine, science et société.

Le dialogue au sein de ce triplet ne peut être confisqué par aucune des parties. Il se doit d'être ouvert pour être dynamique, fécondant et transcrit dans l'avenir, permettant ainsi les perspectives d'adaptation et d'innovation. Par transdisciplinarité et la diversité accrue, nous avons osé la modernité du nouveau millénaire. Bien sûr, nos prédécesseurs avaient ouvert le chemin et nous ont guidés. Et, comme le dit si joliment Jean-Luc Godart : « C'est la marge qui fait la page ». Ils nous ont fait la marge, nous avons fait la page 2009.

Nos missions sont nombreuses et je ne mettrai en exergue que celles qui furent les plus marquantes ou qui innovaient. Ainsi, j'évoquerai la mission d'accueil mensuel à notre tribune, d'orateurs de talent qui œuvrent dans les domaines très variés des sciences biomédicales. Cette mission est essentielle et a été remplie selon nos vœux. La communication du savoir et le débat de réflexion qu'il suscite est indispensable si l'on veut s'inscrire dans la dynamique de l'interrogation et de la construction de la société future. Le savoir n'est pertinent que s'il est capable de se situer dans un contexte, et la connaissance la plus sophistiquée cesse d'être, si elle est isolée. L'année 2009 a été certainement l'année de concrétisation de la mise en œuvre des nouveaux statuts qui furent approuvés le 13 juin 2008. Cela a concerné plusieurs domaines de nos activités et de nos missions.

Je rappellerai les deux élections de février et d'octobre qui nous ont permis d'accueillir dix-sept chercheurs et praticiens belges de haut niveau scientifique, au titre de membre ordinaire de notre Académie. Ces élections ont eu lieu selon les nouvelles modalités statutaires qui impliquent la commission dite de sélection. Celle-ci, après interrogation des sections, a défini les profils souhaités afin de renforcer ou d'élargir les compétences et les missions de l'Académie. La diffusion des appels à candidature par la mise en place des nouveaux moyens de communication dont s'est pourvue notre Compagnie a été maîtrisée et efficace, de sorte que les dossiers déposés furent très nombreux. Et l'examen des dossiers a reflété l'excellence et le rayonnement de notre recherche.

Je souhaite souligner que les choix des profils et des candidats furent élaborés au cours de nombreuses réunions qui se sont déroulées dans un climat d'échanges intenses, d'écoute des arguments et de très grande rigueur. Et les décisions finales à proposer furent prises dans l'harmonie et le respect de tous les membres. L'accueil de nouvelles pousses destinées à renforcer ou à créer des embranchements nouveaux a donc été initié.

J'aimerais ajouter que nous avons aussi pu promouvoir au cours de cette année, cinq de nos membres ordinaires au titre de membres titulaires. L'expérience vécue a cependant amené le Bureau à réactiver la Commission des Statuts afin qu'elle propose des ajustements éventuels des Statuts et du Règlement d'Ordre Intérieur. La Commission dénommée « Statuts/bis » a été réunie douze fois, de mars à décembre 2009, et une proposition élaborée vous sera soumise sous peu. Le Président Louis Hue aura le privilège de vous la présenter.

Cette année fut aussi l'occasion de réorganiser et d'enrichir les commissions de l'Académie, notamment par l'arrivée des nouveaux Confrères et nouvelles Consœurs. Le travail des commissions est fondamental car l'Académie a un rôle de vigie et doit réagir aux interrogations du moment dans tous les domaines ayant trait à la santé. Les quatre avis rendus au cours de cette année vous seront rappelés dans le rapport annuel présenté par notre Secrétaire perpétuel, au mois de mars. Mais l'Académie peut aussi choisir des thèmes nouveaux et installer de nouvelles commissions.

Ainsi fut créée la Commission dite de l'information et de la communication. En 2009, elle s'est structurée et organisée afin de préciser les diverses facettes de la diffusion de l'information et notamment des rapports à la presse. Le cahier des charges est terminé, la Commission œuvre et Monsieur le Président Louis Hue a souhaité la rejoindre. Il vous entretiendra certainement de cet objectif de communication qui nous apparaît crucial.

Enfin, le Bureau a mis en place une commission non permanente dite de la Présidence belge de l'Union européenne 2010, sous la houlette de notre Consœur Françoise Meunier. La dynamique est bien lancée et nous pouvons déjà nous réjouir de l'avancement des travaux qui s'y rapportent. Ainsi, un colloque d'une journée est programmé le 2 septembre prochain.

Je terminerai cet exposé qui ne saurait être exhaustif, en rappelant l'organisation et la tenue du symposium consacré à la grippe A/H1N1, le 9 octobre dernier. L'Académie a pris ses responsabilités face aux interrogations du moment en santé publique. Elle a voulu une information de qualité, complète et rigoureuse, en invitant des experts en virologie, des responsables de santé publique, des membres de la presse et des citoyens. Les compétences belges et étrangères ont traité des approches épidémiologiques fondamentales et cliniques, tant en santé humaine qu'animale. Les recherches poursuivies depuis des années et celles en cours, les plans de lutte élaborés et les questionnements éthiques ont été analysés. Soulignons l'intérêt du public et d'une presse demeurée présente tout au long de la journée, de même que la richesse des débats. Je souhaite remercier notre Confrère, Monsieur le premier vice-président P.-P. Pastoret, concepteur du projet. Enfin, rien de toutes nos initiatives et travaux n'aurait pu être réalisé sans le concours précieux d'une administration très dévouée, que je me plais à vivement remercier.

Pour conclure, chères Conscœurs et chers Confrères, et avant de me retirer, je pense comme je l'exprimais il y a un an, que nous guérissons de notre nostalgie du passé pour nous inscrire pas à pas dans le futur. C'est ainsi, reprenant la thèse d'Edgard Morin, que l'homme moderne se métamorphose et se transforme pour s'investir dans la prise en charge de son destin. Et, faisant honneur à l'apostrophe de Shakespeare à son public, je vous dis : « Soyez les ingénieurs chimistes de vos métamorphoses, car c'est vous qui mettez la couronne sur la tête des rois et les perles sur la coiffure des fées », le tout étant considéré comme symbolique, bien entendu. Je proposerais volontiers, comme le petit pâtre Gerbert, devenu Evêque d'Aurillac, puis Pape en l'an 999 sous le nom de Sylvestre II, que « L'esprit n'est pas fait que d'intelligence, mais aussi de curiosité, d'audace et ... d'un brin de folie ». Osons donc nous autoriser à penser et à agir dans la créativité, en toute indépendance, de façon autonome, rigoureuse ... et aussi audacieuse, si nécessaire ». Je vous remercie de votre attention.

(Applaudissements)

*
* *

ALLOCUTION DE M. L. HUE

Président pour 2010

M. le Prof. L. Hue, élu Président pour l'exercice 2010, prononce ensuite un discours d'entrée en fonction. Il le présente en ces termes : « Monsieur le Secrétaire perpétuel, Madame la Présidente, Chers Collègues, Mesdames, Messieurs, en ce début d'année et au moment d'entamer ma fonction de Président, je voudrais vous adresser mes meilleurs vœux de succès et de bonne santé pour cette nouvelle année.

L'honneur que vous m'avez fait en m'élisant 134^e Président de notre vénérable Académie me touche, à l'évidence, et je vous en remercie. Je tiens également à vous exprimer ma reconnaissance pour la confiance que vous m'avez accordée.

La présidence de l'Académie royale de Médecine de Belgique n'est pas qu'un honneur, c'est également une charge, et un engagement à poursuivre les travaux entamés par mes prédécesseurs. L'obstination de notre Présidente sortante à faire valoir son point de vue dans la gestion des affaires de l'Académie m'a fort impressionné et je compte bien m'en inspirer. J'assumerai ma nouvelle responsabilité d'autant plus aisément que je peux compter sur l'aide amicale des deux vice-présidents, MM. Paul-Pierre Pastoret et Willy Malaisse, et des autres membres du Bureau, sans parler de notre Secrétaire perpétuel dont l'efficacité force l'admiration et crée sans doute un précédent redoutable. J'y reviendrai.

En effet, grâce au dynamisme de notre Secrétaire et au soutien des présidents précédents, nous assistons à un renouveau évident de notre Académie, pas seulement de son organisation, avec l'adoption de nouveaux statuts, mais surtout de son influence, de son rayonnement et de son implication sociétale. Plus que jamais, elle affirme son rôle en tant qu'organe consultatif, notamment en matière de santé vis-à-vis des autorités politiques. De plus, elle s'engage à soutenir de façon « proactive », comme on aime à dire de nos jours, l'activité scientifique dans le domaine des sciences biomédicales au sens large. Je souscris entièrement à ces objectifs. L'avancement et le progrès des connaissances doivent l'emporter sur toute autre considération.

En effet, « *Ce n'est pas la connaissance qui est dangereuse, c'est l'ignorance* » écrivait François Jacob dans « *La Souris, la Mouche et l'Homme* ». De même, Arsène Burny nous disait, il y a quelques années : « *Le socle de l'Académie est la science biomédicale au sens large. De là dérive tout ce que l'Académie peut et doit faire. Toutes les attitudes qui seront basées sur la science entreront dans l'Histoire ; les autres sont à négliger* ».

Notre soutien à l'activité scientifique d'une façon générale, et à celle des plus jeunes en particulier, s'inscrit dans cette logique et répond à cette exigence. A l'occasion de la Présidence belge de l'Union Européenne, notre Collègue, Madame Meunier, a accepté d'organiser un colloque consacré à la recherche clinique et aux biobanques. Il nous

appartiendra de saisir cette occasion et de faire valoir l'investissement de l'Académie dans le domaine des sciences cliniques.

D'autres événements importants se profilent, ne fût-ce que la réforme des études médicales. Mais plutôt que de m'y attarder, j'ai choisi d'attirer votre attention sur le fonctionnement, la vie organique de notre Compagnie. Afin de relever les défis qui nous attendent, notre Institution doit être efficace. De quoi dépend cette efficacité, quels en sont les moteurs? Pour cette analyse, on ne se refait pas, je chausserai les lunettes du biochimiste. Ce clin d'œil me permettra de comparer notre Compagnie à un organisme vivant, obéissant aux lois biochimiques. Dans cet organisme, les voies métaboliques et de signalisation permettent la transformation efficace de substrats en produits, et son contrôle en fonction des conditions environnementales. En simplifiant, on peut affirmer que le flux de matière et d'énergie à travers une voie métabolique dépend essentiellement de la vitesse des enzymes qui la constituent. Le contrôle du flux global est la résultante des contrôles individuels exercés par chaque enzyme. On parle de distribution du contrôle et de démocratie moléculaire. Mais, comme vous le savez et comme l'a très bien exprimé George Orwell, dans toute démocratie « some are more equal than others ». Certaines enzymes sont en effet plus performantes que d'autres et exercent un contrôle prépondérant. Les performances de ces championnes s'expliquent par leur efficacité catalytique qui, pour certaines, frise la perfection. Elle résulte de leur vitesse ou capacité maximale et de leur affinité pour leur substrat. Les plus efficaces contrôlent les flux métaboliques et sont appelées enzymes clés. Lorsqu'elles occupent des carrefours métaboliques, elles sont qualifiées de « master switch » et de cette position privilégiée, elles président au destin des flux.

De la même manière, le fonctionnement de notre Académie et de son administration dépend de l'efficacité catalytique de ses membres. La sélection de nos futurs membres lors des prochaines élections veillera à en tenir compte et visera à repérer les candidats doués d'une haute capacité catalytique, bien secondée par une affinité académique démontrée. Dans un futur proche, nous devons également procéder au remplacement de notre directeur administratif. Ses tâches sont multiples et variées. Il est donc souhaitable que cette personne, comme certaines enzymes, soit multifonctionnelle et, si possible, qu'elle soit activable allostériquement, c'est-à-dire que son activité soit décuplée lorsque le nombre de problèmes à traiter augmente. Voilà donc les critères à respecter.

La conduite des affaires de l'Académie exige un contrôle strict. Dans les voies métaboliques, ce contrôle revient au « master switch », au chef d'orchestre. De même, dans notre Compagnie, nous disposons indéniablement d'un « master switch » en la personne de notre Secrétaire perpétuel. Son efficacité catalytique est tout à fait exceptionnelle. Elle découle de la combinaison heureuse d'une capacité catalytique maximale particulièrement élevée et d'une grande affinité pour une multitude de substrats différents. Une combinaison idéale, que l'on pourrait qualifier en quelque sorte de catalyse universelle. De plus, le Secrétaire perpétuel est idéalement situé à l'intersection de plusieurs voies métaboliques qu'il orchestre à sa guise, confirmant

ainsi sa qualité de « master switch ». Notre Secrétaire a placé la barre très haut. J'en conclus que son remplacement imminent ne sera pas chose aisée.

Notre Académie doit communiquer, son rôle d'organe consultatif l'exige. Comme les dames d'un certain âge, elle ne peut s'empêcher de commenter les événements. Mais à la différence de ces dames, ce qu'elle dit est pertinent, ou au moins devrait l'être. J'ai bien l'intention d'y veiller et de contribuer à la réalisation de cet objectif prioritaire de l'Académie, avec l'aide de notre Commission de Communication. Brièvement, on peut dire que la Commission de Communication, comme la cellule endocrine, se doit d'être sensible aux stimuli, de sécréter un message en quantité appropriée, et de faire circuler ce message afin qu'il se fixe à ses récepteurs spécifiques en périphérie et ainsi déclenche la réaction adéquate. Toutes proportions gardées, la Commission veillera donc à ce que ces différentes étapes soient effectuées correctement. Il est en effet primordial, c'est un des rôles de notre Académie, que ses messages soient non seulement pertinents mais également bien perçus.

La pérennité de notre Académie demande une certaine souplesse permettant l'adaptation de ses règles de fonctionnement. C'est dans cet esprit que les présidents précédents ont conçu et rédigé les nouveaux statuts et règlement d'ordre intérieur. Vous les avez approuvés et ils ont été d'application dès l'année passée. Les changements de modalités d'élections des membres en sont une des expressions les plus marquantes. Je tiens à remercier le Secrétaire perpétuel qui s'est empressé d'en définir le calendrier et l'organisation pratique. Je voudrais aussi saluer ici la sagesse, la détermination et l'indépendance d'esprit de notre Présidente dans la direction du Comité de Sélection. C'est grâce à vous, Madame, que ces nouvelles procédures électorales ont pu être mises en place sans trop de difficultés. Et vous avez suggéré très rapidement des remèdes à leur maladie de jeunesse, permettant de la sorte l'adaptation des nouvelles règles que l'Académie avait choisies. Bravo et Merci ! Je présenterai à notre Compagnie des propositions de modalités d'application de ces nouveaux statuts que le Bureau a rédigées et qui seront soumises prochainement à l'approbation de nos membres.

La liste des événements qui nous attendent n'est certainement pas close. Mais mon temps de parole s'épuise et je ne voudrais pas abuser de votre patience. Je tiens toutefois à vous assurer que, dans le futur comme par le passé, mon action s'inspirera des trois qualités requises pour faire un bon médecin, à savoir Science, Conscience et Bon Sens ». Je vous remercie.

(Applaudissements)

*
* * *

Communications du Bureau

Aux communications du Bureau, le Secrétaire perpétuel signale une série de disparitions survenues entre 2000 et 2009 dont certaines nous ont été communiquées après de longues recherches :

- La disparition du Prof. Jean Desmedt, décédé le 23 novembre 2009, à Montigny-le-Tilleul, à l'âge de 83 ans. Professeur à l'Université libre de Bruxelles ; spécialiste en neurophysiologie, il avait été élu Correspondant régnicole le 20 décembre 1969, promu membre titulaire le 27 novembre 1976 et membre honoraire le 13 juin 2008.
- Celle du Prof. Holger Hyden, décédé en mai 2000, à l'âge de 83 ans. Professeur à l'Université de Göteborg (Suède), et Directeur de l'Institut de Neurobiologie ; il avait été élu Correspondant étranger le 26 mai 1984.
- Celle du Prof. Arthur Horn, mort le 24 novembre 2003, à l'âge de 92 ans. Professeur à l'Université des Sciences vétérinaires à Budapest ; spécialité : génétique ; il avait été élu Correspondant étranger depuis le 31 mai 1980.
- La disparition du Prof. E. Vittorio Staudacher, décédé le 29 novembre 2005, à Milan, à l'âge de 92 ans. Professeur de l'Université de Chirurgie générale à l'Université de Milan ; (spécialité : chirurgie d'urgence), il avait été élu Correspondant étranger le 23 mai 1987 et membre honoraire le 13 juin 2008.
- La disparition du Prof. Apolinario Vaz Portugal, décédé le 2 janvier 2008, à l'âge de 79 ans. Professeur à la Faculté vétérinaire de Lisbonne ; spécialité : zootechnie ; il avait été élu Correspondant étranger le 28 mai 1988.
- Il signale également la mort du Prof. Edward Rall, décédé le 28 février 2008, à l'âge de 88 ans, qui fut Directeur du « National Institutes of Health (Bethesda) ». Sa spécialité était la médecine interne. Il avait été élu Correspondant étranger le 25 novembre 1978.
- Le décès du Prof. Claude Bugnon, décédé le 26 août 2009, à Privas (France), à l'âge de 78 ans. Ancien Professeur de Médecine et d'histo-embryologie et cytogénétique ; Chef de service hospitalier (Laboratoire de Cytologie) ; il avait été élu correspondant étranger le 19 mai 1979 et promu membre honoraire étranger le 24 novembre 1984.
- Egalement celle du Prof. Robert Slama, décédé le 7 novembre 2009, à Paris, à l'âge de 80 ans. Chef du Service de Cardiologie à l'Hôpital Lariboisière à Paris, et Président de la Société française de cardiologie ; il avait été élu Correspondant étranger de notre Académie le 27 novembre 1993 et membre honoraire le 13 juin 2008.
- Et enfin la disparition récente du Prof. Alfred Lamesch, décédé le 25 janvier dernier, au Luxembourg, à l'âge de 83 ans. Professeur honoraire de l'Université libre de Bruxelles, et Chef du service de Chirurgie pédiatrique du Centre hospitalier de Luxembourg ; il avait été élu membre honoraire étranger le 29 janvier 2001.

Une minute de silence est observée en mémoire de ces éminents Collègues.

*
* *

Le Secrétaire perpétuel remercie ensuite M^{me} le Prof. J.-A. Stiennon-Heuson. Il s'exprime ainsi : « Même après les deux discours que nous venons d'entendre, je tiens à titre personnel et en tant que Secrétaire perpétuel, à remercier notre Présidente sortante, M^{me} le Prof. J.-A. Stiennon-Heuson, pour son travail dévoué, constructif et structuré qu'elle a exercé, pendant trois ans, comme respectivement seconde vice-présidente, première vice-présidente et *last but not least*, première femme Présidente de notre Compagnie.

Son enthousiasme, son engagement conscient et profond, son intérêt polyvalent à spectre large, ses compétences étendues ont été extrêmement utiles pour l'activité du Bureau et pour les travaux de notre Académie. Sa justesse d'analyse des dossiers délicats, guidée aussi bien par la connaissance du dossier que par la sensibilité et la psychologie féminine, nous a été plus d'une fois précieuse. Qu'elle en soit remerciée ».

*
* *

Il remercie également le Prof. J.-B. Otte et s'exprime ainsi : « Le Prof. J.-B. Otte a rempli pendant deux ans la fonction de second, puis de premier Assesseur du Secrétaire perpétuel. Son expérience large des différents sujets médicaux traités tous azimuts, son expérience de clinicien, d'enseignant et de chercheur, et ses contacts larges avec le monde médical, nous ont été extrêmement utiles pour mener à bonne fin plusieurs dossiers complexes et importants. Entre autres, il nous a proposé une série de brillants conférenciers dont les exposés ont largement enrichi nos connaissances et ont contribué au rayonnement de l'Académie. Il laisse un héritage difficile à égaler pour son successeur ».

*
* *

Et enfin suivirent les remerciements destinés à M^{me} le Prof. Fr. Meunier à qui le Secrétaire perpétuel adresse les paroles suivantes : « M^{me} le Prof. Fr. Meunier, désormais titulaire, a déployé pendant deux ans une activité que j'ose qualifier de débordante, nettement plus que celle d'un simple représentant des membres ordinaires avec voie consultative au sein du Bureau. Ses connaissances cliniques polyvalentes, ses contacts internationaux étendus de haut niveau, son expérience comme Directrice d'une grande organisation clinique, scientifique et internationale lui ont permis de prendre de nombreuses initiatives utiles au sein du Bureau et de faire avancer une série de dossiers délicats et importants.

En tant que second membre féminin du Bureau, elle a largement contribué avec la Présidente sortante, à équilibrer la palette des sensibilités en vue des décisions importantes du Bureau. Qu'elle en soit remerciée en espérant la revoir comme titulaire à un autre poste du Bureau ».

Le Secrétaire perpétuel remet à M^{me} le Prof. J.-A. Stiennon-Heuson et à M^{me} le Prof. Fr. Meunier, en guise de reconnaissance, deux bouquets de fleurs.

*
* *

Le Secrétaire perpétuel tient à remercier également les deux membres sortants de la Commission de Comptabilité, les Professeurs P.-J. Kestens, L. Jeanmart ainsi que J. Mélon, ancien Président de cette Commission.

Il félicite les trois nouveaux membres du Bureau, le Prof. W.J. Malaisse, second vice-président, le Prof. A. Ferrant, second Assesseur du Secrétaire perpétuel et le Prof. A. Albert, Suppléant du délégué des membres ordinaires.

Il félicite M^{me} le Prof. D. Balériaux qui vient d'être nommée Présidente de la Chambre francophone du Conseil supérieur des Médecins généralistes et spécialistes.

Il mentionne ensuite que les numéros 3-4 ; 5-6 et 7-8-9 du volume 163/Année 2009 qui ont été envoyés précédemment aux membres, sont soumis à l'approbation de l'assemblée ; aucune observation n'est formulée, et les procès-verbaux sont ainsi approuvés.

Il annonce la transformation du mandat d'ancien titulaire hors cadre en membre honoraire du Prof. A. Dresse, qui souhaite maintenir son droit de vote lors des réunions.

*
* *

M. le Secrétaire perpétuel mentionne ensuite la liste complète des jurys qui ont été chargés d'analyser les diverses candidatures aux prix venus à échéance le 11 janvier 2010.

Cette liste est approuvée par les membres présents.

*
* *

Le Président donne la parole à M. le Prof. J.-M. Foidart, Président de la Commission « Sages-femmes », chargée de donner un avis au sujet des compétences des « Sages-femmes » dans l'exercice de leur métier.

Après un échange de vues, le rapport est approuvé à l'unanimité des membres présents et sera publié *in extenso* avec un deuxième volet, consacré au problème des compétences des « Sages-femmes » en échographie.

*
* *

Séance publique du 27 février 2010

SEANCE PUBLIQUE DU 27 FEVRIER 2010

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

Sont présents :

MM. G. Primo, L.-C. Pouplard, T. Godfraind, P.-J. Kestens, J. van der Stricht, J. Christophe, M. Abramow, A. Burny, J.-J. Vanderhaeghen, P. Lefèbvre, A. Dresse, membres honoraires ;

MM. J.-B. Otte, M. Wéry, R. Lauwerys, M. Hanocq, Th. de Barsy, J. Fissette, M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, MM. G. Rorive, J. Boniver, J.-C. Schœvaerdt, J.-M. Bœynaems, L. Delattre, J.-F. Beckers, Y. Pirson, P. Van Cangh, R. Kramp, J.-M. Foidart, M^{me} D. Balériaux, MM. J.D. Born, A. Ferrant, J.-C. Henquin, J.-L. Balligand, M^{me} Fr. Meunier, membres titulaires ;

MM. J. Content, J. Crommen, R. Vanwijck, S. Louryan, E. Sokal, J.-C. Pector, Y. Carlier, M^{me} J. Fontaine, MM. P. Lekeux, A. Albert, P. Gustin, B. Lengelé, G. Casimir, M^{me} A. Noël, MM. R. Reding, J.-C. Renauld, membres ordinaires.

MM. R. Görtz, E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, A. André, L. Jeanmart, Ch. van Ypersele, membres honoraires ; J. Brotchi, W.J. Malaisse, L. Angenot, J. Nève, M^{me} F. Portaels, membres titulaires ; F. Houssiau, J. Klastersky, O. Devuyt, Ch. Delloye, M^{me} D. Bron, MM. D. Giet, Y. Englert, M. Hamoir, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

Lectures

I

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF LOW-DOSE ASPIRIN, TRADITIONAL NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND COXIBS*

par

C. PATRONO (Département de Pharmacologie - Rome) (**), et coll. (***)

Aspirin has been on the market for 110 years. Beginning with the marketing of indomethacin for the treatment of rheumatoid arthritis in 1963, at least twenty other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with aspirin-like actions have been developed over the past half century, culminating with the introduction of a new class of selective inhibitors of cyclooxygenase (COX)-2, the coxibs, about ten years ago (FitzGerald & Patrono, 2001). The NSAIDs probably represent the single most crowded category of pharmacologic agents sharing the same therapeutic activities and mechanism of action, perhaps reflecting the unmet therapeutic need in the area of pain and musculoskeletal disorders as well as the substantial interindividual variability in response to these agents.

While nuances in tolerability of different NSAIDs had been described in the pre-coxib era, based on clinical trials of a few hundred patients treated for up to a few months, important differences in safety were demonstrated in head-to-head randomized comparisons of individual coxibs and one or more traditional NSAIDs, based on clinical trials of tens of thousands of patients treated for up to a few years. Moreover, the potential for a novel indication in the chemoprevention of colorectal cancer led, for the first time, to the design of many long-term (3 to 5 years), placebo-controlled, randomized trials of celecoxib and rofecoxib in several thousand patients with sporadic colorectal adenoma.

As a result of these developments, the whole field of NSAIDs became illuminated during the past decade, as it had not during the pre-coxib era. While epidemiologic studies had previously associated regular use of NSAIDs with some aspects of vascular toxicity, such as increased blood pressure and enhanced risk of congestive heart failure (Patrono, Patrignani & García Rodríguez, 2001), a novel aspect of cardiotoxicity associated with

(*) This conference was largely based on a recent review article by the authors, published in *Molecular Interventions* (see reference list).

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

(***) Colin Baigent.

COX-2 inhibition emerged from the coxib trials, ie increased risk of atherothrombotic vascular events (Kearney *et al*, 2006). This was largely unexpected and paradoxical, given that the prototypic COX-2 inhibitor, aspirin, had been clearly shown to be cardioprotective over a wide range of doses, up to 1500 mg daily (Patrono *et al*, 2005).

Our studies have addressed the cardiovascular effects of low-dose aspirin, traditional NSAIDs and coxibs, trying to reconcile the pharmacology of COX-isozyme inhibition with its contrasting clinical read-outs.

ARACHIDONATE METABOLISM IN PLATELETS AND ENDOTHELIUM

It is generally accepted that stimulation of platelet aggregation by various agonists leads to the activation of membrane phospholipases, with the consequent release of arachidonic acid and its cyclooxygenation to form the prostaglandin (PG) endoperoxides, PGG₂ and PGH₂. PGH₂ is further metabolized by thromboxane (TX)-synthase (the most abundant

isomerase in human platelets) to form TXA₂ as the largely prevailing platelet prostanoid. The COX-isoform involved in this rapid chain of enzymatic reactions is COX-1 in mature human platelets, with COX-2 expression being transiently restricted to newly formed platelets (Rocca *et al*, 2002). Prostanoids are usually not required to produce a functional response, but rather to modulate its intensity and duration. Thus, human platelets will aggregate and form a hemostatic plug in response to thrombin even in the absence of TXA₂. However, TXA₂ will amplify the activation signal by virtue of its being synthesized and released in response to an agonist and in turn inducing platelet aggregation and further TXA₂ production through its interaction with the platelet TP receptor (Davi & Patrono, 2007). Thus, COX-1-dependent generation of TXA₂ initiates an amplification loop that propagates the initial activation signal to adjacent platelets by inducing further platelet activation and TXA₂ formation.

Prostacyclin (PGI₂) is the major product of COX-catalyzed metabolism of arachidonic acid in human macrovascular endothelium. PGI₂ is a potent inhibitor of platelet aggregation and a vasodilator. Its basal rate of entry into the systemic circulation is as low as that of TXA₂, ie approximately 0.1 ng/kg/min in healthy subjects, resulting in circulating levels (a few pg/ml) that are at least 10-fold lower than the minimal amount that inhibits platelet function. However, the *in vivo* biosynthesis of PGI₂, as reflected by PGI₂ metabolite (PGI-M) excretion, is enhanced in clinical syndromes of platelet activation, suggesting that it functions as a homeostatic response to accelerated platelet-vessel wall interactions (Davi & Patrono, 2007). The pathophysiological importance of PGI₂ has undergone ups and downs during the past 30 years. Moncada and Vane, in 1979, proposed that vascular homeostasis is determined by a balance between the platelet production of TXA₂ and the endothelial production of PGI₂ and that the occurrence of thrombotic disorders might be influenced by factors that alter this balance. Lack of specific inhibitors of PGI₂ synthesis or action in the pre-knock-out era led to a less enthusiastic view of its role in vascular homeostasis. The hypothesis put forward by Moncada and Vane had to wait another twenty years or so before being properly tested

by the introduction of coxibs and the very large, post-marketing coxib trials as well as by the use of mice genetically deficient in the PGI₂ receptor (IP). The latter approach led Garret FitzGerald's group to demonstrate, for the first time, that PGI₂ modulates platelet-vascular interactions *in vivo* and specifically limits the cardiovascular response to TXA₂. (See Table 1.)

COX Inhibitor	Platelet TXA ₂	Whole Body PGI ₂	Cardiovascular phenotype
Aspirin (50-100 mg)	Decreased by >97%	No significant changes	Cardioprotection
Aspirin (650-1300 mg)	Decreased by >97%	Decreased by 60-80%	Cardioprotection (Effects relative to lower doses are uncertain)
Naproxen (500 mg bid)	Decreased by ~95%	Decreased by 60-80%	None/ cardioprotection?
Other NSAIDs (high doses)	Decreased by 50-90%	Decreased by 60-80%	Increased risk of myocardial infarction
Coxibs (high doses)	No significant changes	Decreased by 60-80%	Increased risk of myocardial infarction

Table 1.
Clinical Cardiovascular Phenotypes of COX-Isozyme Inhibition

CLINICAL PHARMACOLOGY OF COX-ISOZYME INHIBITION

Low-dose aspirin provides a paradigm of COX-isozyme-selective and cell-specific inhibition *in vivo*, by virtue of its short half-life and its ability to inactivate COX irreversibly (Patrono *et al*, 2008). The relative COX-1 selectivity of low-dose aspirin arises from both pharmacokinetic determinants, such as the acetylation of platelet COX-1 that occurs in portal blood prior to first-pass metabolism, and pharmacodynamic determinants, such as the cumulative nature of platelet COX-1 inactivation upon repeated daily dosing (Patrono *et al*, 2008). There is no evidence that the pharmacodynamics of platelet inhibition by aspirin is any different in women than in men.

The cumulative nature of platelet COX-1 inactivation by repeated low doses of aspirin shifts the dose-response relationship by a factor equivalent to the daily platelet turn-over, resulting in saturation of the antiplatelet effect at doses as low as 30 mg daily (Patrono *et al*, 2008). The unique pharmacodynamics of the antiplatelet effect of aspirin explains the highly predictable, virtually complete inhibition of platelet TXA₂ biosynthesis in the vast majority of subjects who take the drug regularly, the persistence of this effect over the 24-hour dosing interval in the vast majority of subjects with an 8-10 day platelet life span, and the clinical efficacy of doses as low as 30 to 50 mg daily in high-risk patients.

Other NSAIDs lack these unique pharmacokinetic and pharmacodynamic features and do not usually achieve the same degree of persistent platelet COX-1 inhibition as is obtained with low-dose aspirin (Patrono *et al*, 2008).

The COX-isozyme selectivity of a particular inhibitor is critically dependent on its concentration. One can describe the selectivity profile of different COX-2 inhibitors by plotting the drug concentrations required to inhibit the activity of human platelet COX-1 vs those required to inhibit human monocyte COX-2 by 50% (IC_{50}) using widely accepted whole blood assays (FitzGerald & Patrono, 2001) (Fig. 1). This type of analysis establishes two important facts:

- 1) COX-2 selectivity is a continuous variable that does not justify a dichotomous definition of selective and non-selective inhibitors;
- 2) there is substantial overlap in COX-2 selectivity between some coxibs (eg, celecoxib) and some traditional NSAIDs (eg, nimesulide and diclofenac).

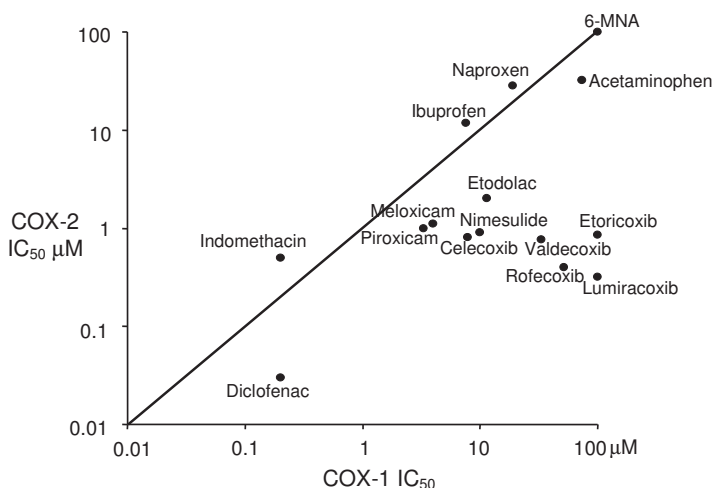


Fig. 1

Concentrations of various drugs required to inhibit the activity of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 by 50 percent (IC_{50}) in assays of whole blood. Each point is the mean of three or four values. Drugs plotted below the diagonal line indicating equivalence are more potent inhibitors of COX-2 than drugs plotted on or above the line. 6-MNA denotes 6-methoxy-2-naphthylacetic acid, the active metabolite of nabumetone.

Because there is substantial variability between patients in plasma concentrations of the COX-2 inhibitor after oral administration of a standard therapeutic dose as well as in the extent of inhibition of each COX-isoform corresponding to any given concentration of the inhibitor, one can pragmatically characterize three levels of COX-2 selectivity

in terms of the probability of sparing platelet (and presumably, gastrointestinal mucosa) COX-1 at therapeutic plasma levels: low (eg, acetaminophen), intermediate (eg, celecoxib, nimesulide and diclofenac) and high (eg, rofecoxib, etoricoxib and lumiracoxib). It should be recognized that a 2- to 4-fold increase in the daily dose of a COX-2 inhibitor with intermediate selectivity may cause COX-1-dependent complications (eg, upper gastrointestinal bleeding) at a rate indistinguishable from that of a standard therapeutic dose of a traditional NSAID.

CLINICAL CARDIOVASCULAR PHENOTYPES OF COX-ISOZYME INHIBITION

As summarized in Table 1, the cardiovascular phenotypes of COX-isozyme inhibition in humans range from cardioprotection to cardiotoxicity. When measuring clinically relevant cardiovascular outcomes of COX inhibition (eg, myocardial infarction, stroke or vascular death), one should consider the low incidence rate of these outcomes in the general population (eg, myocardial infarction: 1 to 4 per 1,000 patient-years) (Patrono, Patrignani, García Rodríguez, 2001). Moreover, only a small fraction of these events are likely to be COX-dependent. Thus, the signal-to-noise ratio of the measurements made in clinical studies is often less than ideal to allow accurate estimates of the effect size as well as unequivocal mechanistic interpretations.

Because of the above considerations, in reviewing the currently available evidence, we have relied primarily on the results of meta-analyses of randomized clinical trials that avoid placing undue emphasis on the results of individual studies.

A very large database of randomized clinical trials now offers the most compelling evidence that prevention of myocardial infarction and ischemic stroke by aspirin is largely due to permanent inactivation of platelet COX-1 (Patrono *et al*, 2005). These studies, which tested the efficacy and safety of the drug when given at daily doses ranging from as low as 30 mg to as high as 1500 mg, have established two important facts. First, the antithrombotic effect of aspirin is saturable at doses in the range of 75 to 100 mg, as expected from *ex vivo* studies of the dose-requirement for platelet COX-1 inactivation. Second, despite a half-life of approximately 20 min in the human circulation, the antithrombotic effect of aspirin is observed with dosing intervals of 24 to 48 hours, reflecting the permanent nature of platelet COX-1 inactivation and the duration of TXA₂ suppression following oral dosing in man. Other mechanisms of action that have been suggested to contribute to the antithrombotic effect of aspirin, such as an anti-inflammatory effect of the drug, are simply incompatible with these requirements (Patrono *et al*, 2008).

The efficacy and safety of aspirin as an antithrombotic agent have been evaluated in several populations, ranging from apparently healthy persons at low risk of vascular complications (so called “primary prevention”) to high-risk patients presenting with or surviving an acute myocardial infarction or an acute ischemic stroke (so called “secondary prevention”). Studies have ranged from a few weeks to 10 years in duration (Patrono *et al*, 2005).

In the 6 primary prevention trials among 95,000 low-risk individuals, with mean follow-up 6.9 years, aspirin allocation yielded a 12% relative risk reduction in serious vascular events (myocardial infarction, stroke or vascular death) from an annual rate of 0.57% to 0.50% (Baigent *et al*, 2009). This cardioprotective effect was mainly due to a 20% reduction in non-fatal myocardial infarction. The net effect on stroke was not significant, reflecting a small reduction in presumed ischemic stroke and counterbalancing effects on hemorrhagic stroke. There was no significant reduction in vascular mortality. Aspirin allocation increased gastrointestinal (or other extra-cranial) bleeds by about half, from 0.07% to 0.1% per annum (pa) (Baigent *et al*, 2009).

In 16 long-term, secondary prevention trials in 17,000 high-risk patients with prior myocardial infarction, or prior stroke or transient cerebral ischemia, with mean follow-up 2.5 years, aspirin allocation yielded 20% fewer serious vascular events, with similar proportional reductions in coronary events (20% relative risk reduction) and probably ischemic stroke (22% relative risk reduction), but a non-significant increase in hemorrhagic stroke (Baigent *et al*, 2009). Although the 20% proportional reduction in serious events was similar to that observed in primary prevention, the absolute benefit of aspirin was about 20 times larger in secondary prevention (15.5 vs 0.7 fewer vascular events per 1000 per year). In both primary and secondary prevention trials, the proportional reductions in serious vascular events appeared similar for men and women and for older and younger people. The risks of serious vascular events and of gastrointestinal bleeds were predicted by the same independent risk factors (age, gender, diabetes, current smoking, blood pressure and body mass index), so those with high risk of vascular complications also had a high risk of bleeding (Baigent *et al*, 2009).

The main considerations that led us to perform the first tabular data meta-analysis of coxib trials were the following:

- 1) none of the coxib trials had vascular events as the primary end-point;
- 2) the statistical uncertainty surrounding the point estimates of individual trials ranged between a modest (16%) and an unrealistic (8-fold) increase in cardiovascular risk; and
- 3) we lacked information on the cardiovascular effects of traditional NSAIDs, as the largest placebo-controlled trial of these agents included approximately 400 patients treated for 3 months (Kearney *et al*, 2006).

In placebo comparisons, allocation to a coxib (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, etoricoxib or lumiracoxib) was associated with a 42% relative increase in the incidence of serious vascular events, from 0.9% to 1.2% pa, with no statistically significant heterogeneity among the different coxibs. This was chiefly attributable to an approximately two-fold increased risk of myocardial infarction, from 0.3% to 0.6% pa, with little apparent difference in stroke or vascular death. Among trials of at least one year's duration (mean 2.7 years) the rate ratio for serious vascular events was 1.45, i.e. similar to that from short-term and long-term trials combined of 1.42. The early emergence of a cardiotoxic phenotype associated with COX-2 inhibition

is consistent with the proposed mechanism of action, the results of the two-week valdecoxib/parecoxib trial after cardiac surgery, as well as with time-to-event analyses of celecoxib and rofecoxib trials (Patrono & Baigent, 2009).

Traditional NSAIDs were long considered to pose no cardiovascular hazard, except for their hemodynamic effects potentially enhancing the risk of congestive heart failure. In fact, they were often considered potentially cardioprotective because of their inhibitory effects on platelet COX-1. Many randomized trials of coxibs included one or two NSAID comparators, most often, ibuprofen, diclofenac or naproxen. In the meta-analysis of coxib trials of at least four weeks' scheduled treatment, the incidence of serious vascular events was similar overall between a coxib and any traditional NSAID (1.0% vs 0.9% pa) (Kearney *et al*, 2006). However, statistical heterogeneity was found between trials of coxibs vs naproxen (rate ratio, 1.57) and of coxibs vs non-naproxen NSAIDs (rate ratio, 0.88), in a pre-specified comparison based on the differential effects of high-dose naproxen (as used in these trials) on platelet COX-1 activity. We used statistical methods for indirect comparisons to calculate summary rate ratios for serious vascular events of individual NSAIDs compared with placebo. These calculations yielded a value close to 1.0 for naproxen and close to 1.5 for both ibuprofen and diclofenac (Kearney *et al*, 2006). The hypothesis that etoricoxib was not inferior to diclofenac in terms of cardiovascular safety was formally tested in the MEDAL programme, the largest randomized comparison of a coxib vs a traditional NSAID in approximately 35,000 arthritic patients with average treatment duration of 18 months, and the first randomized trial in the NSAID field with thrombotic cardiovascular events as the primary end-point. Analyses based on serious vascular events yielded hazard ratios close to 1.0 that were constant over time and compatible with the prespecified criterion for non-inferiority. We recently updated the meta-analysis of coxib trials to include the results of MEDAL and ADAPT, a randomized comparison of celecoxib, naproxen and placebo for the prevention of Alzheimer's disease in approximately 1,800 elderly patients (Patrono & Baigent, 2009). As shown in Fig. 2, the results strengthen the statistical heterogeneity between trials of a coxib vs naproxen (now yielding a rate ratio virtually identical to that of coxibs vs placebo) and of a coxib vs non-naproxen NSAIDs (now yielding a rate ratio slightly lower than 1.0). Thus, non-naproxen NSAIDs, particularly high-dose diclofenac and high dose ibuprofen, appear to mimic the cardiotoxic phenotype associated with coxibs. Given the size of the cardioprotective effect of low-dose aspirin in low-risk trials, as discussed above, the statistical uncertainty surrounding the point estimate of high-dose naproxen does not allow us to discriminate between a neutral and an aspirin-like cardioprotective phenotype.

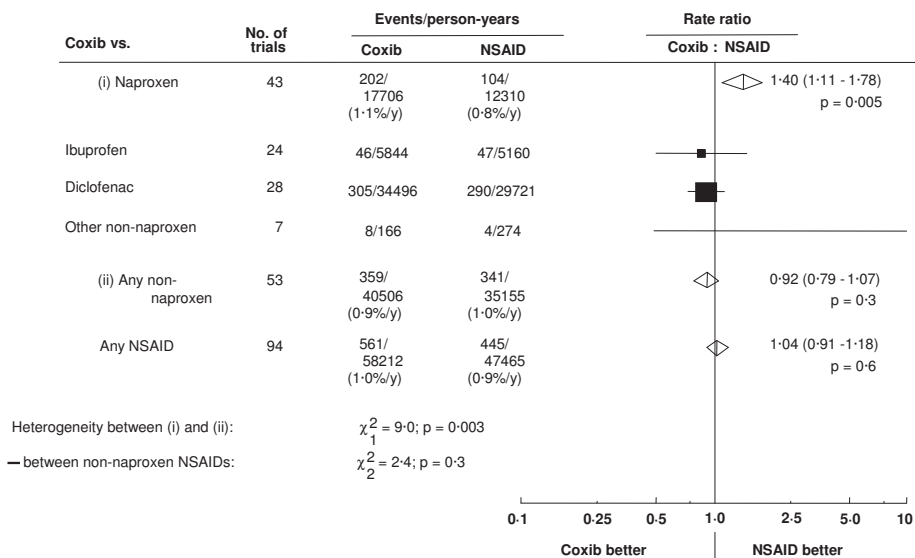


Fig. 2

Comparison of the effects of coxibs versus traditional NSAIDs on serious vascular events. Event numbers and person years of exposure, with corresponding mean annual event rates in parenthesis, are presented for patients allocated to a coxib or traditional NSAID. Event rate ratios for subtotals, with 95% confidence intervals, are indicated by a diamond; rate ratios for individual non-naproxen NSAIDs, with 99% confidence intervals, are indicated by a square and horizontal line.

Conclusions

The development of low-dose aspirin as an antiplatelet agent has been instrumental in characterizing the role of platelet COX-1 in atherothrombosis. Similarly, though quite unexpectedly, the development of coxibs as anti-inflammatory agents has been instrumental in elucidating the role of endothelial COX-2 in vascular occlusion. Because of differential requirements for the inhibition of TXA_2 vs PGI_2 biosynthesis *in vivo*, most traditional NSAIDs tend to mimic the effects of coxibs, rather than aspirin, on prostanoid-dependent cardiovascular homeostasis.

Additional evidence may come from an individual participant data meta-analysis of all the coxib trials, in which the balance of cardiovascular and gastrointestinal complications associated with different COX-2 inhibitors will be examined in relation to baseline characteristics, including concomitant use of low-dose aspirin and cardiovascular risk factors.

BIBLIOGRAPHIE

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. C. BAIGENT, BLACKWELL L., BURING J.E., COLLINS R.E., EMBERSON J.R., GODWIN J., HENNEKENS C.H., KEARNEY P.M., MEADE T.W., PATRONO C., PETO R., RONCAGLIONI M.C. & ZANCHETTI A., *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*, *Lancet*, 373, 1849-1860 (2009).
2. DAVI G. & PATRONO C., *Platelet activation and atherothrombosis*, *N. Engl. J. Med.*, 357, 2482-2494 (2007).
3. FITZGERALD G.A. & PATRONO C., *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2*, *N. Engl. J. Med.*, 345, 433-442 (2001).
4. KEARNEY P.M., BAIGENT C., GODWIN J., HALLS H., EMBERSON J.R. & PATRONO C., *Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials*, *BMJ*, 332, 1302-1308 (2006).
5. PATRONO C. & BAIGENT C., *Low-Dose Aspirin, Coxibs, and other NSAIDs: A Clinical Mosaic Emerges*, *Mol. Interv.*, 9, 31-39 (2009).
6. PATRONO C., BAIGENT C., HIRSH J. & ROTH G., *Antiplatelet Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*, Chest, 133, 199S-233S (2008).
7. PATRONO C., GARCÍA RODRÍGUEZ L.A., LANDOLFI R. & BAIGENT C., *Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis*, *N. Engl. J. Med.*, 353, 2373-2383n (2005).
8. PATRONO C., PATRIGNANI P. & GARCIA RODRIGUEZ L.A., *Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs*, *J. Clin. Invest.*, 108, 7-13 (2001).
9. ROCCA B., SECCHIERO P., CIABATTONI G., RANELLETTI F.O., CATANI L., GUIDOTTI L., MELLONI E., MAGGIANO N., ZAULI G. & PATRONO C., *Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 7634-7639 (2002).

(Department of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy and ²Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, University of Oxford, Oxford, UK).

*
* *

Discussion

M. Th. Godfraind. – Dear Carlo, congratulations for such a nice lecture. I am wondering about the scientific basis leading to withdrawal of some Coxib for therapeutic use. Was this caused by cox-independent action?

M. C. Patrono. – Although it was originally thought that rofecoxib might have some unique cardiotoxic properties, unrelated to COX-2 inhibition, the pattern of enhanced thrombotic risk associated with similar long-term studies of celecoxib as well as with short-term studies of valdecoxib clearly demonstrated that this was a mechanism-based class effect.

M. J. Christophe. – On the long term is the use of NSAIDS more efficient than the long term use of ZOCOR (and similar) inhibitor(s) of hydroxy methyl glutaryl CoA reductase (i.e. cholesterol biosynthesis)?

M. C. Patrono. – There are no head-to-head comparisons to answer this interesting question

M. J.-L. Balligand. – Would you comment on the potential reasons why the benefit of aspirin in primary prevention is mostly driven by reduction in coronary events with little effect on cerebrovascular events?

M. C. Patrono. – One potential explanation is related to a somewhat higher ratio of hemorrhagic to ischemic stroke in low-risk subjects vs patients with a prior cerebrovascular ischemic episode. Thus, it seems likely that the potential benefit of low-dose aspirin in reducing the risk of a first ischemic stroke was masked by an increase in hemorrhagic stroke in the primary prevention trials.

M. A. Dresse. – Merci Monsieur Patrono pour cet exposé très clair et complet.

Je voudrais vous poser deux questions :

1. Voudriez-vous nous donner des considérations complémentaires sur la dose optimale d'aspirine dans la prévention cardio-vasculaire ?
2. Pourriez-vous préciser l'effet de l'aspirine dans la prévention de l'adénomatose colorectale ?

M. C. Patrono. – 1. There is now substantial agreement among European and North-American organizations in recommending a daily dose of aspirin in the range of 75 to 100 mg for long-term treatment. 2. A number of observational studies have demonstrated a consistent association between prolonged exposure to aspirin and reduced risk of colorectal cancer. Moreover, there are at least two placebo-controlled, randomized trials demonstrating the efficacy of aspirin (81 to 325 mg daily) in reducing the risk of recurrence of a sporadic colorectal adenoma.

*

* *

II

STÉNOSE AORTIQUE : ÉVOLUTION ET FACTEURS PRÉDICTIFS

par

P. LANCELLOTTI (C.H.U. - Liège) (*)

La sténose aortique (SA) est la plus fréquente des valvulopathies en Europe. Elle est le plus souvent d'origine dégénérative ou liée à une bicuspidie calcifiée, et plus rarement d'origine rhumatismale. Son mécanisme est la présence d'un obstacle à l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte. Cela entraîne, en amont, une augmentation de la pression au niveau du ventricule gauche qui va s'hypertrophier par compensation (période asymptomatique de durée variable), et en aval, une inadaptation du débit cardiaque à l'effort, responsable des manifestations cliniques classiques survenant à l'effort : dyspnée, douleur thoracique correspondant à un angor et syncope (période symptomatique avec pronostic rapidement défavorable, survie inférieure à 2-3 ans). La forme sévère (surface aortique $< 1 \text{ cm}^2$ ou $< 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ de surface corporelle) touche 3-5% des patients âgés de plus de 75 ans, la moitié d'entre eux étant asymptomatique. Le diagnostic est actuellement facilité par la réalisation d'une échocardiographie. Cet examen est généralement réalisé suite à la découverte fortuite, à l'auscultation cardiaque, d'un souffle systolique rude et râpeux au foyer aortique. L'échocardiographie a permis de remplacer, pour la mise au point de la SA, le cathétérisme cardiaque dans la majorité des cas. Sur le plan physiopathologique, la SA partage plusieurs facteurs de risque commun (hypertension, hypercholestérolémie, âge, diabète, syndrome métabolique, hérédité) à l'athérosclérose.

Prise en charge

Forme symptomatique

L'histoire naturelle de la forme symptomatique est connue de longue date. La chirurgie, dans cette situation, lorsqu'elle est possible, est formellement indiquée. Elle améliore les symptômes et la survie. A titre palliatif (comorbidités, tremplin à une chirurgie secondaire, nécessité d'une chirurgie extracardiaque urgente), la valvuloplastie percutanée peut être considérée chez certains patients. Le remplacement valvulaire aortique percutané fait l'objet de nombreux travaux et plusieurs initiatives donnent des résultats encourageants.

Dans la SA sévère avec bas débit (gradient $< 35 \text{ mmHg}$) et dysfonction ventriculaire gauche, l'échocardiographie de stress à la dobutamine permet une stratification du risque opératoire ; elle ne permet par contre pas de prédire le statut fonctionnel et

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

l'évolution de la fraction d'éjection après chirurgie. Le risque opératoire se situe entre 5 et 10 % en présence d'une réserve contractile et se majore, à environ 30 %, en son absence.

Forme asymptomatique

Les patients porteurs d'une SA asymptomatique nécessitent un suivi régulier, d'une part pour évaluer la progression de la maladie et, d'autre part, pour rechercher les symptômes de la SA. Ces patients doivent être éduqués par leur médecin afin qu'ils signalent immédiatement l'apparition du moindre symptôme. Les facteurs de risque de progression rapide de la SA sont la présence de calcifications valvulaires importantes, l'hypercholestérolémie, l'âge supérieur à 50 ans, et la présence d'une cardiopathie ischémique. Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence d'un test d'effort anormal, un taux élevé de peptides natriurétiques de type B (BNP), une dysfonction longitudinale au Doppler tissulaire, une dilatation de l'oreillette gauche, une impédance valvulo-artérielle supérieure à 5, et l'augmentation de la vitesse maximale aortique de plus de 0,3 m/s/an. En pratique, la stratification du risque se base essentiellement sur les résultats du test d'effort, la vitesse de progression de la maladie et les facteurs de comorbidités (âge supérieur à 75 ans, facteurs de risque coronarien, insuffisance rénale).

L'intérêt du test d'effort réside surtout dans la détection des patients ayant une forte probabilité de devenir symptomatique à court terme et dans l'identification des patients faussement asymptomatiques, par exemple par auto-limitation inconsciente ou délibérée de leurs activités physiques quotidiennes. Chez ces patients, la chirurgie de remplacement valvulaire est indiquée lorsque le test d'effort est anormal en terme de symptômes, est raisonnable en cas de chute de la pression artérielle systolique au cours de l'examen et peut être considérée lorsqu'il existe une arythmie ventriculaire complexe à l'effort.

Ces recommandations s'appliquent surtout aux patients âgés de moins de 70 ans, la valeur prédictive du test étant meilleure dans cette tranche d'âge. Notre groupe a récemment rapporté, chez ces patients, la valeur pronostique incrémentielle de l'échocardiographie d'effort par rapport aux données échographiques de repos et aux résultats de l'électrocardiogramme d'effort.

Lorsqu'une stratification du risque immédiat par épreuve d'effort est indisponible, la décision d'intervenir se base en outre sur la vitesse d'évolution de la maladie. La combinaison calcification aortique modérée à sévère et augmentation de la vitesse maximale aortique de plus de 0,3 m/s par an représente une indication raisonnable de remplacement valvulaire en l'absence de comorbidités.

Par contre, il est clairement décrit que la chirurgie est déconseillée (III) (risque de mort subite < 1% / an) pour les sténoses aortiques sévères asymptomatiques sans dysfonction ventriculaire gauche avec épreuve d'effort normale et absence de signe de gravité mineur (trouble du rythme ventriculaire, surface aortique < 0,6 cm² ou épaisseur pariétale ventriculaire gauche > 15 mm).

Notons que chez ces patients, il n'y pas de place pour le traitement médical. Les statines ne permettent pas de ralentir la vitesse de progression de la maladie en cas de SA sévère. Elles pourraient néanmoins être efficaces dans les formes moins avancées.

RÉSUMÉ

La sténose aortique est la plus fréquente des valvulopathies en Europe. Bien que les prothèses valvulaires aortiques percutanées actuellement en cours d'évaluation aient des perspectives d'avenir prometteuses, le remplacement valvulaire aortique chirurgical (RVA) est aujourd'hui le seul traitement curatif efficace validé. Les indications sont essentiellement basées sur l'évaluation de la symptomatologie fonctionnelle et du risque opératoire. Une estimation de ce dernier par l'Euroscore, qui dépend essentiellement de l'âge et des comorbidités associées, est recommandée. Le RVA permet chez les patients symptomatiques, au prix d'une mortalité opératoire relativement faible, une amélioration spectaculaire, tant fonctionnelle que pronostique. Les indications de RVA ont été précisées dans les récentes recommandations de la société européenne de cardiologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMATO M.C., MOFFA P.J., WERNER K.E., RAMIRES J.A., *Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing*, Heart, 86,381-6 (2001).
2. DAS P., RIMINGTON H., CHAMBERS J., *Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis*, Eur. Heart J., 26,1309-13 (2005).
3. LANCELLOTTI P., LEBOIS F., SIMON M., TOMBEUX C., CHAUVEL C., PIÉRARD L.A., *Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis*, Circulation, 112, 1377-82 (2005).
4. MARECHAUX S., ENNEZAT P.V., LEJEMTEL TH., POLGE AS., DE GROOTE P., ASSEMAN P., NEVIERE R., LE TOURNEAU T., DEKLUNDER G., *Left ventricular response to exercise in aortic stenosis: an exercise echocardiographic study*, Echocardiography, 24, 955-9 (2007).
5. VAN PELT N.C., STEWART R.A., LEGGET M.E., WHALLEY G.A., WONG S.P., ZENG I., OLDFIELD M., KERR A.J., *Longitudinal left ventricular contractile dysfunction after exercise in aortic stenosis*, Heart, 93, 732-8 (2007).
6. PIÉRARD L.A., LANCELLOTTI P., *Stress testing in valve disease*, Heart, 93,766-72, (2007).
7. ENNEZAT P.V., MARECHAUX S., IUNG B., CHAUVEL C., LEJEMTEL T.H., PIBAROT P., *Exercise testing and exercise stress echocardiography in asymptomatic aortic valve stenosis*, Heart, 2008 Sep 23. [Epub ahead of print].
8. WEISENBERG D., SHAPIRA Y., VATURI M., MONAKIER D., IAKOBISHVILI Z., BATTLER A., SAGIE A., *Does exercise echocardiography have an added value over exercise testing alone in asymptomatic patients with severe aortic stenosis?*, J. Heart Valve Dis., 17, 376-80 (2008).
9. LANCELLOTTI P., KARSERA D., TUMMINELLO G., LEBOIS F., PIÉRARD L.A., *Determinants of an abnormal response to exercise in patients with asymptomatic valvular aortic stenosis*. Eur., J. Echocardiogr., 9,338-43 (2008).
10. DAL-BIANCO J.P., KHANDHERIA B.K., MOOKADAM F., GENTILE F., SENGUPTA P.P., *Management of asymptomatic severe aortic stenosis*, J. Am. Coll. Cardiol., 52,1279-92 (2008).
11. LEURENT G., DONAL E., DE PLACE C., CHABANNE C., GERVAIS R., FOUGEROU C., LE HELLOCO A., DAUBERT J.C., MABO P., LAURENT M., *Argument for a Doppler echocardiography during exercise in assessing asymptomatic patients with severe aortic stenosis*, Eur. J. Echocardiogr., 10, 69-73 (2009).

(Université de Liège, Clinique des Valvulopathies, CHU Sart Tilman, Liège).

*

* *

Ont pris part à la discussion : MM. les Professeurs L. Hue et J.-C. Schœvaerdt.

*
* *

Présentation d'ouvrages

La parole est ensuite donnée à M. le Prof. Cl. Gompel pour la présentation de son ouvrage intitulé : « Le destin extraordinaire d'Albert Claude ». Il s'exprime en ces termes : « Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en me permettant de présenter le livre consacré à la biographie d'Albert Claude. La récompense du Prix Nobel est suffisamment prestigieuse pour que ses lauréats fassent l'objet d'une biographie. Je vous rappelle que quatre de nos concitoyens ont reçu le Prix Nobel de médecine ou physiologie : Jules Bordet en 1919, Corneille Heymans en 1938, Albert Claude et Christian de Duve en 1974. Nous avons la grande chance qu'un de ces hommes soit parmi nous aujourd'hui. A part ses talents scientifiques, Claude, ce natif du Luxembourg belge révèle une vie aux péripéties exceptionnelles. Alors qu'il suit l'enseignement primaire dans la petite école de son village, Longlier, un événement tragique survient : sa mère décède, atteinte d'un cancer généralisé du sein. A l'époque, la médecine possédait peu de moyens pour lutter contre cette maladie. Cette disparition touche profondément le petit Claude et il me dira plus tard que cet événement tragique l'a incité à devenir médecin. Le père, veuf, boulanger et épicier à Longlier, doit s'occuper de quatre enfants et déménage à Athus où il ouvre une épicerie. Albert, le petit dernier, est placé comme garde malade à Longlier chez un vieil oncle hémiplegique où il est quelque peu oublié ! Il me racontera plus tard ; « Ce fut ma première carrière : j'ai appris à soigner un handicapé, à faire la cuisine et la lessive ». Nous sommes en 1914, la guerre survient et Claude participe à la lutte contre l'occupant en s'engageant dans l'Intelligence Service. Il gagne sa vie en travaillant comme dessinateur aux Aciéries d'Athus. Ces activités l'empêchent de suivre régulièrement l'enseignement secondaire. Aussi, à la fin de la guerre, lorsqu'il se présente à l'Université de Liège pour s'inscrire en première année de médecine, il se voit opposer un refus. Une solution pour pénétrer dans le monde universitaire : présenter l'examen d'entrée à l'Ecole des Mines. Il le fait et réussit la première année. Il apprend alors que les citoyens qui ont participé à la lutte contre l'occupant peuvent s'inscrire à l'université sans présenter le diplôme de l'enseignement secondaire. Du jour au lendemain, il s'inscrit en médecine et est proclamé médecin avec grande distinction en 1928. La pratique de la médecine ne l'intéresse pas, son ambition est la recherche. Grâce à une bourse du gouvernement, il séjourne un an à Berlin au centre du cancer où il met en doute la validité des recherches du directeur du centre. Suite logique, il se fait mettre à la porte ! Un événement important de la vie de Claude doit être relaté. Persuadé que ses recherches ne pourront être réalisées que dans un institut de grande valeur, il écrit en 1929 au Dr. Simon Flexner, directeur de l'Institut Rockefeller de New York, une longue lettre dans laquelle il décrit et propose son plan de recherche. Impressionné par la qualité du projet, Flexner l'invite à passer un an à l'Institut Rockefeller ... Il y restera vingt ans ! La suite de la

vie de Claude reste passionnante : invité par l'Université libre de Bruxelles, il rentre en Belgique en 1949 et est nommé directeur scientifique de l'Institut Bordet dont il modernise profondément les structures. En 1974, le Prix Nobel vient récompenser son œuvre scientifique. Il termine sa vie comme Professeur à l'Université Catholique de Louvain où, avec sa rigueur habituelle, il organise un nouveau laboratoire de recherches biologiques. L'âge est là ... Il s'éteint paisiblement en 1983 et est enterré dans son village natal de Longlier. C'est avec une certaine émotion que je dépose sur votre bureau ce petit livre qui relate la vie hors du commun de ce grand savant ».

*
* *

M. le Prof. J. Frühling, Secrétaire perpétuel, présente l'ouvrage du Prof. Ch. de Duve : «Génétique du péché originel ». En voici le texte : « Grâce à la coïncidence des éditions, mon Collègue Claude Gompel et moi-même avons pu vous présenter le même jour deux ouvrages se rapportant à titre divers aux deux prix Nobel belges d'il y a trente-cinq ans, aux Professeurs Albert Claude (biographie par C. Gompel) et Christian de Duve, auteur d'un ouvrage philosophique récent, la « Génétique du péché originel ». La contribution de ces deux figures exceptionnelles des sciences biomédicales est essentielle, et leurs découvertes font désormais partie de notre connaissance collective fondamentale des sciences de la vie, au même titre que celles d'un Leeuwenhœk, d'un Virchow, d'un Ehrlich, de Best et Banting, ou de Crick et Watson, pour ne citer que ceux-ci. Il s'agit de deux personnes de haut de gamme scientifique de même envergure, mais fondamentalement différentes.

Le dernier ouvrage du Professeur de Duve « Génétique du péché originel » est la réflexion d'un homme responsable, détenteur d'une connaissance parfaite des constituants et du fonctionnement de la vie humaine, mais qui veut en même temps communiquer ses connaissances, nécessaires à l'humanité, comme il le dit, pour affronter l'avenir.

Ce livre ne constitue pas un essai isolé. Il est la suite logique des quatre ouvrages précédents du même auteur : « Construire une cellule », « Poussière de vie », « A l'Ecoute du vivant » et « Singularités ». Les quatre œuvres alignées ensemble avec le dernier livre constituent une seule entité cohérente qu'on peut désigner, selon les critères des sciences littéraires, comme un « roman initiatique » ou l' *Entwicklungsroman* de la littérature allemande, dont la référence classique est le magistral « Wilhelm Meisters Wanderjahre » de Goethe.

Le dernier livre paru est un message en deux cent vingt-six pages adressé à toute l'humanité et se subdivise en quatre parties principales, à savoir : L'histoire de la vie ; Les mécanismes de l'évolution ; L'aventure humaine et Les défis du futur. Les deux premières parties reprennent l'histoire de la vie et les mécanismes de l'évolution, en mettant en particulier un accent critique et objectif sur la sélection naturelle. Dans la troisième partie, l'auteur analyse à haute résolution l'aventure humaine, décrivant les étapes de l'évolution de l'Homo sapiens et en identifiant en profondeur les clés

du succès de l'homme d'aujourd'hui, à savoir l'expansion du cerveau humain et l'adaptation génétique. Les deux derniers sous-chapitres de cette troisième partie, particulièrement lucides et critiques, nous offrent une image plutôt objective que dantesque du prix du succès de notre race, en mettant en exergue le responsable de ce succès, le péché originel qui n'est autre que, citons l'écrivain : « la faille inscrite dans les gènes humains par la sélection naturelle ». Grâce à l'auteur, le lecteur peut analyser lui-même l'homme biologique vivant avec ses antécédents, en jetant parallèlement un coup d'œil dans un rétroviseur et en temps réel dans un miroir infaillible et implacable du présent. Mais Christian de Duve ne s'arrête pas à ce stade et, dans la quatrième partie du livre, correspondant à peu près à un cinquième de l'ouvrage, il nous permet un regard dans une sorte de périscope pour que nous puissions identifier, au-delà du brouillard des problèmes du présent, les défis du futur. En bon médecin consciencieux, après avoir posé le diagnostic, l'auteur nous prescrit sept sortes de traitements adéquats potentiels afin que tout être responsable puisse choisir une méthodologie appropriée ou une combinaison de celles-ci pour sauver sa vie et celle de sa descendance, ainsi que celle de la collectivité.

Ce livre nous apostrophe tous, pour que nous réfléchissions à ses conseils avec toute la responsabilité personnelle qui nous incombe en particulier en tant qu'académiciens. Si nous devons emporter un conseil pour notre vie quotidienne après lecture de ce livre, c'est, à titre personnel, l'obligation morale de nous tous de consacrer nos meilleures forces à l'éducation positive des futures générations ».

*
* * *

Avis au sujet des soins de patients diabétiques prodigués par les représentants des professions non médicales

Rapport du Groupe de Travail créé par l'Académie Royale de Médecine de Belgique en vue de répondre à la demande d'avis formulée par M^{me} la Ministre L.Onkelinx sur « les possibilités légales pour les éducateurs en diabétologie qui ne sont pas infirmiers, d'enseigner l'auto-injection aux patients diabétiques ».

En date du 28 Novembre 2009, M^{me} la Ministre L. Onkelinx adressait à M^{me} la Présidente de l'A.R.M.B. la lettre suivante :

« A la suite d'une question formulée par M. De Ridder, directeur général à l'INAMI, il est apparu que la question de l'éducation au diabète pose problème.

Au cours des dernières années, outre les praticiens infirmiers, bon nombre de diététiciens, podologues et kinésithérapeutes ont également suivi la formation d'éducateur en diabétologie. Un élément essentiel de cette formation consiste bien évidemment à apprendre aux patients comment s'injecter de l'insuline. Bien qu'il soit

possible d'utiliser des mannequins, l'éducateur en diabétologie sera appelé, dans la pratique, à montrer au patient comment l'injection doit se faire.

La législation actuelle en rapport avec l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967, relatif à l'exercice des professions des soins de santé, ne permet pas aux éducateurs en diabétologie non-infirmiers de procéder à des injections sur le patient. Cette compétence, si on souhaite la confier aux kinésithérapeutes, devra figurer parmi les interventions qu'ils sont autorisés à accomplir. Cela est possible par voie de modification de l'article 21bis, §4 de l'AR n°78, ou par arrêté royal (...) qui précisera les interventions visées au §4. Cet AR (...) devra être pris après consultation du Conseil national de la kinésithérapie et des Académies royales de médecine...

Le Bureau de l'Académie a désigné un Groupe de Travail chargé de proposer une réponse à la demande d'avis de M^{me} la Ministre. Ce groupe fut constitué de MM. P. LEFEBVRE, Président, A. SCHEEN membre de l'A.R.M.B., M^{me} F. FERY (U.L.B.), M. M. MAES (U.C.L.) et M. B. VANDELEENE (U.C.L.), experts invités.

Le groupe s'est réuni à Bruxelles les 12 décembre 2009 (M. A. SCHEEN excusé) et 23 janvier 2010 (en présence de M. J. FRÜHLING, Secrétaire perpétuel, M^{me} F. FERY excusée).

Le groupe de Travail a appris avec surprise que la Compagnie-sœur, la K.A.G.B. avait été consultée par la Ministre en date du 27 août 2009 et avait rendu un avis dès décembre 2009. Cet avis est que « les éducateurs en diabétologie, en ce compris les non-infirmiers, sont capables d'enseigner aux patients les injections d'insuline, d'insulino-mimétiques et du glucagon. Ceci implique que, pour réaliser cet enseignement, les éducateurs en diabétologie seront amenés à réaliser parfois les dites injections »...

Le groupe de travail ne peut se rallier à cette opinion. Il regrette que l'A.R.M.B. ait été consultée plus de trois mois après la K.A.G.B. et que, de la sorte, la démarche usuelle d'une « Commission mixte » n'ait pu être mise en œuvre.

Par ailleurs, il observe qu'une consultation du portail Internet du Ministère Fédéral de la Santé publique, en date du 15 janvier 2010, révèle que l'immense majorité des « éducateurs en diabétologie » enregistrés dans la liste des dispensateurs des « trajets de soins » sont des infirmiers/infirmières (près de 400) et que seuls trois noms sont repris comme diététiciens ou podologues et aucun comme kinésithérapeute...

Le groupe de travail estime que *la formation d'éducateur en diabétologie ajoute une plus-value à la compétence de base des professionnels de la santé inscrits à cette formation mais ne peut, en aucun cas, la remplacer, même en partie.*

En ce qui concerne la pratique et l'enseignement des injections d'insuline, le groupe de travail estime que l'injection d'insuline ne se limite pas à un simple acte technique mais, au contraire, relève d'une démarche plus complexe qui comporte, entre autres, la gestion de l'autocontrôle glycémique, l'adaptation des doses, la reconnaissance et la prévention des hypo- et des hyperglycémies etc... Semblable démarche requiert

une formation de base aux soins de santé telle que celle acquise par les infirmiers et infirmières.

Le groupe de travail fait remarquer que c'est précisément dans cet esprit que fonctionnent les différents professionnels de la santé réunis dans les équipes multidisciplinaires des « conventions INAMI Diabète » où les compétences de chacun sont respectées et les informations échangées pour le plus grand bien du patient.

En conclusion, le groupe de travail estime, à l'unanimité, que la formation d'éducateur en diabétologie ajoute une plus-value à la compétence de base des professionnels de la santé ayant acquis avec succès la dite formation mais ne peut en aucun cas la remplacer, même partiellement. Il estime que l'enseignement de l'auto-injection aux patients diabétiques est indissociable de la procédure de l'injection elle-même et doit être réservé aux professionnels de la santé porteurs du diplôme en soins infirmiers, ceci afin de préserver la qualité et la sécurité des soins prodigués aux patients diabétiques.

Cet avis est approuvé à l'unanimité des membres présents.

*
* *

La parole est donnée ensuite à M. le Prof. J. Boniver, Président de la Commission « Médecine, Société et Ethique » pour présenter un document de travail au sujet de l'enseignement de l'ostéopathie, dont voici le texte :

« La Commission « Médecine Société et Ethique » de l'Académie royale de Médecine de Belgique s'est réunie le 5 novembre 2009, sous la présidence de J. Boniver, à la demande du Bureau, suite à l'annonce de l'organisation par l'U.L.B. d'un master complémentaire en ostéopathie à partir de l'année académique 2009-2010. La Commission a souhaité à cette occasion faire le point sur l'évolution du dossier des « pratiques non conventionnelles » suite à la loi « dite Colla » du 23 avril 1999.

A ce jour ont été publiés des arrêtés royaux et arrêtés ministériels relatifs à la reconnaissance d'organisations professionnelles de praticiens d'une pratique non conventionnelle. Aucune autre étape de la mise en application de la dite loi Colla n'a été publiée.

En ce qui concerne le master complémentaire en ostéopathie organisé par l'U.L.B., il est précisé qu'actuellement y ont accès les titulaires d'un diplôme de Master en sciences de la motricité (finalité ostéopathie) ; il s'agit donc d'étudiants qui ont obtenu 300 crédits ECTS dans une formation en cinq ans organisée par l'Institut des sciences de la motricité, en collaboration avec la Faculté de Médecine ; le cursus des sciences de la motricité est celui qui forme, comme orientation professionnelle classique, les professeurs d'éducation physique ; la formation dont il est question ici, en cinq ans, introduit dès le BAC 1 une option « ostéopathie », qui devient de plus en plus importante qualitativement et quantitativement tout au long du cursus; en MAS 2, l'orientation est spécifiquement une finalité «ostéopathie». L'analyse du cursus fait apparaître un

enseignement structuré qui comprend les notions adéquates sur les différents systèmes de l'homme normal, et en particulier de l'appareil locomoteur. Le programme du master complémentaire renforce cette formation. Selon les promoteurs du programme, les perspectives de pratique clinique concernent la pathologie médicale et chirurgicale de l'appareil locomoteur.

L'examen de ce cursus indique que la formation proposée est satisfaisante si l'on envisage la sécurité des patients et pour autant que la pratique se limite à la pathologie de l'appareil locomoteur et que le diagnostic reste réservé aux médecins. Les diplômés du master en sciences de la motricité (orientation ostéopathie) et du master complémentaire en ostéopathie n'ont pas, dans l'état actuel de la législation, accès à la pratique de l'Art de guérir en application de l'AR n°78, ni à la nomenclature des soins de santé.

La commission prend acte d'une information selon laquelle des titulaires d'un master en kinésithérapie (qui ont obtenu 240 ECTS au cours de leur cursus) pourraient être admis à ce master complémentaire, moyennant une année préparatoire. Les titulaires d'un master de médecin pourraient également avoir cet accès sous la même condition. La Commission prend acte de ces constats.

Le Président remercie le Prof. J. Boniver pour cette brève communication.

Cet avis a été approuvé devant la Compagnie à l'unanimité.

*

* *

TABLE DES MATIÈRES

Séance publique du 30 janvier 2010

Lectures

Une activation de gènes en cascade dans la dystrophie musculaire facioscapulohumérale, par M^{me} A. Belayew (Université de Mons - Hainaut), invitée..... 87

Discussion..... 95

Classification moléculaire des lymphomes T ganglionnaires : implications pathologiques et diagnostiques, par M^{me} L. de Leval (Université de Lausanne - Suisse), invitée (résumé)..... 99

*

* *

Allocution du Professeur M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, Présidente sortante 101

Allocution du Professeur L. Hue, Président pour l'année 2010 105

Communications du Bureau..... 108

*

* *

Avis de l'Académie au sujet des compétences des « Sages-femmes », par le Prof. J.-M. Foidart, Président 110

*

* *

Séance publique du 27 février 2010

Lectures

Cardiovascular effects of low-dose, traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and coxibs, par C. Patrono (Département de Pharmacologie – Rome), invité, et coll 115

Discussion..... 124

Sténose aortique: évolution et facteurs prédictifs, par P. Lancelloti (C.H.U. - Liège), invité	125
---	-----

*
* *

Présentation de livres :

« Le destin extraordinaire d'Albert Claude », par le Prof. Cl. Gompel (U.L.B.), invité.....	128
--	-----

« Génétique du péché originel », ouvrage du Prof. Chr. de Duve, membre honoraire, présenté par le Prof. J. Frühling, Secrétaire perpétuel et membre titulaire	129
---	-----

Rapport : Commission « Avis au sujet des soins de patients diabétiques prodigués par les représentants des professions non médicales», par le Prof. P. Lefebvre, Président.....	130
---	-----

Communication d'un document au sujet de l'ostéopathie, par le Prof. J. Boniver, Président	132
--	-----

*
* *



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

*