

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

Séance solennelle du 17 janvier 2011

**Remise du prix « GlaxoSmithKline Biologicals »  
(période 2007-2009)**

\*  
\* \*

Séance publique du 29 janvier 2011

*F. Baron*

**Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques  
après un traitement non-myéloablateur (minigreffe)**

*J.-N. Missa*

**La médecine doit-elle encourager le dopage ?  
L'idéal de l'ingénieur en biomédecine  
et la question de l'amélioration de l'humain**

*L. Hue*

**Allocution de fin de mandat présidentiel**

*P.-P. Pastoret*

**Allocution présidentielle d'entrée en fonction**

\*  
\* \*

Séance publique du 26 février 2011

*M<sup>me</sup> D. Balériaux et S. Louryan*

**Eloge académique du Professeur L. Jeanmart,  
membre honoraire**

*M<sup>me</sup> S. Samson*

**A la recherche du cerveau musical**

*E. Constant*

**Musique, compositeurs et psychopathologie :  
regards du psychiatre**

\*  
\* \*

VOLUME 166/ANNÉE 2011

N<sup>os</sup> 1-2

PÉRIODIQUE MENSUEL

NE PARAISSANT PAS EN AOÛT

---

PALAIS DES ACADEMIES  
1000 BRUXELLES



## Séance solennelle du 17 janvier 2010



REMISE DES PRIX « GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS »

en séance solennelle et conjointe  
avec la « Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België »



SÉANCE SOLENNELLE ET CONJOINTE DE REMISE  
DES « PRIX GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS »  
POUR LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
(PÉRIODE 2007-2009)

---

La séance est présidée par M. le Baron J. Stéphenne, Président et General Manager de GlaxoSmithKline Biologicals, entouré des Présidents des deux Académies royales de Médecine de Belgique, les Professeurs P.-P. Pastoret et B. Himpens.

Elle est rehaussée par la présence de S.M. la Princesse Mathilde.



**ALLOCATION D'OUVERTURE PAR M. P. LIZIN,  
Directeur External and Public Affairs de GlaxoSmithKline Biologicals**

Madame,  
Monsieur le Premier Ministre,  
Madame la Ministre,  
Mesdames et Messieurs, en vos titres et qualités,

Bienvenue à la séance officielle de remise des deux Prix GSK Biologicals pour la recherche scientifique.

Vous conviendrez avec moi ce soir que pas une seule semaine ne se passe dans notre Pays, sans que des prix, awards ou autres récompenses ne viennent mettre à l'honneur une personnalité ou une organisation particulièrement remarquable et remarquée...

Nous n'échapperons pas à la règle ce soir, tout en précisant malgré tout que l'événement qui nous réunit ici revêt un caractère tout particulier pour deux raisons : nous allons reconnaître les travaux particulièrement brillants de deux éminents chercheurs issus de nos universités.

Second fait marquant : sont réunis dans cet auditoire ce soir des scientifiques issus du monde de l'entreprise et du monde académique qui poursuivent tous la même quête : dédier leur vie professionnelle à l'amélioration de la santé dans le monde.

Qu'ils en soient tous ici publiquement remerciés.

De oorsprong van de GSK Biologicals Prijzen voor wetenschappelijk onderzoek gaat terug tot 1959, met de oprichting van de RIT-prijzen. Ze illustreren het belang van het mecenaat voor de bevordering van het wetenschappelijke onderzoek op biomedisch gebied in België. Tegelijk treedt in deze prijzen de samenwerking tussen de Académie royale de Médecine de Belgique en de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België op de voorgrond, als het gaat om de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek en de stimulering van jonge onderzoekers die de strijd aanbinden met menselijke aandoeningen. De geschiedenis van deze prijzen getuigt van de toenemende aandacht voor het onderzoek in de afgelopen vijftig jaar, en van de ontwikkeling van een vooraanstaand biofarmaceutisch bedrijf.

Met deze prijzen wil GSK Biologicals het onderzoek en de wetenschappelijke kennis ondersteunen en bevorderen : samenwerkingen met onderzoekers uit de hele wereld, met inbegrip van België, zijn voor ons bedrijf altijd een prioriteit geweest aangezien ze de kwalitatieve wetenschap bevorderen.

Enkele cijfers die voor zich spreken : wij investeren elk jaar €1,3 miljard in Onderzoek & Ontwikkeling en in infrastructuur, waarvan de helft in België. Van die investeringen in Onderzoek & Ontwikkeling gaat 40 % naar externe partnerschappen, voornamelijk met

universiteiten. Vandaag zijn wij dan ook zeer verheugd om deze prijzen te overhandigen aan Belgische onderzoekers van uitzonderlijke kwaliteit.

Mais il est temps de parcourir le programme de la soirée.

*(Applaudissements)*

\*  
\* \*

**DISCOURS D'OUVERTURE PAR LE PROFESSEUR J. FRÜHLING,  
Secrétaire perpétuel de l'Académie royale de Médecine de Belgique**

Altesse Royale,  
Monsieur le Premier Ministre,  
Madame la Ministre,  
Mesdames,  
Messieurs,

Soyez les bienvenus à la séance de la remise des prix GSK Biologicals aux lauréats du concours pour la période 2007-2009.

Ik heet U welkom ter gelegenheid van verlenen van de GSK Biologicals prijs voor de periode van 2007 tot 2009.

Seien Sie willkommen anlässlich der Verleihung der GSK Biologicals Preise an die zwei Gewinner für die Periode 2007-2009.

\*  
\* \*

La crise institutionnelle actuelle, due à un nouveau virus hypothétique récemment identifié du « Syndrome APCS », c'est-à-dire de l' « Acquired Political Conscience-deficient Syndrome », met en danger l'existence de la Belgique, de la sécurité socio-économique des citoyens et ainsi, indirectement, des fondements d'un des meilleurs systèmes de santé publique existant encore au monde. À ce moment, on ne peut pas oublier la valeur ajoutée d'une Belgique unie qui constitue depuis cent quatre-vingts ans, par rapport à sa taille, à ses ressources et au nombre de ses habitants, une puissance économique, scientifique et culturelle que l'on ne sacrifiera pas pour l'utopie de deux petites régions autonomes inviables et, à coup sûr, inexistantes sur l'échiquier européen ; restant tout au plus concurrentielles à la Lettonie ou à Chypre au sein de l'Union européenne.



Pour souligner l'excellence de la contribution industrialo-scientifique belge actuelle, citons certains chiffres publiés récemment par un rapport de la Commission européenne, ou issus des données de pharma.be. Ainsi, en 2009, le secteur de l'industrie biopharmaceutique en général a renforcé ses investissements de recherche de 5,3 % sur l'échelle internationale ; de plus, la biotechnologie et le secteur pharmaceutique concentrent à peu près un cinquième des investissements R&D européens.

En Belgique, les industries pharmaceutique et biotechnologique génèrent ensemble environ trente deux mille emplois. Avec deux cents entreprises biologiques et pharmaceutiques, la Belgique constitue un véritable bastion de cette branche industrielle. D'après « Nature », la Belgique figure parmi les dix *pharma valleys* les plus innovantes au monde. Enfin, avec vingt-six mentions biopharmacologiques de brevets en 2009, la Belgique arrive à la huitième place du classement mondial de ce concours officieux.

Cette industrie biopharmaceutique constitue, avec le FNRS, les universités et quelques fondations privées, les piliers de l'existence d'une recherche fondamentale de pointe, extrêmement coûteuse.

Les prix GlaxoSmithKline Biologicals, fondés en 1959 et gérés par les deux Académies belges de Médecine, sont destinés à récompenser des travaux apportant une contribution importante aux domaines de la vaccinologie et de l'immunologie. Les travaux des deux lauréats, qui sont honorés ce 17 janvier 2011 et dont les mérites furent reconnus par le jury, s'intitulent respectivement : « Rôle des altérations immunitaires induites par le papillomavirus humain dans le développement du cancer utérin » par Monsieur Philippe Delvenne et « Clinical evaluation of safety and immunogenicity of pandemic H5N1 influenza vaccines » par Madame Isabel Leroux-Roels. Qu'ils soient ici félicités pour leur contribution, mettant ainsi en évidence la collaboration vivante et efficace entre le mécénat industriel et la recherche fondamentale, bientôt appliquée, témoignant ainsi, malgré vents et marées politiques, de la vivacité de la recherche scientifique belge.

Um in der dritten Landessprache abzuschliessen : die Schwäche vor der politischen Abgrund ist keine Lösung, die belgische Industrie und wissenschaftliche Forschung können nur mit Weisheit und Stärke dieser Herausforderung Antwort geben, wie wir dies im Rahmen dieser heutigen Veranstaltung erleben.

Permettez-moi de clôturer ici l'introduction de cette fête de la collaboration entre l'industrie biopharmaceutique et la recherche fondamentale académique avec un adage en latin, langue d'une actualité politique subite et omniprésente : *Pro scientia, per aspera ad astra.*

*(Applaudissements)*

\*  
\* \*

## DISCOURS DU PREMIER MINISTRE YVES LETERME

Mevrouw,  
Geachte Heren vaste Secretarissen,  
Dames en Heren,

In zijn werk « La recherche passionnément », verschenen in 2002, stelt Pierre Joliot-Curie : « het grootste gevaar voor de onderzoekers van nu is dat ze zouden besluiten dat er niets meer te ontdekken valt ».

Ik denk dat iedereen ervan overtuigd is dat zijn vrees ongegrond is.

Niemand in onze ontwikkelde samenleving gelooft dat wij de uiterste grens van de kennis hebben bereikt en dat we de volledige inventaris hebben opgemaakt van alle kennis en wetenschap.

La recherche scientifique est, selon moi, une quête perpétuelle, une quête de l'absolu et une façon pour l'être humain de pouvoir se dépasser et de permettre l'émergence d'un monde meilleur. La recherche scientifique est, selon la définition qu'en donne le « Manuel de Frascati », l'ensemble des travaux de création entrepris de façon systématique en vue d'accroître la somme des connaissances. En ce y compris la connaissance de l'homme, de la culture et de la société, ainsi que l'utilisation de cette somme de connaissances pour de nouvelles applications.

De Prijs GSK Biologicals bekroont het werk van twee Belgische onderzoekers, een Nederlandstalige en een Franstalige, voor hun grote bijdrage aan de fundamentele of klinische kennis op het gebied van vaccinologie en immuniteitsleer. Het is een manier om eer te betonen aan twee personen die al onze achting verdienen, maar volgens mij ook om eer te betuigen aan alle onderzoekers in België, die zich zowel in de laboratoria van privéondernemingen als in onze universiteiten en openbare onderzoekscentra ten volle inzetten om ons steeds nieuwe kennis te brengen en nieuwe toepassingen en technieken te ontwikkelen.

La « connaissance » a toujours constitué un avantage concurrentiel prépondérant, ce qui est de plus en plus vrai dans notre économie mondialisée.

Ce n'est pas un hasard si ces dernières années les dépenses consacrées à la recherche ont augmenté en Belgique et notamment dans le secteur pharmaceutique. Ainsi la part du secteur pharmaceutique belge dans la recherche industrielle s'élevait en 2001 à 18 % ; en 2004, ce chiffre avait grimpé jusqu'à 22,6 %. Soit une augmentation de plus de 4,5 % alors que nos pays voisins n'enregistrent en moyenne qu'une hausse d'à peine plus d'un pour cent.

Dit heeft te maken met het feit dat het aandeel van geneesmiddelen in de Belgische export in twaalf jaar vervijfvoudigd is. 12,6 % van de totale geneesmiddelenexport

van de OESO-landen komt uit België, dat na Duitsland hiermee de tweede grootste uitvoerder van geneesmiddelen is. En de meest dynamische : ons aandeel in de uitvoer is sinds 1998 meer dan verdubbeld.

Aucun autre pays ne développe par habitant plus de médicaments que ne le fait la Belgique. Sur les cent médicaments qui occupent les premières places du classement mondial, cinq ont été développés en Belgique. Notre pays est, par habitant, leader en études cliniques (1200 protocoles d'études cliniques en 2006). À l'échelle mondiale, la Belgique est le septième plus grand investisseur en recherche et développement biopharmaceutiques : 33 sites de recherche et de production, 200 entreprises sciences de la vie et des acteurs de renom, tels GSK.

Le secteur pharmaceutique belge donne du travail à 29.000 personnes, dont 7.300 chez GSK. De Belgische regering heeft het onderzoek uitdrukkelijk gesteund, met name door te zorgen voor betere stimuli voor de inzet van de onderzoekers en door meer maatregelen te nemen om de kosten van onderzoek te drukken. Zo bedraagt de vrijstelling van bedrijfsvoorheffing voor onderzoekers sinds 1 januari 2009, 75 % van het brutosalaris. Door deze maatregel kunnen de Belgische ondernemingen 280 miljoen euro per jaar besparen !

Mais mon gouvernement ne s'est pas contenté de renforcer et d'étendre des mesures fiscales existantes pour promouvoir la recherche belge. Nous avons aussi pris des décisions majeures concernant des secteurs tels que la recherche nucléaire. Ainsi, sur la proposition de Madame Laruelle, Ministre de la Politique Scientifique et de Monsieur Magnette, Ministre de l'Energie, nous avons décidé d'investir 384 millions d'euros au cours des douze prochaines années, afin de financer la construction du réacteur expérimental Myrrha au SCK°CEN. Myrrha aura surtout pour mission de tester et développer la transmutation des radionucléides à longue durée de vie, ceux qui sont les plus toxiques dans le combustible usé, en vue de réduire leur radiotoxicité à la fois en volume et en durée.

De Myrrha-testreactor, die de 45 jaar oude BR2-onderzoeksreactor moet vervangen, heeft niet alleen experimentele doeleinden : deze nucleaire spitstechnologie zal ook worden gebruikt om de productie te garanderen van medische radio-isotopen die nodig zijn voor medische beeldvorming en de behandeling van kanker.

Madame,  
Messieurs les Secrétaires perpétuels,

Permettez-moi au nom du Gouvernement de féliciter chaleureusement Madame Isabel Leroux-Roels et Monsieur Philippe Delvenne, les deux récipiendaires du GSK Biologicals pour la recherche scientifique.

*(Applaudissements)*

\*  
\* \*

**DISCOURS DE M. J. STÉPHENNE,**  
**Chairman et Président des Prix « GlaxoSmithKline Biologicals »**  
**(période 2007-2009)**

Mevrouw,  
Madame,  
Monsieur le Premier Ministre,  
Madame la Ministre,  
Monsieur le Secrétaire perpétuel,  
Monsieur le Secrétaire général,  
Mesdames et Messieurs,  
En vos titres et qualités, bonsoir.

Merci Monsieur le Premier Ministre pour votre présence ici ce soir malgré un agenda que l'on peut imaginer un peu bousculé pour l'instant, merci surtout pour votre exposé qui nous a démontré à quel point vous êtes concerné par la recherche et par l'innovation, piliers du développement économique de notre pays.

Mesdames et Messieurs, c'est au nom de GSK Biologicals et en mon nom propre que je tiens à vous souhaiter à tous la bienvenue. Nous sommes particulièrement fiers d'être accueillis ici ce soir dans ce lieu prestigieux et nous vous remercions vivement de votre présence et de l'intérêt que vous avez porté, que vous portez et que vous porterez demain aux progrès de la recherche scientifique en Belgique.

Nous sommes tous réunis ici ce soir pour célébrer au moins deux événements. Il y a bien entendu la contribution majeure à la science apportée par les travaux des deux éminents chercheurs belges qui recevront leur prix dans quelques instants et qui nous parleront tout à l'heure de leur passion.

Mais nous célébrons également une profonde conviction : celle de toute une entreprise. Cette conviction, qui anime le quotidien de mes collaborateurs et moi-même chaque jour, est de contribuer à améliorer la qualité de la vie et ce, aux quatre coins du monde, grâce à des découvertes innovantes.

Promouvoir la recherche n'est bien entendu pas l'apanage de l'industrie seule. Je suis en effet intimement convaincu qu'une science de qualité passe inévitablement par la création de partenariats avec le monde académique ou avec les institutions publiques de recherche. Je peux vous assurer que cette conviction qui anime nos chercheurs est profondément ancrée dans l'ADN de GSK Biologicals.

Il serait fastidieux de vous énumérer ce soir la liste exhaustive des collaborations que nous menons avec les universités et centres de recherche, citons toutefois quelques institutions clés :

- l'Université de Gand (RUG),
- l'U.L.B. et la V.U.B.,
- l'Université de Liège,
- la K.U.L.,
- l'U.C.L.,
- l'Université de Mons,

En complément à celles-ci, des partenariats importants ont jalonné la croissance de notre portefeuille de vaccins et en particulier, avec :

- Ludwig Institute of Cancer Research (LICR)
- Christian de Duve Institute of Cellular Pathology (ICP)
- Institute of Medical Immunology (IMI)
- Grappe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliquée (GIGA)
- Institut de Biologie et de Médecine Moléculaire (IBMM)
- Institut de Recherche Interdisciplinaire de Biologie Humaine et Moléculaire (IRIBHM), et bien d'autres encore.

Si la Belgique est un vivier important de chercheurs, nous avons aussi développé des partenariats en dehors de nos frontières, cette fois avec les meilleures universités européennes et américaines et en nombre croissant en Asie. Un autre exemple est une collaboration avec le centre public de recherche Fiocruz, au Brésil où GSK Biologicals développe depuis vingt-cinq ans des relations solides afin de renforcer la capacité de production de vaccins pour le marché local, mais aussi une coopération scientifique et technologique dans le domaine de la recherche et du développement. Nous avons aussi un partenariat avec la fondation Bill & Melinda Gates pour le développement d'un vaccin malaria en Afrique pour lequel nous espérons des résultats fin 2011.

Là aussi, des chercheurs francophones et néerlandophones expatriés y sont actifs depuis de nombreuses années. Nous pouvons donc être fiers de la qualité des scientifiques qui œuvrent tous les jours dans les milieux académiques ou dans l'industrie. Deux autres exemples de collaboration exemplaire entre l'industrie et les centres de recherche universitaires dans lesquels nous sommes impliqués et que je souhaiterais mentionner :

1. le VIB et son pendant francophone, le Welbio, qui ont pour mission de promouvoir le transfert de la recherche fondamentale vers la recherche appliquée ;
2. et Biowin, le pôle de compétitivité wallon des sciences de la vie, qui regroupe pour la première fois, des grandes entreprises, des PME et des laboratoires universitaires autour de projets innovants.

La Belgique a une position remarquable au niveau des publications scientifiques en recherche biomédicale avec 2624 publications, et en 2007 la Belgique était le meilleur pays pour la recherche académique selon le journal « The Scientist ».

La Belgique se place aussi très bien pour le nombre de brevets et enfin, la Belgique est le pays où il y a le plus grand nombre d'essais cliniques par habitant, ce qui témoigne de la qualité de notre recherche académique.

Mesdames et Messieurs,

Vous tous le savez mieux que quiconque : c'est en associant les talents que l'on favorise les avancées de la connaissance, et ce tout particulièrement en matière de recherche scientifique afin de conduire à des innovations.

C'est aujourd'hui grâce à ce type de partenariat que notre société est devenue le leader mondial dans le domaine de la vaccinologie avec plus de trente vaccins sur le marché. Aujourd'hui, l'ambition de nos 12.000 collaborateurs est bien entendu de continuer à sauver des vies dans le monde entier, avec, par exemple, de futurs vaccins prophylactiques permettant de protéger contre la tuberculose ou la malaria mais aussi une nouvelle génération de vaccins thérapeutiques prometteurs contre le cancer pour lesquels nous menons actuellement des études cliniques de Phase III.

Je ne peux toutefois pas passer sous silence l'enjeu que représente la désaffection des jeunes pour les carrières scientifiques et j'incite tous les acteurs politiques, académiques ou économiques concernés par ce problème de coordonner leurs initiatives afin de faire revenir ces jeunes vers ce type de carrière. Il convient de dépasser le stade de la prise de conscience et de mettre en œuvre de toute urgence un plan d'action européen dans ce domaine.

C'est au nom de cette connaissance qui sauve des vies aux quatre coins de la planète que je souhaite dès à présent féliciter les médecins, pharmaciens, pharmacologues ou autres représentants de disciplines biomédicales qui ont déposé un dossier de candidature pour le Prix GSK Biologicals qui récompense une contribution majeure aux connaissances fondamentales ou cliniques dans le domaine de la vaccinologie ou de l'immunologie.

Merci également aux Professeurs De Backer, Burny, Coulie, Goldman, Pastoret, Willems, De Paepe, Ieven, Opdenakker, Stevens et Vandamme qui tous, en leur qualité de membres du jury, ont consacré une partie de leur précieux temps à évaluer les différents travaux.

Enfin, permettez-moi de mettre à l'honneur ce soir le Professeur János Fröhling et le Professeur Bernard Himpens pour le rôle majeur qu'ils ont joué depuis leur accession aux plus hautes responsabilités au sein de leurs académies royales de médecine respectives. Merci pour votre accueil et pour votre professionnalisme.

Je vais maintenant passer la parole aux membres du jury qui vont vous présenter les deux lauréats de ce soir.

Mais avant cela, je résumerai en guise de conclusion ce qui rassemble ce soir les scientifiques, mais pourquoi pas aussi les politiques, face à nos problèmes communautaires, en citant la seule femme à avoir obtenu deux Prix Nobel : Marie Curie, « Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre ».

Merci pour votre attention.

*(Applaudissements)*

\*  
\* \* \*

## **PRÉSENTATION DE M<sup>ME</sup> I. LEROUX-ROELS**

**Lauréate néerlandophone du Prix GlaxoSmithKline Biologicals 2007-2009**

par

le Pr. Dr G. IEVEN, membre du jury

Mevrouw,  
Mijnheer de Eerste Minister,  
Mevrouw de Minister,  
Mijnheer de Chairman,  
Geachte heren Voorzitters en Secretarissen van de beide Academiën voor Geneeskunde,  
Zeer geachte aanwezigen,

Op voorstel van de jury bestaande uit vijf leden verkozen door de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België en vijf leden verkozen door de Académie royale de Médecine de Belgique, onder voorzitterschap van collega Guy De Backer, kende de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België de Prijs GlaxoSmithKline Biologicals voor Vaccinologie en Immunologie, periode 2007-2009, voor een Nederlandstalig navorser toe aan Dr. Isabel Leroux-Roels.

Isabel Leroux-Roels werd geboren te Gent in 1978 en was een uitstekende studente tijdens haar klassieke humaniora opleiding in het Sint-Bavo-Instituut te Gent. Zij behaalde het diploma van arts in 2002 met de grootste onderscheiding, en het diploma Tropische Geneeskunde in 2003 met grote onderscheiding. Onmiddellijk na haar studies startte zij haar onderzoeksactiviteiten in het Centrum voor Vaccinologie aan de Universiteit van Gent waar ze betrokken was bij het opzetten en uitvoeren van een 30-tal klinische studies, vooral in verband met influenza vaccinatie maar daarnaast ook bij talrijke studies rond herpes, hepatitis, papillomavirus en pneumococcon vaccinaties.

Dr. Isabel Leroux-Roels diende voor deze Prijs een werk in over veiligheid en immunogeniciteit van het pandemische H5N1 influenza virus getiteld « Clinical evaluation of safety and immunogenicity of pandemic H5N1 influenza vaccines ».

Dit werk omvat een bundel van vijf publicaties en een review paper, vergezeld van een samenvattende nota over het onderzoek.

Het onderwerp van deze studie was op het ogenblik van indiening en ook nu nog steeds bijzonder actueel en relevant in het kader van de jaarlijkse griep epidemieën en meer in het bijzonder in het kader van de dreiging voor een eventuele influenza pandemie.

In principe kan immers ieder jaar een griepepidemie opduiken, hoewel de duur en graad van ernst ervan erg kan verschillen. Jaarlijks worden er zowat honderd miljoen mensen besmet in alleen nog maar Europa, Japan en de Verenigde Staten. Tot een op tien volwassenen en een op drie kinderen kunnen jaarlijks met griep te kampen krijgen. Wereldwijde epidemieën, de zgn. pandemieën, komen om de tien à veertig jaar voor en kunnen 25 tot 50 % van de bevolking aantasten met een belangrijke morbiditeit en mortaliteit tot gevolg. De drie meest ernstige griepuitbraken waarmee de wereld tot op heden werd geconfronteerd resulteerden in miljoenen overlijdens.

Hoewel sedert enkele jaren antivirale producten beschikbaar zijn voor behandeling van influenza, is de belangrijkste preventieve maatregel de vaccinatie.

In de periode van het onderzoek van Mevrouw Leroux-Roels haalde het H5N1 virus of vogelgriepvirus, bijna dagelijks het nieuws als kandidaat-virus voor een nieuwe pandemie. Aangetoond was dat mensen na contact met zieke vogels kunnen besmet worden. Overdracht van mens tot mens was nauwelijks beschreven. Wanneer echter het virus zodanig zou wijzigen dat het gemakkelijk van de ene persoon op de andere wordt overgedragen, zou dit een nieuwe pandemie kunnen veroorzaken. Onderzoek naar H5N1 vaccinatie op dat ogenblik was dus bijzonder relevant.

Vooraf de rol van verschillende adjuvantia of zogenaamde « hulpstoffen » die aan een vaccin kunnen worden toegevoegd om het effect van vaccinatie te verbeteren, maakten het onderwerp uit van het werk van dr. Leroux-Roels.

Toepassing van een adjuvans kan er ondermeer voor zorgen dat er veel minder viraal antigeen nodig is om een effectief vaccin te maken. Toevoeging van deze hulpstof maakt het op die manier mogelijk in korte tijd meer vaccins te produceren en meer mensen te beschermen tegen de griep. Een adjuvans heeft echter niet alleen een versterkend effect op de immunologische respons, maar kan als onderdeel van het vaccin ook bijwerkingen geven. Zowel efficaciteits – als veiligheidsaspecten – moeten dus worden bestudeerd.



In een aantal klinische H5N1vaccinatiestudies, opgezet en uitgevoerd door Isabel Leroux-Roels, werd gebruik gemaakt van verschillende vaccin formuleringen waardoor een optimalisatie van het adjuvans en van de concentratie viraal antigeen mogelijk werden.

Dit werk heeft daarom een belangrijke bijdrage geleverd naar een beter begrip en een betere kennis over de manier waarop een werkzaam vaccin in voldoende hoeveelheden op een zeer korte termijn kan worden geproduceerd. Bovendien zijn de resultaten voor H5N1 vaccins kunnen vertaald worden naar de H1N1 vaccins op het ogenblik dat dit virus, oorzaak van de Mexicaanse griep, een pandemie dreigde te veroorzaken in 2009.

Tesamen met andere studies op dit terrein, hebben de resultaten van de studies van Mevrouw Leroux-Roels in belangrijke mate bijgedragen tot een succesvolle productie van de H1N1 vaccins. Door de H5N1 stam te vervangen door de H1N1 stam konden deze vaccins snel worden geproduceerd en werd bewezen dat de doelstelling om op een korte tijdspanne een efficiënt vaccin in voldoende hoeveelheid te produceren inderdaad kan gehaald worden. Dit werk beantwoordt inhoudelijk dus volledig aan de doelstellingen voor deze prijs.

Deze bevindingen hebben dan ook geresulteerd in een aantal belangrijke publicaties in toonaangevende tijdschriften met zeer hoge impactfactoren, zoals o.m. in de Lancet. Mevrouw Leroux-Roels is eerste auteur voor de meerderheid van deze publicaties.

Daarnaast heeft ze de resultaten van haar onderzoekswerk kunnen voorstellen tijdens vele zowel nationale als internationale congressen.

In maart 2007 behaalde ze dan ook de Young Investigator Award tijdens het Internationale Congres voor Respiratoire virale infecties in Hong Kong.

De jury vond het ingediende werk van groot belang zowel voor éénieder die voor influenza werd of zal worden gevaccineerd als voor de volksgezondheid. Op basis van deze overwegingen, werd Dr. Isabel Leroux-Roels voorgedragen als laureaat voor de GlaxoSmithKline Biologicals prijs voor Vaccinologie en Immunologie 2007-2009 en hebben de leden van de Academiën deze keuze bevestigd in september 2010.

*(Applaudissements)*

\*  
\* \* \*

## RÉSUMÉ DES TRAVAUX DE M<sup>ME</sup> I. LEROUX-ROELS

Lauréate du prix GlaxoSmithKline Biologicals  
(régime néerlandophone 2007-2009)

### CLINICAL EVALUATION OF THE SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF H5N1 PANDEMIC INFLUENZA VACCINES

#### 1. Background

Influenza viruses are responsible for annual seasonal epidemics and occasional pandemics. Seasonal epidemics cause an estimated three to five million severe infections and 250,000 to 500,000 influenza-related deaths per year [1], a global disease burden that is probably largely underestimated. Annual epidemics predominantly affect elderly, young children and chronically ill patients. Influenza pandemics on the other hand only occur sporadically, but can cause high morbidity, excess mortality and social and economic disruption [2]. New pandemic viruses, against which humans have little or no pre-existing immunity can theoretically infect every human being and, if highly pathogenic, can have far more devastating consequences.

The novel influenza A/H1N1 2009 virus was responsible for the first influenza pandemic of the 21<sup>st</sup> Century, which has been rather mild in the morbidity and mortality it caused [3]. In the 20<sup>th</sup> Century humanity was struck by three major influenza pandemics : the Spanish Flu in 1918, the Asian Flu in 1957 and the Hong Kong Flu in 1968. The 1918 pandemic was the most devastating, causing an estimated 40-100 million deaths, of whom many healthy young adults [4]. The 1957 and 1968 pandemics were much milder and caused an estimated 1-4 million deaths, predominantly in the traditional risk groups such as the elderly [5].

Since 2003 there has been a continuous threat coming from the H5N1 virus, a highly pathogenic avian influenza (HPAI) virus [6]. Even though this virus has caused only 508 confirmed infections in humans living in 15 different countries, it has an alarmingly high case fatality rate of almost 60 % [7]. During the past year most of the world's attention was focused on the novel H1N1 virus, nevertheless we should remain vigilant and not forget about H5N1 and other highly pathogenic influenza viruses which continue to circulate among birds and other animal species. Past and recent experiences clearly demonstrate the unpredictable nature of influenza viruses and, encouraged by WHO, have urged countries to set up pandemic preparedness plans which include societal (e.g. case isolation, school and workplace closure, travel restrictions), non-pharmaceutical (e.g. hygienic measures, use of mouth masks) and pharmaceutical interventions (vaccines and antiviral drugs) [8].

Vaccination is considered to be the most powerful tool to mitigate the effects of an influenza pandemic [9-13]. To be prepared for a pandemic the world needs sufficient

vaccines, in time and against the right influenza virus strain. During the past few years pandemic vaccine development had to surmount enormous challenges, such as :

- 1) The challenge of inducing a strong immune response with a minimum amount of antigen to address capacity shortfall. With the global population being at risk for infection with H5N1 or other highly pathogenic influenza viruses, there is an unprecedented need for sufficient influenza vaccine doses. The licensed manufacturing technique in embryonated chicken eggs is time-consuming and difficult to upscale. Besides the fact that human beings are immunologically naïve, H5 has been shown to be a poor immunogen, necessitating two doses to reach a sufficient level of protection, which puts an additional strain on production capacity [14, 15]. As a result the development of antigen-sparing methods and alternative production technologies became a priority.
- 2) To protect the global population in the event of a pandemic influenza outbreak, it is of paramount importance that vaccines are *available “in time”* and in sufficient quantities. To facilitate the approval of pandemic vaccines, the European Medicines Agency (EMA) developed a novel approach that allows authorization of a prototype or ‘mock-up’ vaccine in advance of a potential pandemic [16, 17]. Even with this fast-track procedure in place, the lead-time between the vaccine seed virus to become available and the first vaccine doses to be ready for use is for to six months. By that time the first pandemic wave could be over, and a pandemic vaccine could eventually become a post-pandemic vaccine [13].
- 3) Influenza pandemics typically come in several waves, with sometimes even increasing lethality [18]. As influenza viruses constantly evolve through a process called ‘antigenic drift’, a pandemic vaccine should not only induce a strong and durable immune response against the vaccine strain, but preferably also induce broadly cross-protective antibodies against drift variants that might arise during the course of the pandemic.

The initial clinical trials with conventional non-adjuvanted and alum-adjuvanted H5N1 vaccines gave disappointing results, since high antigen doses (up to 90 ug) were needed to induce only modest immune responses [14, 15]. These poor results have led vaccine manufacturers to add oil-in-water emulsions to inactivated H5N1 vaccines in the hope that adjuvantation could improve the immune response and allow for rapid, strong, broad and durable immune responses with the lowest possible antigen dose.

## 2. Study design and objectives

First, we conducted a randomized, controlled, phase 1 dose-response trial (monocenter) in 400 healthy adults aged 18 to 60 years [19]. Eight groups of 50 volunteers were given two doses of an inactivated split-virion A/Vietnam/1194/2004 (clade 1) vaccine at four antigen dose levels (3.8 ug, 7.5 ug, 15 ug and 30 ug of haemagglutinin (HA)) either

with or without AS03<sub>A</sub>, a tocopherol-based, oil-in-water emulsion adjuvant. The study was set up to assess the safety and immunogenicity of the adjuvanted H5N1 candidate vaccine and to evaluate whether it can induce heterologous immunity against a drifted clade 2 H5N1 strain (A/Indonesia/5/2005). Subsequently, we analysed a selected set of sera from vaccine recipients who received the lowest antigen dose (3.8 ug HA) for the presence of cross-reactive antibodies against several substantially drifted clade 2 H5N1 strains (A/Indonesia/5/2005 (subclade 2.1), A/turkey/Turkey/1/2005 (subclade 2.2) and A/Anhui/1/2005 (subclade 2.3)) [20].

Fourteen months after the primary study we undertook an open, non-randomized extension study to assess the role of the AS03<sub>A</sub> adjuvant in priming by evaluating the immune response following administration of an adjuvanted clade 2 A/Indonesia/5/2005 booster vaccine to subjects primed earlier with different H5 dose levels of adjuvanted or non-adjuvanted clade 1 A/Vietnam/1194/2004 vaccine [21]. A single booster dose of vaccine was given to the volunteers primed previously with adjuvanted A/Vietnam H5N1 vaccine, whereas two booster doses were administered to subjects primed previously with non-adjuvanted A/Vietnam H5N1 vaccine, as well as to a control group of unprimed individuals.

In another randomized multicenter phase 1 dose-finding trial (multicenter) in healthy adults (18-40 years) we evaluated the safety and immunogenicity of various antigen doses (1.9 ug, 3.8 ug, 7.5 ug, 15 ug) of the AF03 (another proprietary oil-in-water emulsion) adjuvanted H5N1 candidate vaccine, with a 7.5 ug non-adjuvanted formulation as a comparator [22].

Cell-mediated immune responses may contribute to protection against influenza, yet remain poorly documented in vaccine trials, which have been executed mainly in healthy young adults. We therefore conducted a randomized, multicentre, phase 2 study to evaluate both the humoral and cellular immunogenicity of an alum-adjuvanted 30 ug split-virion H5N1 vaccine (derived from the A/Vietnam/1194/04 strain), in comparison with the non-adjuvanted 7.5 ug formulation in 300 adults (18-59 years) and 300 elderly (aged 60 years and above) [23]. Although it is generally known that the antigen-sparing capacities of aluminium salts are limited, these are the most widely used adjuvants and their effect on cell-mediated immunity in combination with an H5N1 split vaccine deserved further investigation.

### 3. Results

In the monocentre phase 1 study [19], both the adjuvanted and non-adjuvanted vaccine formulations had a good safety profile. The adjuvanted formulations induced more injection-site and general symptoms, but these were mostly mild to moderate in intensity and transient in nature. The adjuvanted formulations were significantly more immunogenic than the non-adjuvanted ones at all antigen doses. When formulated with AS03<sub>A</sub>, two injections of the lowest HA antigen dose tested (3.8 µg) were able to induce

a robust immune response measured as haemagglutination inhibition (HI) titers against the vaccine strain, thereby exceeding all EMEA and United States' Food and Drug Administration (FDA) licensure criteria. None of the FDA criteria and only two of three EMEA criteria were met with the non-adjuvanted vaccine and only at the highest dose of 30 µg HA. Neutralizing antibodies against heterologous strains were also measured to estimate the cross-protective potential of the candidate vaccine [19, 20]. Following the first dose of adjuvanted 3.8 µg vaccine, a neutralizing antibody response against subclades 2.2 and 2.3 was evidenced in 35-45 % of subjects. After the second dose high four-fold seroconversion neutralizing responses (75-85 %) were recorded against all three clade 2 strains while no response was measured against any of the three strains in the non-adjuvanted 3.8 µg group. At 6 months following vaccination 40-70 % of the subjects vaccinated with adjuvanted 3.8 µg H5 retained neutralizing antibodies against the recombinant clade 2 strains which provides evidence that this cross-clade immunity is long-lived [20]. Based on these results the adjuvanted 3.8 µg dose was selected for further development of the vaccine.

In the extension study [21], individuals previously primed with adjuvanted A/Vietnam H5N1 vaccine developed a rapid immune response (licensure criteria met in 7-14 days) after a single booster dose of AS03<sub>A</sub>-adjuvanted A/Indonesia vaccine, comparable to that observed in the unprimed control group following two doses of adjuvanted vaccine. In contrast, individuals primed with non-adjuvanted formulations exhibited minimal immune responses which were, even after two doses, unexpectedly lower than that observed in unprimed subjects.

In the multicentre phase I trial [22], the AF03-adjuvanted H5N1 candidate vaccine was safe, immunogenic and induced cross-reactive antibodies. Although higher antigen levels were more immunogenic, two doses of the adjuvanted 1.9 µg vaccine satisfied all EMEA acceptance criteria and elicited seroprotective HI titers in 72 of vaccinees, as compared to only 34 % with the non-adjuvanted 7.5 µg vaccine. This adjuvanted 1.9 µg candidate vaccine is the lowest effective dose tested in adults to date, but the antigen dose-dependent immune response suggests that this formulation approaches the limits of antigen-sparing that can be achieved with this type of vaccine.

In the phase two multicentre trial [23], the safety and immunogenicity profile of both vaccine candidates (30 µg HA with alum, non-adjuvanted 7.5 µg) confirmed the observations from previous reports [15, 24]. An important finding of this study however, was the significant proportion (16 %) of elderly participants with pre-existing cross-reactive HI antibodies and their strong antibody response to a single dose of vaccine. Overall, the H5N1 influenza vaccine was no less immunogenic in elderly adults than in younger adults, and due to a higher proportion of non-naïve elderly, immunogenicity was even higher in this latter group. Vaccination increased both Th1 and Th2 T-cell responses with a predominant Th1 profile. No correlation was found between H5-specific cellular immune responses and HI antibody titers, either before or after vaccination.

#### 4. Conclusions

These results demonstrate that the addition of oil-in-water adjuvants to conventional split-virion vaccines conveys increased immunogenicity, better persistence of antibody response, dose-sparing capacity and cross-reactivity, while maintaining a favorable safety profile.

The use of the 3.8 µg adjuvanted vaccine increases the number of potential pandemic influenza vaccine recipients 24-fold when compared to the 90 µg dose of non-adjuvanted vaccine which has been approved by the US FDA [14, 25]. In addition to dramatic antigen-sparing, the addition of an oil-in-water adjuvant induces a broad-spectrum cross-clade antibody response that persists until at least six months after vaccination [20]. It has been estimated that a pandemic vaccine that provides even partial cross-protection (about 30 %) could have substantial impact on attack rates [26, 27]. Thus in a critical situation where there is not sufficient time or supply of vaccine to administer a second dose, even one dose of vaccine may help to reduce the transmission of the pandemic virus.

The rapid response upon boosting with a single dose of adjuvanted heterologous H5N1 vaccine [21] indicates that primary vaccination with AS03<sub>A</sub>-adjuvanted vaccine induces an immunological memory which is maintained for at least forty months. The unexpected observation of the inhibitory effect of priming with non-adjuvanted vaccine on the immune response after subsequent booster vaccination with adjuvanted vaccine requires additional and in-depth studies.

On the basis of preliminary investigations, different mechanisms of action could account for the immunostimulatory properties of the adjuvants used in these studies. In addition to their vehicle properties, oil-in-water based emulsions have been shown to induce local inflammation and attraction of immune competent cells at the injection site [28, 29]. Furthermore, the plant-derived liposoluble vitamin E (DL- $\alpha$ -tocopherol) included in the AS03<sub>A</sub> adjuvant increases immune functions such as vaccine-induced production of antibodies mediated through an increased production of cytokines, leading to greater proliferation of T cells [30, 31] and through a reduced production of prostaglandin PGE2 (a T cell suppressive factor) [32, 33].

The fact that individuals with pre-existing antibodies respond strongly to a single dose of vaccine, even without adjuvant, [23] suggests that the level of immunity of a population vaccinated against H5N1 may be higher than previously thought and challenges the working hypothesis that the immune response of the human population to a pandemic vaccine will be a fully naïve immune response.

Vaccination causes increased secretion of both Th1 and Th2 cytokines, with a predominant Th1 profile [23]. The importance of cell-mediated protection is highlighted by the observation that cellular responses can protect animals against lethal H5N1 challenge, even in absence of neutralizing antibodies [34].

Finally, these and other studies have also been very important in the context of the current influenza A/H1N1 2009 pandemic and have allowed for the rapid production and availability of large quantities of safe and immunogenic H1N1 pandemic vaccines for high-risk patients and other strategic target groups [35]. The pandemic threat posed by H5N1 and other highly pathogenic avian influenza viruses since 2003 has boosted influenza research in general, and influenza vaccine research in particular, stimulating many innovative developments among which that of novel adjuvants is of utmost importance.

## BIBLIOGRAPHY

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Seasonal Influenza*, Factsheet No 211. April 2009. [cited 25 November 2010; Available from : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>].
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Avian influenza : assessing the pandemic threat*, [cited 25 November 2010; Available from : <http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf>].
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Global Alert and Response (GAR). Pandemic (H1N1) 2009*, [cited 25 November 2010; Available from : <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/>].
4. JOHNSON N.P., MUELLER J., *Updating the accounts : global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic*, Bull. Hist. Med. Spring ;76(1):105-15, 2002.
5. KILBOURNE E.D., *Influenza pandemics of the 20th century*, Emerg. Infect. Dis. Jan ;12(1):9-14, 2006.
6. PEIRIS J.S., YU W.C., LEUNG C.W., CHEUNG C.Y., NG W.F., NICHOLLS J.M., *et al.*, *Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease*, Lancet. Feb. 21;363(9409):617-9, 2004.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/H5N1 reported to WHO*, [cited 25 November 2010; Available from : [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2010\\_11\\_19/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_11_19/en/index.html)].
8. World Health Organization, *Epidemic and pandemic alert and response (EPR): national influenza pandemic plans* [cited 26 November 2010; Available from : <http://www.who.int/csr/disease/influenza/nationalpandemic/en/index.html>].
9. LONGINI I.M., JR., NIZAM A., XU S., UNGCHUSAK K., HANSHAOWORAKUL W., CUMMINGS D.A., *et al.*, *Containing pandemic influenza at the source*, Science. Aug. 12;309(5737):1083-7, 2005.
10. FERGUSON N.M., CUMMINGS D.A., CAUCHEMEZ S., FRASER C., RILEY S., MEEYAI A., *et al.*, *Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia*, Nature. Sep. 8;437(7056):209-14, 2005.
11. WEBSTER R.G., GOVORKOVA E.A., *H5N1 influenza--continuing evolution and spread*, N. Engl. J. Med. Nov. 23;355(21):2174-7, 2006.
12. SUBBARAO K., JOSEPH T., *Scientific barriers to developing vaccines against avian influenza viruses*, Nat. Rev. Immunol. Apr.;7(4):267-78, 2007.
13. OSTERHAUS A.D., *Pre- or post-pandemic influenza vaccine ?* Vaccine, Jun. 28;25(27):4983-4, 2007.
14. TREANOR J.J., CAMPBELL J.D., ZANGWILL K.M., ROWE T, WOLFF M., *Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine*, N. Engl. J. Med. Mar. 30;354(13):1343-51, 2006.
15. BRESSON J.L., PERRONNE C., LAUNAY O., GERDIL C., SAVILLE M., WOOD J., *et al.*, *Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine : phase I randomised trial*, Lancet. May 20;367(9523):1657-64, 2006.
16. EUROPEAN COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS, *Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application (CPMP/VEG/4717/03)*, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2004.
17. EUROPEAN COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS, *Guideline on submission of marketing authorisation applications for pandemic influenza vaccines through the centralised procedure (CPMP/VEG/4986/03)*, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2004.



18. TAUBENBERGER J.K., MORENS D.M., *1918 Influenza : the mother of all pandemics*, Emerg. Infect. Dis. Jan.;12(1):15-22, 2006.
19. LEROUX-ROELS I., BORKOWSKI A., VANWOLLEGHEM T., DRAME M., CLEMENT F., HONS E., *et al.*, *Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine : a randomised controlled trial*, Lancet. Aug. 18;370(9587):580-9, 2007.
20. LEROUX-ROELS I., BERNHARD R., GERARD P., DRAME M., HANON E., LEROUX-ROELS G., *Broad Clade 2 cross-reactive immunity induced by an adjuvanted clade 1 rH5N1 pandemic influenza vaccine*, PLoS ONE ; 3(2):e1665, 2008.
21. LEROUX-ROELS I., ROMAN F., FORGUS S., MAES C., DE BOEVER F., DRAME M., *et al.*, *Priming with AS03 A-adjuvanted H5N1 influenza vaccine improves the kinetics, magnitude and durability of the immune response after a heterologous booster vaccination : an open non-randomised extension of a double-blind randomised primary study*, Vaccine Jan. 8;28(3):849-57, 2010.
22. LEVIE K., LEROUX-ROELS I., HOPPENBROUWERS K., KERVYN A.D., VANDERMEULEN C., FORGUS S., *et al.*, *An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults*, J. Infect. Dis. Sep. 1;198(5):642-9, 2008.
23. LEROUX-ROELS I., VAN DER WIELEN M., KAFEJA F., VANDERMEULEN C., LAZARUS R., SNAPE M.D., *et al.*, *Humoral and cellular immune responses to split-virion H5N1 influenza vaccine in young and elderly adults*, Vaccine. Nov. 16;27(49):6918-25, 2009.
24. CHOTPITAYASUNONDH T., THISYAKORN U., PANCHAROEN C., PEPIN S., NOUGAREDE N., *Safety, humoral and cell mediated immune responses to two formulations of an inactivated, split-virion influenza A/H5N1 vaccine in children*, PLoS ONE ; 3(12):e4028, 2008.
25. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *First 'bird flu' vaccine for humans approved*, [cited 25 November 2010; Available from : <http://www.fda.gov/consumer/updates/birdflu043007.html>, 2007.
26. GERMANN T.C., KADAU K., LONGINI I.M., JR., MACKEN C.A., *Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Apr. 11;103(15):5935-40, 2006.
27. FERGUSON N.M., CUMMINGS D.A., FRASER C., CAJKA J.C., COOLEY P.C., BURKE D.S., *Strategies for mitigating an influenza pandemic*, Nature. Jul. 27;442(7101):448-52, 2006.
28. OTT G., BARCHFELD G.L., CHERNOFF D., RADHAKRISHNAN R., VAN HOOGEVEST P., VAN NEST G., *MF59, Design and evaluation of a safe and potent adjuvant for human vaccines*, Pharm. Biotechnol., 6:277-96, 1995.
29. ALLISON A.C., *Squalene and squalane emulsions as adjuvants*, Methods, Sep.;19(1):87-93, 1999.
30. ADOLFSSON O., HUBER B.T., MEYDANI S.N., *Vitamin E-enhanced IL-2 production in old mice : naïve but not memory T cells show increased cell division cycling and IL-2-producing capacity*, J. Immunol. Oct. 1;167(7):3809-17, 2001.
31. WU D., MEYDANI M., BEHARKA A.A., SERAFINI M., MARTIN K.R., MEYDANI S.N., *In vitro supplementation with different tocopherol homologues can affect the function of immune cells in old mice*, Free Radic. Biol. Med. Feb. 15;28(4):643-51, 2000.
32. WU D., MEYDANI S.N., *Mechanism of age-associated up-regulation in macrophage PGE2 synthesis*, Brain Behav. Immun. Nov.;18(6):487-94, 2004.
33. BEHARKA A.A., WU. D., SERAFINI M., MEYDANI S.N., *Mechanism of vitamin E inhibition of cyclooxygenase activity in macrophages from old mice : role of peroxynitrite*, Free Radic. Biol. Med. Mar. 15;32(6):503-11, 2002.
34. THOMAS P.G., KEATING R., HULSE-POST D.J., DOHERTY P.C., *Cell-mediated protection in influenza infection*, Emerg. Infect. Dis. Jan.;12(1):48-54, 2006.
35. JOHANSEN K., NICOLL A., CIANCIO B., KRAMARZ P., *Pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccines in the European Union*, Euro. Surveill. 14(41):pii=19361. [cited ; Available from : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19361>, 2009].

(Center for Vaccinology, Ghent University and Hospital).

\*  
\* \*



**PRÉSENTATION DE M. PH. DELVENNE****Lauréat francophone du Prix GlaxoSmithKline Biologicals 2007-2009**

par

M. P.-P. PASTORET,

Président de l'Académie royale de Médecine de Belgique et membre du jury

Votre Altesse royale,  
Monsieur le Baron Jean Stéphane,  
Messieurs les Secrétaires perpétuels,  
Chers Collègues,  
Mesdames, Messieurs,

Le prix GSK Biologicals pour la recherche scientifique, période 2007-2009, a été attribué, pour la section francophone, au Professeur Philippe Delvenne de la Faculté de Médecine de l'Université de Liège, pour un travail intitulé : « Rôle des altérations immunitaires induites par le papillomavirus humain dans le développement du cancer du col utérin ».

Le jury constitué par les Académies royales de Médecine de Belgique était composé des Professeurs G. De Backer (Président), A. De Paepe, M. Leven, G. Opdenakker, W. Stevens et A.M. Vandamme, membres néerlandophones, et A. Burny, P. Coulie, M. Goldman, P.-P. Pastoret et L. Willems, membres francophones.

Le travail couronné a été effectué dans le Département d'Anatomie et Cytologie pathologiques du Centre hospitalier universitaire de Liège, à l'époque dirigé par le Professeur Jacques Boniver.

De nationalité belge, le Professeur Philippe Delvenne est né en 1963 à Rocourt dans le pays de Liège. Diplômé de l'Université de Liège, il est Docteur en Médecine, Chirurgie et Accouchements, Docteur en Sciences cliniques, Médecin spécialiste en Anatomie et Cytologie pathologiques et agrégé de l'enseignement supérieur. Il a poursuivi sa carrière scientifique au sein du Fonds National de la Recherche Scientifique, d'abord comme aspirant, pour la terminer en tant que Directeur de Recherches en 2010. Il a été nommé Professeur à l'Université de Liège la même année.

Titulaire de nombreuses distinctions scientifiques, il est premier auteur ou co-auteur d'une liste impressionnante de publications scientifiques, dont beaucoup sur le sujet qui lui vaut l'attribution de ce prix.

Il a présenté devant l'Académie royale de Médecine de Belgique une communication sur les perspectives de vaccination contre les papillomavirus humains et sa conséquence pour le dépistage du cancer du col utérin.

Les lésions associées aux papillomavirus humains ont acquis une importance considérable en raison de leur fréquence et de leur association aux tumeurs de la sphère ano-génitale. La découverte du rôle de ces virus comme étant les agents étiologiques principaux du cancer du col utérin est due au Professeur Harald Zur Hausen de l'Université d'Heidelberg en Allemagne, et cette découverte lui a valu en 2008 l'attribution du prix Nobel de Physiologie et de Médecine, qu'il a partagé avec les Professeurs Françoise Barre-Sinoussi et Luc Montagnier de l'Institut Pasteur de Paris pour leur découverte du virus responsable du SIDA. Les infections par les papillomavirus sont en fait les infections sexuellement transmissibles les plus répandues. Ces virus, lorsqu'ils persistent dans les cellules du col de l'utérus, peuvent y induire la formation d'un cancer après une longue période de latence au cours de laquelle des lésions précancéreuses peuvent être décelées par l'analyse d'un frottis cervico-vaginal.

La pathologie cancéreuse cervicale est, par ordre de fréquence, la deuxième cause des mortalités par cancer chez la femme dans le monde. En Belgique on compte approximativement huit cents nouveaux cas de cancers invasifs par an et l'on assiste actuellement à une augmentation sensible de cette maladie chez les femmes jeunes dans les pays occidentaux ; de nombreuses études épidémiologiques ont démontré l'importance de diverses pratiques sexuelles (précocité des rapports, multiplicité des partenaires) dans cette situation. Les papillomavirus humains sont classés selon leurs génotypes et répartis en deux groupes selon leur capacité à provoquer la cancérisation ; parmi les virus dits « à haut risque », le type 16 est celui le plus souvent retrouvé dans les lésions de grade élevé au point que l'on estime actuellement qu'un vaccin dirigé contre le seul type 16 pourrait sauver la vie d'environ 225.000 femmes par an dans le monde.

Les contributions majeures du Professeur Delvenne portent principalement sur la pathogénie de l'infection par le papillomavirus de type 16 et plus particulièrement sur le rôle du système immunitaire dans cette pathogénie. L'implication de l'immunité cellulaire est bien démontrée dans le cas du cancer du col utérin ; ainsi la fréquence des lésions est élevée chez les patientes immunodéficientes, par exemple celles infectées concomitamment par le virus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Le travail réalisé par le Professeur Delvenne améliore nos connaissances sur le rôle de l'immunité locale durant le développement et la progression des lésions cervicales (pré)cancéreuses associées aux infections par les papillomavirus et notamment le rôle des cellules dendritiques comme les cellules de Langerhans, sous-population de cellules dendritiques impliquées dans les réactions immunitaires innées ou adaptatives.

Sachant que les kératinocytes du col utérin sont les cellules cibles de l'infection et de la cancérisation par les papillomavirus, l'équipe du Professeur Delvenne a démontré que des altérations viro-induites dans ces dernières pouvaient modifier les interactions entre les kératinocytes infectés et les cellules de Langerhans. La modification de ces interactions aboutit à une réduction des défenses immunitaires locales et contribue ainsi à la persistance du virus et ensuite à la cancérisation. Ces altérations des fonctions

immunitaires locales pourraient être la cible de manipulations immunothérapeutiques, car l'administration de certaines cytokines, chémokines ou défensines s'accompagne d'une augmentation significative de la capacité migratoire des cellules dendritiques, dont les cellules de Langerhans, dans des lésions (pré)cancéreuses cervicales formées *in vitro* ou greffées à des souris immunodéficientes. L'ensemble des résultats présentés, notamment grâce à l'utilisation de Virus Like Particles (VLP) en système d'expression baculovirus représentatives des papillomavirus humains, pourrait expliquer la capacité des vaccins actuellement disponibles à prévenir les infections par papillomavirus, alors que les réactions immunitaires naturelles en seraient incapables. Les travaux fondamentaux de cette équipe améliorent donc la compréhension des mécanismes d'action des vaccins et les raisons pour lesquelles la présentation naturelle des antigènes viraux chez une personne infectée n'entraîne pas une réaction immunitaire efficace et protectrice alors que les vaccins y parviennent.

Comme on peut le constater, les travaux du Professeur Delvenne et de son équipe, en plus des connaissances fondamentales qu'ils nous procurent, peuvent nous aider à mieux prévenir et à mieux contrôler ce véritable fléau que sont les infections humaines par les papillomavirus, comme j'ai eu l'occasion de le montrer. L'attribution du prix GSK Biologicals pour la recherche scientifique pour la période 2007-2009 au Professeur Delvenne est donc amplement méritée.

Je vous remercie pour votre attention.

*(Applaudissements)*

\*  
\* \*

## **RÉSUMÉ DES TRAVAUX DE M. PH. DELVENNE**

**Lauréat du prix GlaxoSmithKline Biologicals  
(régime francophone – 2007-2009)**

### **RÔLE DES ALTÉRATIONS IMMUNITAIRES INDUITES PAR LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN DANS LE DÉVELOPPEMENT DU CANCER DU COL UTÉRIN**

La pathologie cancéreuse du col utérin représente la deuxième cause de mort par cancer chez la femme dans le monde. Environ 500.000 cas de cancers cervicaux invasifs sont recensés chaque année, ce qui représente 15 % des tumeurs malignes diagnostiquées chez les femmes. De nombreux travaux ont démontré l'importance de divers facteurs sexuels dans le développement des cancers cervicaux (précocité des rapports sexuels, promiscuité sexuelle avec des partenaires multiples...), mais lorsque ces facteurs de risque sont corrigés en fonction de la présence ou non de certains types d'HPV, il ressort que ces virus sexuellement transmissibles constituent le facteur de risque principal.

Des études épidémiologiques robustes ont établi qu'une quinzaine de HPV sont associés au cancer du col. Les HPV 16 et 18 sont impliqués dans plus de 70 % des cas. Ces données ont posé le rationnel pour une vaccination prophylactique dirigée contre ces génotypes viraux.

De nombreux arguments se sont accumulés sur le rôle des HPV dans la genèse des néoplasies ano-génitales. Les techniques de biologie moléculaire ont démontré non seulement la présence du génome de HPV dans les cellules d'un grand nombre de ces tumeurs et de leurs précurseurs mais également la mise en jeu de mécanismes viraux spécifiques durant la progression tumorale. Le génome des HPV oncogéniques est, dans la plupart des lésions malignes, intégré au sein des chromosomes de la cellule hôte tandis que l'ADN des HPV présents dans les lésions bénignes est le plus souvent sous forme circulaire libre (épisomes). Cette intégration interrompt le génome viral circulaire dans une région spécifique, en particulier celle qui code pour la protéine E2. Il en résulte une dérégulation de certaines séquences du génome viral, en particulier les oncogènes E6 et E7, qui codent pour des protéines impliquées dans le mécanisme de la transformation maligne. Le mécanisme par lequel ces oncoprotéines transforment les cellules infectées est basé sur leur capacité à inactiver des protéines cellulaires impliquées dans le contrôle de la prolifération des cellules ou dans l'induction de leur mort par apoptose, telles que la protéine p53 et la protéine de susceptibilité au rétinoblastome. Des interactions entre les protéines virales E6 et E7 et d'autres protéines cellulaires ont également été décrites plus récemment.

Si de nombreuses données suggèrent fortement qu'une infection par HPV est un facteur essentiel dans le développement des néoplasies génitales et en particulier cervicales,

celle-ci n'est très vraisemblablement pas suffisante. Les infections génitales dues aux HPV sont très répandues, en particulier chez les femmes jeunes, et un long délai est observé entre l'infection et le développement d'un cancer invasif. D'autres facteurs semblent donc jouer un rôle déterminant dans l'expression du potentiel oncogène de ces virus.

Le travail présenté ici vise à mieux comprendre le rôle de l'immunité locale durant le développement et la progression des lésions cervicales (pré)cancéreuses au sein de la zone de transformation (ZT) du col utérin. Cette région est caractérisée par une métaplasie épidermoïde de l'épithélium glandulaire endocervical (Figure 1) et constitue le site principal des infections par HPV (Herfs *et coll.* 2009).

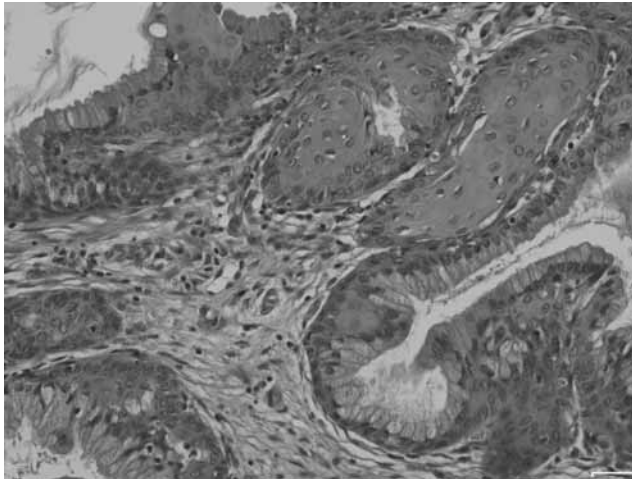


Fig. 1

Biopsie de la zone de transformation du col utérin montrant la co-existence d'un épithélium glandulaire cylindrique et d'un épithélium épidermoïde métaplasique

Nous avons montré que des altérations immunitaires viro-induites s'associent à des anomalies liées au phénomène de métaplasie épithéliale pour créer un micro-environnement immuno-tolérologène propice au développement cancéreux.

Comme les cellules dendritiques (CD) interagissent avec différents types de cellules de l'immunité innée et adaptative, nous avons postulé que les lésions (pré)néoplasiques du col utérin sont favorisées par des altérations quantitatives et qualitatives de ces cellules au niveau du col utérin. Les cellules de Langerhans (CL) constituent une sous-population de cellules dendritiques qui se différencient, entre autres, au niveau des muqueuses sous l'action de cytokines ou de chémokines produites par les kératinocytes (cellules cibles à l'infection par HPV). Des altérations viro-induites des interactions entre les CL et les kératinocytes pourraient donc jouer un rôle important au cours de la cancérogenèse cervicale.

Nous avons rapporté précédemment que le développement et la progression des lésions épidermoïdes intra-épithéliales (Squamous Intraepithelial lesions ; SILs) du col utérin induites par HPV sont associées à une réduction de la densité et de la fonction des CL (Giannini *et coll.* 2002). Ce déficit immunitaire pourrait favoriser l'infection virale persistante et la cancérisation des kératinocytes.

Dans ce travail, nous avons montré que certaines protéines précoces (E6 et E7) du virus HPV16 peuvent intervenir dans ce déficit d'activation des CL en diminuant la capacité des kératinocytes infectés à produire des facteurs membranaires (Caberg *et coll.* 2008) ou solubles (Havard *et coll.* 2002 et 2005 ; Caberg *et coll.* 2009) importants pour le recrutement intra-épithélial des CL.

De plus, la protéine tardive (L1) de HPV16, lorsqu'elle est auto-assemblée en Virus Like Particles (VLP) (Figure 2), interagit, de manière différente, avec les CD ciblées par les vaccins anti-HPV et les CL qui sont en contact avec les particules virales naturelles. En effet, ces dernières ne sont ni activées, ni capables d'initier une réponse T spécifique contrairement aux CD. Ces résultats pourraient expliquer la capacité des vaccins actuels à prévenir les infections par HPV alors que les réactions immunitaires spontanées sont incapables d'éradiquer les infections naturelles par HPV chez les femmes qui développent des lésions (pré)cancéreuses cervicales.



Fig. 2  
Aspect ultrastructural de Virus Like Particles

Pour mieux comprendre les interactions entre les VLPs et les cellules présentatrices d'antigènes, nous nous sommes intéressés au trafic intracellulaire des VLPs dans les CD et dans les CL. Pour mener cette étude, nous avons appliqué avec succès un protocole de production de VLPs basé sur le système baculovirus/cellules d'insecte sf9 et dans lequel les VLPs sont purifiées en gradient de chlorure de césium. Les résultats ont montré que les VLPs d'HPV16 se fixent et pénètrent dans les CD et les CL en utilisant un système clathrine-dépendant, mais avec une cinétique d'entrée différente. La cinétique est plus rapide dans les CL et peut impliquer l'utilisation de récepteurs différents de ceux utilisés pour pénétrer dans les CD (Bousarghin *et al.* 2005).

Les fonctions des CL au niveau du col utérin pourraient traduire un effet direct des HPV mais pourraient être aussi le reflet de conditions *in vivo* conférées par le microenvironnement local, en particulier par les cellules épithéliales qui interagissent de manière étroite avec les CL. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons incubé des kératinocytes sains avec des VLPs et analysé l'effet des surnageants de culture sur le phénotype, la maturation et la migration des CL. Les résultats ont montré que les CL migrent moins en présence de surnageants de kératinocytes incubés avec des VLPs par rapport à ceux de kératinocytes non traités et que cette diminution de migration est d'autant plus importante que la concentration en VLPs est élevée. Parmi les facteurs potentiellement responsables du déficit des CL, nos résultats suggèrent l'implication d'une production anormale de prostaglandines (PGE2) dans les cultures de kératinocytes traités par les VLPs (Herman *et coll.* 2010).

Ces anomalies immunitaires (réduction de la densité/fonction des CL) pourraient être la cible d'une manipulation immunothérapeutique car l'administration de certaines cytokines (GM-CSF), chémokines (MIP3 alpha) ou défensines (HNP-2, human neutrophil defensin 2 ; HBD2, human beta defensin 2) s'accompagne d'une augmentation significative de la capacité migratoire de CD et de CL dans des lésions (pré)cancéreuses cervicales formées *in vitro* (Delvenne *et coll.* 2001) ou greffées à des souris immunodéficientes (Hubert *et coll.* 2007).

Enfin, nous avons montré que les altérations immunitaires viro-induites s'associent à des anomalies liées au phénomène de métaplasie épithéliale pour créer un microenvironnement immuno-toléro-gène propice au développement cancéreux. En effet, il est bien admis que les infections par HPV et les lésions (pré)cancéreuses qui leur sont associées se développent préférentiellement dans une région particulière du col, appelée zone de transformation (ZT), où se produit une métaplasie épidermoïde de l'épithélium glandulaire endocervical. Cette zone offre manifestement un microenvironnement propice à l'infection des kératinocytes par HPV et au développement de lésions (pré)néoplasiques (Delvenne *et coll.* 2004). Nous avons mis en évidence, dans cette région, non seulement une diminution significative de la densité des CL mais aussi une expression accrue de cytokines potentiellement immunosuppressives, telles que l'IL10 et le TGFβ (Delvenne *et coll.* 2004).

Ces particularités immunitaires pourraient être responsables d'une immunodéficiences locale permettant aux HPV d'infecter plus facilement la zone de transformation du col utérin. A cette fragilité d'origine immunitaire s'ajoutent probablement d'autres facteurs liés au processus de métaplasie épithéliale.

La métaplasie est une anomalie tissulaire acquise résultant de la transformation d'un tissu en un autre avec une structure et une fonction différentes. Il s'agit d'un phénomène biologique important car certaines métaplasies constituent des précurseurs de lésions (pré)cancéreuses. En effet, la succession « métaplasie – dysplasie – cancer » est un événement fréquemment rencontré, non seulement, dans le col utérin mais également

dans le tractus bronchique, le bas œsophage (épithélium de Barret) ou l'estomac (Delvenne *et coll.* 2004 ; Herfs *et coll.* 2009).

Comme il existe une diminution importante de la densité des CL dans la ZT cervicale et que la E-cadhérine est une molécule importante pour l'adhésion épithéliale de ces cellules, nous avons testé l'hypothèse que le déficit des CL est lié à la méthylation du promoteur de la E-cadhérine dans les kératinocytes métaplasiques de la ZT. Par immunohistochimie, nous avons d'abord constaté que la faible densité des CL est corrélée à une expression diminuée de E-cadhérine au sein des métaplasies. La détection d'une éventuelle hyperméthylation du promoteur du gène CDH1 codant pour la E-cadhérine a été réalisée par une technique originale de PCR nécessitant une étape de digestion préalable par l'endonucléase Hpa II sensible à la méthylation. L'expression des facteurs de transcription à doigts de zinc Slug, Snail et SIP 1, identifiés comme répresseurs transcriptionnels du gène CDH1, a aussi été recherchée par RT-PCR et immunofluorescence. Ainsi, nous avons montré que, contrairement aux protéines Slug, Snail et SIP 1 qui sont exprimées dans tous les prélèvements tissulaires analysés, une hyperméthylation du gène CDH1 n'est, quant à elle, détectée que dans une minorité d'entre eux (Herfs *et coll.* 2008).

En conclusion, notre travail a permis de mieux comprendre les raisons pour lesquelles la présentation naturelle des antigènes viraux chez une personne infectée n'entraîne pas d'immunisation efficace alors que les vaccins actuels anti-HPV montrent une efficacité remarquable pour prévenir les infections par HPV.

## RÉSUMÉ

Le cancer épidermoïde du col de l'utérus est la cause d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans le monde et en Belgique. Son développement est étroitement associé à l'infection par certains types oncogènes de papillomavirus humains (HPV). L'implication des HPV dans la genèse des cancers cervicaux a suscité, au cours des dernières années, un grand intérêt pour l'étude du rôle joué par le système immunitaire dans le contrôle de ces infections dans le but de prévenir le cancer du col par une vaccination prophylactique anti-HPV.

Ce travail a consisté à analyser le rôle de certains facteurs immunitaires qui, en permettant la persistance des cellules infectées par HPV, pourraient indirectement contribuer au développement du cancer invasif du col utérin. Nous avons montré que des altérations immunitaires viro-induites s'associent à des anomalies liées au phénomène de métaplasie épithéliale pour créer un micro-environnement immuno-tolérigène propice au développement cancéreux dans la zone de transformation du col utérin.

## SUMMARY

Squamous cell cancer of the uterine cervix is associated with a high morbidity and mortality worldwide and in Belgium. The link between cervical cancer and HPV has generated, in recent years, a great interest for studies aiming to better understand the role of the immune system in the control of these infections and for the development of prophylactic anti-HPV vaccines.

The purpose of this work was to analyse the immune co-factors implicated in the promotion of the neoplastic process. We have shown that both virus-induced immune alterations and squamous metaplasia in the transformation zone of the uterine cervix play a role to create an immunotolerogenic microenvironment during the cervical carcinogenesis.



## BIBLIOGRAPHIE

1. BOUSARGHIN L., HUBERT P., FRANZEN E., JACOBS N., BONIVER J., DELVENNE P., *Human papillomavirus 16 virus-like particles use heparan sulfates to bind dendritic cells and colocalize with langerin in Langerhans cells*, J. Gen. Virol. 86: 1297-1305, 2005.
2. CABERG J.H., HUBERT P., BEGON D., HERFS M., RONCARATI P., BONIVER J., DELVENNE P., *Silencing of E7 oncogene restores functional E-cadherin expression in human papillomavirus 16-transformed keratinocytes*, Carcinogenesis 29 : 1441-1447, 2008.
3. CABERG J.H., HUBERT P., HERMAN L., HERFS M., RONCARATI P., BONIVER J., DELVENNE P., *Increased migration of Langerhans cells in response to HPV16 E6 and E7 oncogene silencing : role of CCL20*, Cancer Immunol. Immunother. 58: 39-47, 2009.
4. DELVENNE P., HUBERT P., JACOBS N., GIANNINI S.L., HAVARD L., RENARD I., SABOULARD D., BONIVER J., *The organotypic culture of HPV-transformed keratinocytes : an effective in vitro model for the development of new immunotherapeutic approaches for mucosal (pre)neoplastic lesions*, Vaccine 19: 2557-2564, 2001.
5. DELVENNE P., Hubert P., JACOBS N., *Epithelial metaplasia : an inadequate environment for anti-tumour immunity ?*, Trends Immunol. 25: 169-173, 2004.
6. GIANNINI S.L., HUBERT P., DOYEN J., BONIVER J., DELVENNE P., *Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells : Implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix*, Int. J. Cancer 97: 654-659, 2002.
7. HAVARD L., DELVENNE P., BONIVER J., GIANNINI S.L., *Differential production of cytokines and activation of NF-kappaB in HPV-transformed keratinocytes*, Virology 298: 271-285, 2002.
8. HAVARD L., RAHMOUNI S., BONIVER J., DELVENNE P., *High levels of p105 (NFKB1) and p100 (NFKB2) proteins in HPV16-transformed keratinocytes : role of E6 and E7 oncoproteins*, Virology 331: 357-366, 2005.
9. HERFS M., HUBERT P., KHOLOD N., CABERG J.H., GILLES C., BERX G., SAVAGNER P., BONIVER J., DELVENNE P., *Transforming growth factor-Bt-mediated Slug and Snail transcription factor up-regulation reduces the density of Langerhans cells in epithelial metaplasia by affecting E-cadherin expression*, Am. J. Pathol. 172: 1391-1402, 2008.
10. HERFS M., HUBERT P., DELVENNE P., *Epithelial metaplasia : adult stem cell reprogramming and (pre) neoplastic transformation mediated by inflammation ?* Trends Mol. Med. 15: 245-253, 2009.
11. HERMAN L., HUBERT P., HERFS M., KUSTERMANS G., HENROTIN Y., BOUSARGHIN L., BONIVER J., DELVENNE P., *The L1 major capsid protein of HPV 16 differentially modulates APC trafficking according to the vaccination or natural infection context.*, Eur. J. Immunol. 40: 3075-3084, 2010.
12. HUBERT P., HERMAN L., MAILLARD C., CABERG J.H., NIKKELS A., PIERARD G., FOIDART J.M., NOEL A., BONIVER J., DELVENNE P., *Defensins induce the recruitment of dendritic cells in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions formed in vitro and transplanted in vivo*, FASEB J. 21: 2765-2775, 2007.

(Laboratoire de Pathologie Expérimentale, GIGA-Cancer – Université de Liège – CHU Sart Tilman).

\*  
\* \*

**ALLOCUTION DE CLÔTURE PAR LE PR. DR B. HIMPENS,  
Président de la « Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België »**

Mevrouw,  
Mijnheer de Eerste Minister,  
Mevrouw de Minister,  
Baron Stéphane, Chairman en President van GSK Biologicals,  
Geachte collega's,  
Geachte genodigden,

Bij het einde van deze uitreikingplechtigheid is het mij een genoegen om uit naam van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België de laureaten Isabel Leroux-Roels en Philippe Delvenne geluk te wensen met hun bekroning.

De wetenschappelijke verdiensten van deze navorsers werden voortreffelijk uiteengezet door de verslaggevers Greet Ieven en Paul-Pierre Pastoret, zodat ik hier niets meer moet aan toevoegen. Ik ben ervan overtuigd dat deze prijs voor de geproclameerden een stimulans zal zijn om hun onderzoekswerk met overtuiging en verbetering verder te zetten.

Ik dank Baron Stéphane en de Laboratoria GlaxoSmithKline Biologicals voor hun mecenaat, dat zich uit in de driejaarlijkse schenking van twee prijzen voor uitmuntend onderzoekswerk op het gebied van de vaccinologie en de immunologie. Hierdoor geven zij blijk van hun bekommernis om het geneeskundig wetenschappelijk onderzoek dat in dit land wordt tot stand gebracht.

Ik feliciteer hen tevens voor de merkwaardige resultaten die behaald worden door het onderzoekswerk in hun eigen laboratoria.

Tenslotte dank ik u allen die zo talrijk deze feestzitting hebben willen bijwonen en nodig ik u uit tot de receptie, die in de Marmeren zaal van het Paleis wordt aangeboden door de Laboratoria GlaxoSmithKline Biologicals.

Mag ik de genodigden vragen in de zaal te blijven totdat Hare Koninklijke Hoogheid de Prinses, de Eerste Minister, Mevrouw de Minister, Baron Stéphane en de laureaten het auditorium hebben verlaten ?

*(Applaudissements)*

\*  
\* \* \*

Séance publique du 29 janvier 2011

---



## SÉANCE PUBLIQUE DU 29 JANVIER 2011

---

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

Sont présents :

MM. G. Primo, L.-C. Pouplard, M. Abramow, Ch. van Ypersele de Strihou, A. Burny, G. Franck, M. Ansay, P. Lefèbvre, J.-J. Vanderhaeghen, membres honoraires ;

MM. M. Lamy, G. Fillet, R. Lauwerys, Th. de Barsy, M<sup>me</sup> J.-A. Stiennon-Heuson, MM. G. Rorive, J. Boniver, G. Meulemans, E. Pays, L. Hue, L. Delattre, J.-F. Beckers, B. Van den Eynde, Y. Pirson, R. Kramp, A. Ferrant, J. Nève, A. Scheen, M<sup>me</sup> Fr. Meunier, membres titulaires ;

MM. J. Content, J. Crommen, S. Louryan, Y. Carlier, A. Albert, O. Devuyst, B. Lengelé, M<sup>me</sup> D. Bron, MM. P. Coulie, E. Constant, R. Reding, J.-C. Renauld, M<sup>me</sup> I. Salmon, MM. J.-L. Vanoverschelde, P.-F. Laterre, membres ordinaires.

\*  
\* \*

MM. E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, Th. Godfraind, M. Lechat, P.-J. Kestens, membres honoraires ; J. Brotchi, R. Limet, L. Angenot, J.-C. Schoevaerds, M<sup>me</sup> F. Portaels, M. J. Melin, membres titulaires ; R. Vanwijck, F. Houssiau, J.-C. Pector, J. Klustersky, Ch. Delloye, G. Casimir, M<sup>me</sup> A. Noël, MM. Y. Beguin, M. Hamoir, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

\*  
\* \*



## Lectures

### I

## ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES APRÈS UN TRAITEMENT NON-MYÉLOABLATEUR (MINIGREFFE)

par

F. BARON (U.Lg.) (\*)

### 1. Des craintes d'une guerre atomique au traitement des leucémies

Dans les suites de la seconde guerre mondiale, le département de la défense du gouvernement des Etats-Unis d'Amérique a encouragé les recherches sur les effets des radiations ionisantes, afin de réduire les pertes américaines en cas de guerre nucléaire (1). Il est apparu rapidement que la moelle osseuse était un organe extrêmement sensible aux radiations ionisantes. En effet, une exposition à de hautes doses de radiations ionisantes conduit à la mort certaine, secondaire à une aplasie médullaire. L'histoire de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques débute par la découverte, dans le début des années 1950, qu'il était possible de prévenir la mort des souris après administration d'une dose supra-létale de TBI, en protégeant leur rate au moyen de morceaux de plomb. Quelques années plus tard, il fut démontré que cette protection était due à la survie des cellules souches hématopoïétiques (résidant dans la moelle osseuse ainsi que dans la rate chez la souris, mais résidant pratiquement exclusivement dans la moelle osseuse chez l'homme), cellules souches qui par ailleurs étaient transplantables. Ces découvertes ont passionné les chercheurs et les cliniciens. Elles suggéraient que la transplantation de cellules de la moelle osseuse d'un donneur sain pourrait permettre de traiter des patients atteints d'anémie aplastique, de maladies génétiques affectant les cellules hématologiques, ou de cancers hématologiques. Dans ce dernier cas, la dose des agents anti-cancéreux pouvait être augmentée bien au-delà des seuils toxiques pour les cellules souches hématopoïétiques, augmentant ainsi leur efficacité. Le rôle de l'irradiation pré-greffe ne se limitait pas à l'éradication des cellules tumorales, mais permettait également la prise du greffon en abolissant les défenses immunitaires de l'hôte, et en créant des espaces vides dans la moelle osseuse permettant aux cellules souches hématopoïétiques du donneur de s'implanter.

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

À la fin des années 1950 et au début des années 1960, les résultats encourageants obtenus dans des modèles murins ont conduit aux premiers essais cliniques visant à transposer ces découvertes animales chez l'homme. Cependant, il est apparu rapidement que la maladie du greffon contre l'hôte était un obstacle majeur à la réalisation des allogreffes de moelle chez l'homme. Cette maladie du greffon contre l'hôte (causée par les cellules immunitaires du donneur présentes dans le greffon réagissant contre les organes sains du donneur) pouvait donner deux syndromes différents : la maladie du greffon contre l'hôte aiguë, survenant généralement dans les cent premiers jours suivant la greffe, et la maladie du greffon contre l'hôte chronique, survenant généralement plus tardivement.

## **2. Découverte de l'effet de la greffe contre la leucémie**

À la fin des années septante, il est apparu que les cellules immunitaires (et principalement les lymphocytes T) du donneur présentes dans le greffon étaient non seulement responsables de la maladie du greffon contre l'hôte, mais également d'un effet immunologique anti-tumoral appelé effet de la greffe contre la tumeur, qui était un des composants majeurs de l'efficacité des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre des néoplasies hématologiques (2). Cet effet de la greffe contre la tumeur est tellement puissant qu'une transfusion de lymphocytes du donneur peut permettre de réinduire des rémissions complètes chez certains patients ayant rechuté après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (3).

## **3. De la découverte de l'effet de la greffe contre la leucémie aux minigreffes**

Les greffes conventionnelles sont associées à une incidence élevée de morbidité et de mortalité liées à la procédure, limitant leurs indications à des patients jeunes et en relativement bon état général. Malheureusement l'âge médian des patients, lors du diagnostic d'une néoplasie hématologique, susceptible de bénéficier de l'effet de la greffe contre la tumeur, varie de 60 à 65 ans. Ces observations ont conduit plusieurs groupes à développer de nouveaux protocoles d'allogreffe après un régime de conditionnement d'intensité réduite ou d'allogreffe après un conditionnement réellement non-myéloablateur (c'est-à-dire ne détruisant pas la moelle du receveur, encore appelées « minigreffes »), permettant de réaliser des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques chez des patients âgés (jusqu'à 70-75 ans), où chez ceux ayant des co-morbidités contre-indiquant une allogreffe classique. Ces minigreffes sont basées presque exclusivement sur l'effet de la greffe contre la tumeur comme mécanisme anti-tumoral, et peuvent donc être considérées comme une forme d'immunothérapie (2). Après de nombreuses recherches dans un modèle canin, l'équipe de Seattle a mis au point, d'une part un régime de conditionnement combinant une faible dose d'irradiation corporelle totale (TBI, 2 Gy), et une immunosuppression post-greffe associant la CSP au MMF, permettant de réaliser l'allogreffe entièrement en ambulatoire chez la majorité des patients (4).



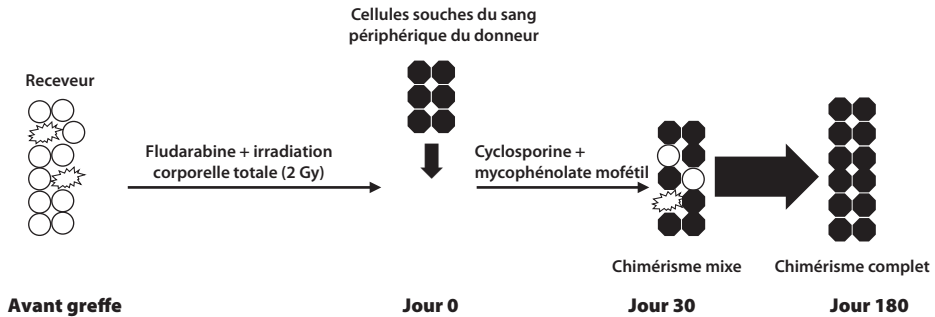


Fig. 1

Concept des minigreffes après un régime de conditionnement combinant une faible dose d'irradiation corporelle totale et de la fludarabine, et une immunosuppression postgreffe combinant la cyclosporine et le mycophénolate mofétil.

- Cellule hématopoïétique provenant du receveur.
- Cellule hématopoïétique provenant du donneur.
- ⚡ Cellule tumorale.

Les greffons étaient des PBSCs provenant de donneurs familiaux HLA-identiques. La plupart des patients ont eu un chimérisme T mixte qui persistait de six mois à un an postgreffe, avant de devenir 100 % donneur (5). Cependant, neuf des quarante-quatre premiers patients ont rejeté la greffe (20 %), et ont eu une reconstitution hématologique autologue. Afin de réduire le risque de rejet, la fludarabine ( $3 \times 30 \text{ mg/m}^2$  aux jours -4, -3 et -2) a été ajoutée, ce qui a diminué le risque de rejet du greffon à plus ou moins 3 % (4). Ce même régime de conditionnement associant la fludarabine à 2 Gy de TBI a été également utilisé pour les patients ayant un donneur HLA-identique non familial (6). Initialement, le taux de rejet du greffon était de 15 % chez les patients ayant reçu des greffes de PBSC non-familiales, mais il a été possible de diminuer ce risque en augmentant de 50 % la dose de MMF administrée (de  $15 \text{ mg/kg po } 2 \times \text{j}$  à  $15 \text{ mg/kg po } 3 \times \text{j}$ ).

#### 4. Résultats des minigreffes chez les patients atteints de néoplasie hématologique

Jusqu'à présent, plus de 1.500 patients ont reçu une mini-allogreffe après ce régime de conditionnement combinant fludarabine et 2 Gy TBI. Ce régime de conditionnement a été généralement très bien toléré et a été associé avec moins d'infections et moins de toxicités liées au conditionnement que les allogreffes classiques bien que les minigreffes fussent généralement proposées aux patients âgés ou à ceux ayant des comorbidités. Les caractéristiques de ce régime de conditionnement comprenaient une diminution seulement modérée des valeurs sanguines et un remplacement progressif de l'hématopoïèse du donneur par celle du receveur (2). Les GVHD aiguës de grade II, III et IV sont survenues

chez 33 %, 10 % et 5 % des patients ayant reçu une greffe provenant d'un donneur familial HLA-identique, et chez 41 %, 9 % et 3 % de ceux ayant reçu une greffe d'un donneur non-familial HLA-compatible. L'incidence de GVHD chronique extensive était de 45 %. Des réponses anti-tumorales ont été observées dans chaque type de néoplasie hématologique. Des rémissions complètes ont été obtenues chez approximativement 50 % des patients ayant une maladie mesurable au moment de la greffe, alors que les autres patients avaient soit une réponse partielle, une maladie stable ou progressaient (7). La survenue d'une GVHD chronique était associée à une diminution du risque de rechute/progression et à une meilleure survie sans progression (7). Cependant, la GVHD aiguë de grade II-III n'était pas associée à une diminution du risque de rechute, mais était par contre associée à une nette augmentation du risque de mortalité liée à la greffe.

Les différentes néoplasies hématologiques présentaient des sensibilités différentes à l'effet de la greffe contre la tumeur. Spécifiquement, l'effet de la greffe contre la tumeur était le plus impressionnant chez les patients souffrant de lymphome non-hodgkinien indolent ou de lymphome du manteau (0-10 % de rechutes à trois ans), intermédiaire chez les patients souffrant de lymphome agressif ou de néoplasie myéloïde (30-45 % de rechutes à trois ans), et moins impressionnant chez les patients souffrant de maladie de Hodgkin ou de myélome multiple (60-70 % de rechutes à trois ans) (8). Les raisons expliquant la variabilité de l'effet de la greffe contre la tumeur ne sont pas claires, mais pourraient comprendre des différences dans la masse tumorale, la vitesse de croissance des cellules tumorales, la présentation et la densité d'expression des antigènes mineurs d'histocompatibilité (et peut-être également des antigènes tumoraux), la susceptibilité des cellules tumorales à la cytolysse par les cellules immunitaires du donneur, ainsi que l'accès des lymphocytes du donneur à la tumeur.

## 5. Perspectives

Différentes stratégies visant à augmenter l'action anti-tumorale des minigreffes ou à diminuer encore la toxicité sont en cours d'évaluation.

### 5.1. Augmenter l'activité anti-tumorale des minigreffes

Différentes stratégies ont été développées afin d'augmenter l'efficacité anti-tumorale des minigreffes. L'une d'entre elles consiste à combiner les minigreffes avec des médicaments dits « intelligents », ciblant la tumeur du patient, mais n'interférant pas (ou peu) avec l'effet de la greffe contre la tumeur. Parmi ces molécules, citons le rituximab dans le cas de pathologies lymphoïdes B ; la thalidomide, le bortezomib ou la lenalidomide en cas de myélome multiple ; l'imatinib, le nilotinib ou le dasatinib pour les leucémies exprimant le chromosome de Philadelphie ; et l'azacitidine pour des patients souffrant de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aigüe. L'utilisation d'inhibiteurs de mTor à la place des inhibiteurs des calcineurines ou des antimétabolites comme immunosuppression postgreffe pourrait également permettre de réduire le risque de progression via une inhibition des cellules tumorales.

Une autre approche prometteuse consiste à combiner un régime de conditionnement non-myéloablateur à des anticorps couplés à des isotopes radioactifs. Les antigènes cibles sont le CD45 dans le cas des pathologies myéloïdes, et l'antigène CD20 dans celui des pathologies lymphoïdes. Les premiers résultats chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ou de syndrome myélodysplasique avec excès de blastes semblent particulièrement prometteurs (9).

Enfin, différentes approches ayant pour but d'augmenter l'effet de la greffe contre la tumeur sans favoriser la GVHD sont actuellement en cours de développement (10). L'une d'entre elles consiste à transfuser des clones de lymphocytes T (CTL) spécifiques de la tumeur ou d'antigènes mineurs d'histocompatibilités exprimés uniquement sur les cellules hématopoïétiques du receveur. Une limitation importante de cette approche étant la difficulté de produire ces CTLs spécifiques, certains groupes d'investigateurs ont étudié la possibilité de produire ces CTLs spécifiques par génie génétique, en transduisant les lymphocytes du donneur avec un vecteur exprimant un TCR spécifique d'un antigène tumoral couplé à une molécule de costimulation. Une autre approche pourrait consister en la transfusion de cellules NK du donneur, ces cellules ayant été associées à une activité anti-leucémique sans causer de GVHD.

### *5.2. Diminution de la toxicité des minigreffes*

Comme discuté ci-dessus, la GVHD aiguë est une cause importante de mortalité liée à la greffe (soit directement soit en favorisant les infections) sans être associée à une majoration de l'effet de la greffe contre la tumeur. De nombreuses approches sont donc en cours afin de tenter de diminuer l'incidence de GVHD aiguë sans diminuer l'effet de la greffe contre la tumeur.

### *5.3. Approches pharmacologiques*

Différentes études ayant pour but de diminuer l'incidence de GVHD aiguë après minigreffes/greffes à conditionnement atténué ont été récemment publiées ou sont en cours de réalisation. Il a été montré que la durée de prophylaxie par la CSP influençait le risque de GVHD aiguë de grade III-IV après minigreffe familiale et non-familiale. D'autres études comparant l'efficacité de la CSP à celle du tacrolimus, ou la possibilité d'associer le sirolimus au tacrolimus et au MMF sont en cours d'investigation. Finalement, les immunoglobulines anti-thymocytes (ATG) et l'alemtuzumab ont tous deux été utilisés avec succès comme moyen de prévenir la GVHD aiguë après greffe avec un conditionnement atténué. Cependant, leur utilisation a également été associée à une augmentation du risque de rechute.

### *5.4. Approches cellulaires*

Le rôle des cellules immunitaires « régulatrices » dans la physiologie de la greffe est actuellement en plein essor. Les lymphocytes T régulateurs (CD4+CD25+FoxP3+) se sont montrés capables de prévenir la GVHD aiguë dans plusieurs modèles murins, sans apparemment inhiber l'effet de la greffe contre la tumeur, et pourraient être efficaces chez l'homme, pour réduire le risque de GVHD aiguë après greffe haplo-identique.

Le groupe de Stanford a également mené des recherches sur un autre type de cellules régulatrices, les cellules NK régulatrices, qui seraient capables d'inhiber la GVHD aiguë en sécrétant de fortes doses d'IL-4. Ils ont développé un régime de conditionnement non-myéloablateur associant irradiation lymphoïde totale (8 Gy) et ATG, permettant d'augmenter très fortement le pourcentage de ces cellules régulatrices au moment de l'infusion du greffon. Les premiers résultats chez trente-sept patients suggèrent que cette approche permettrait effectivement de réaliser des minigreffes sans avoir de GVHD aiguë (11). Nous réalisons actuellement une étude randomisée en Belgique comparant l'approche développée par Stanford, à celle développée par Seattle. Nous espérons rapporter les résultats de l'étude en 2012.

Un troisième type de cellules régulatrices sont les cellules souches mésenchymateuses. Des résultats préliminaires suggèrent que les cellules mésenchymateuses seraient capables de traiter efficacement certains patients présentant une GVHD aiguë réfractaire aux corticostéroïdes et pourraient être utiles dans le cadre des miniallogreffes chez les patients ayant un donneur non 100 % HLA-identique.

## 6. Conclusions

La minigrefe est actuellement la seule forme d'immunothérapie ayant permis de guérir seule un grand nombre de patients atteints de néoplasie hématologique. De nombreuses études cliniques et pré-cliniques sont en cours afin d'augmenter leur efficacité tout en diminuant leur toxicité.

## RÉSUMÉ

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement de choix de nombreuses affections hématologiques. L'allogreffe est généralement précédée d'un régime de conditionnement comprenant des fortes doses de chimio/radiothérapie. Ces régimes de conditionnement, qui sont dits myéloablateurs car ils détruisent de façon presque définitive la moelle osseuse du receveur, ne peuvent être proposés qu'à des patients jeunes (généralement < 55 ans) et en bon état général. Malheureusement, l'âge médian des patients lors du diagnostic d'une néoplasie hématologique susceptible de bénéficier d'une allogreffe varie de 60 à 70 ans. Il est connu depuis la fin des années 1970 que les patients qui développaient la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, une complication redoutable des allogreffes consistant en la destruction des organes du receveur par les lymphocytes T du donneur) aiguë ou chronique avaient une diminution radicale du risque de rechute, en raison de la destruction des cellules tumorales par les cellules immunitaires du donneur (graft-versus-tumor effects). Ces observations ont conduit plusieurs groupes à développer de nouveaux protocoles d'allogreffe après un régime de conditionnement non-myéloablateur (c'est-à-dire ne détruisant pas la moelle du receveur), encore appelée « minigrefe », qui se base presque exclusivement sur l'effet de la greffe contre la tumeur pour l'éradication des cellules tumorales. Après une brève introduction, cet article décrit les premiers résultats des minigreffes puis discute quelques perspectives visant à améliorer leur efficacité tout en diminuant leur toxicité.

## SUMMARY

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation is the best treatment option for many patients suffering from severe haematologic diseases. Allogeneic transplantation is generally preceded by a myeloablative conditioning regimen consisting of high doses of chemo/radiotherapy. The use of those high dose conditionings is restricted to young patients (<55 years of age) without significant comorbidities. Unfortunately, median patient age at diagnosis of most haematological malignancies ranges from 60 to 70 years. It has been accepted since the late 1970s that the occurrence of acute and/or chronic graft-versus-host disease (a life-threatening complication of allogeneic transplantation consisting of host organ destruction by donor T cells present in the graft) leads to a dramatic decreased risk of relapse thanks to the destruction of host tumour cells by donor T cells (graft-versus-tumour effects). These observations led several groups of investigators to develop non-myeloablative conditionings for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (also termed mini-transplant) based nearly exclusively on graft-versus-tumour effects for tumour eradication. After a brief introduction, this article reviews preliminary results of nonmyeloablative transplantation and then present some perspectives aimed at increasing the efficacy while decreasing the toxicity of this approach.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LITTLE M.-T., STORB R., *History of haematopoietic stem-cell transplantation*, Nature Reviews Cancer ;2:231-238, 2002.
2. BARON F., STORB R., *The immune system as a foundation for immunologic therapy and hematologic malignancies : a historical perspective*, Best Pract. Res. Clin. Haematol.; 19(4):637-653, 2006.
3. KOLB H.J., SCHMIDT C., BARRETT A.J., SCHENDEL D.J., *Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras*, Blood 2004; 103(3):767-776.
4. MCSWEENEY P.A., NIEDERWIESER D., SHIZURU J.A., SANDMAIER B.M., MOLINA A.J., MALONEY D.G., *et al.*, *Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies : replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects*, Blood ; 97(11):3390-3400, 2001.
5. BARON F., BAKER J.E., STORB R., GOOLEY T.A., SANDMAIER B.M., MARIS M.B., *et al.*, *Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning*, Blood ; 104(8):2254-2262, 2004.
6. MARIS M.B., SANDMAIER BM, STORER BE, MALONEY DG, SHIZURU JA, AGURA E, *et al.*, *Unrelated donor granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cell transplantation after nonmyeloablative conditioning : the effect of postgrafting mycophenolate mofetil dosing*, Biol. Blood Marrow Transplant ; 12:454-465, 2006.
7. BARON F., MARIS M.B., SANDMAIER B.M., STORER B.E., SORROR M., DIACONESCU R., *et al.*, *Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning*, J. Clin. Oncol.; 23(9):1993-2003, 2005.
8. BARON F., STORB R., STORER B.E., MARIS M.B., NIEDERWIESER D., SHIZURU J.A., *et al.*, *Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation*, J. Clin. Oncol.;24(25):4150-4157, 2006.
9. PAGEL J.M., GOOLEY T.A., RAJENDRAN J., FISHER D.R., WILSON W.A., SANDMAIER B.M., *et al.*, *Allogeneic hematopoietic cell transplantation after conditioning with 131I-anti-CD45 antibody plus fludarabine and low-dose total body irradiation for elderly patients with advanced acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome*, Blood ;114(27):5444-5453, 2009.
10. FALKENBURG J.H., WARREN E.H., *Graft versus leukemia reactivity after allogeneic stem cell transplantation*, Biol. Blood Marrow Transplant ; 17(1 Suppl):S33-S38, 2011.
11. LOWSKY R., TAKAHASHI T., LIU Y.P., DEJBAKSH-JONES S., GRUMET F.C., SHIZURU J.A., *et al.*, *Protective conditioning for acute graft-versus-host disease*, N. Engl. J. Med.; 353(13):1321-1331, 2005.

(Université de Liège et Fonds National de la Recherche scientifique – F.N.R.S.).

## Discussion

*M. A. Ferrant.* – Les lymphocytes T sont responsables de la prise de l'allogreffe, de l'effet greffon contre malignité, et malheureusement aussi de la maladie du greffon contre l'hôte. Où en sont les perspectives quant aux essais pour limiter les risques de maladie du greffon contre l'hôte, tout en favorisant l'effet positif contre la maladie maligne ? Que savons-nous sur les effets secondaires à long terme des greffes avec conditionnement non myéloablateur ?

*M. F. Baron.* – Les lymphocytes T du donneur reconnaissant des différences antigéniques entre le donneur et le receveur (antigènes mineurs d'histocompatibilités ou mHA en cas de greffe avec un donneur HLA-identique) sont effectivement la cause de la maladie du greffon contre l'hôte et également de l'effet de la greffe contre la tumeur. Lorsque le mHA reconnu est exprimé par toutes les cellules du corps, il y a souvent développement d'un effet de la greffe contre la tumeur mais également d'une maladie du greffon contre l'hôte. Par contre, lorsque les mHA sont exprimés uniquement par les cellules hématopoïétiques (et donc y compris les cellules leucémiques ou lymphomateuses), on a un effet de la greffe contre la tumeur sans maladie du greffon contre l'hôte. De nombreuses recherches sont en cours afin :

- 1) d'identifier de nouveaux mHA exprimés uniquement par les cellules hématopoïétiques,
- 2) de développer et d'expanser des clones de lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre ses mHA exprimés uniquement par les cellules hématopoïétiques, et
- 3) de développer des techniques permettant la survie et l'expansion de ces clones de lymphocytes T *in vivo*.

En ce qui concerne la seconde question, les études visant à déterminer l'impact de ces minigreffes sur le risque de cancer secondaires sont en cours. Les faibles doses d'irradiation corporelle totale données lors du régime de conditionnement ne sont probablement que peu cancérogènes, par contre les médicaments immunosuppresseurs donnés après la greffe peuvent certainement favoriser le développement et/ou la croissance de certains cancers. Les autres effets à long terme sont principalement liés à la survenue de la maladie du greffon contre l'hôte chronique. Heureusement, cette dernière est résolue dans les trois à cinq premières années suivant la greffe chez l'immense majorité des patients.

*M. J. Boniver.* – Comment explique-t-on que les minigreffes sont le plus souvent inefficaces chez les patients atteints d'une maladie de Hodgkin en rechute et réfractaire ?

*M. F. Baron.* – Les raisons expliquant la variabilité de l'effet de la greffe contre la tumeur en fonction du type de tumeur ne sont pas claires, mais pourraient comprendre des différences dans la masse tumorale, la vitesse de croissance des cellules tumorales, la présentation et la densité d'expression des antigènes mineurs d'histocompatibilité (et peut-être également des antigènes tumoraux), la susceptibilité des cellules tumorales à la cytolysse par les cellules immunitaires du donneur, ainsi que l'accès

des lymphocytes du donneur à la tumeur. Des études sont en cours chez les patients ayant reçu une minigreffe comme traitement d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'un hypernéphrome métastatique afin de déterminer pourquoi certains patients ont des réponses spectaculaires au traitement, alors que d'autres ne semblent pas répondre.

*M. B. Van den Eynde.* – Pourriez-vous nous dire ce qu'il en est aujourd'hui de cette approche « minigreffes » dans le traitement des tumeurs solides ? Merci.

*M. F. Baron.* – Suite à la publication par R. Childs dans le « New England Journal of Medicine », plusieurs groupes ont étudié l'impact des minigreffes chez certains patients atteints d'hypernéphromes métastatiques avancés. Ces études ont démontré qu'il existait bien un effet greffe-versus-hypernéphrome. Malheureusement, la plupart des patients traités ont fini par décéder des suites de leur cancer. Ceci était peut-être à mettre en rapport avec le fait que la plupart des patients inclus dans ces études avaient des maladies très avancées au moment de la greffe. Des études de phase II sont actuellement en cours visant à tester la possibilité de combiner les minigreffes à des inhibiteurs de mTOR chez des patients atteints d'hypernéphrome métastatique. Il y a quelques cas anecdotiques d'effet de la greffe contre des adénocarcinomes pancréatiques, des cancers mammaires, des cancers ovariens et des cancers métastatiques. Par contre, les résultats des minigreffes dans les mélanomes se sont révélés très décevants.

*M<sup>me</sup> D. Bron.* – Remarque : L'idée d'éliminer la chimiothérapie du conditionnement des allogreffes de moelle est basée sur l'observation d'H. Kolb de Munich qui a traité une rechute après greffe par administration de lymphocytes du donneur. Le mérite du Dr Storb à Seattle est d'avoir étudié rigoureusement cette approche sur les chiens. Cette approche permet les greffes jusqu'à quatre-vingts ans si l'état général du patient le permet. Que penses-tu des possibilités de guérison avec cette approche ? Les résultats ne sont-ils pas publiés avec trop peu de recul ?

*M. F. Baron.* – Les premières minigreffes ont été réalisées il y a à peine quinze ans, donc effectivement beaucoup d'études sont publiées avec un petit follow-up. Trois études avec un plus long follow-up ont été récemment publiées [une concernant la leucémie lymphoïde chronique (LLC), une autre le myélome multiple (MM), et une troisième la leucémie myéloïde aiguë (LMA)], et une quatrième présentée sous forme d'abstract (lymphome du manteau (MCL)). Il semble y avoir peu de rechutes tardives chez les patients atteints de LLC, de LMA ou de MCL, alors que les rechutes (tardives ou non) sont la règle chez les patients atteints MM.

*M. G. Fillet.* – Le traitement de la leucémie myéloïde aiguë du sujet âgé reste un défi majeur pour les hématologues en 2011. Peut-on espérer améliorer le pronostic, actuellement catastrophique, par une application plus systématique de la greffe non myéloablative ?

*M. F. Baron.* – Oui, et cette hypothèse est actuellement en cours d'étude dans une étude randomisée, sponsorisée par le groupe européen de greffe de moelle (EBMT) dont le Professeur D. Niederwieser est l'investigateur principal. En regardant les résultats

actuels des minigreffes, il est évident que la greffe non myéloablative jouera un rôle important dans la prise en charge de certains patients âgés ayant une LMA.

*M. J.-B. Otte.* – Place de la minigreffe chez les enfants ?

*M. F. Baron.* – Elle est minime. La minigreffe est presque uniquement réalisée chez les enfants qui ne peuvent tolérer une greffe classique (par exemple parce qu'ils ont déjà eu une greffe classique au préalable) et chez certains patients greffés comme traitement d'une immunodéficience primaire. Il y a un grand intérêt potentiel à réaliser des minigreffes (plutôt que des greffes classiques) chez les enfants atteints de drépanocytose ou de thalassémie, car cette approche ne limiterait pas leur fertilité, mais les protocoles actuels sont associés à un risque important du rejet du greffon bien qu'un nouveau régime de conditionnement pourrait permettre une prise de greffe stable.

\*

\* \*



# LA MÉDECINE DOIT-ELLE ENCOURAGER LE DOPAGE ? L'IDÉAL DE L'INGÉNIEUR EN BIOMÉDECINE ET LA QUESTION DE L'AMÉLIORATION DE L'HUMAIN

par

J.-N. MISSA (U.L.B.) (\*)

## 1. Introduction : l'émergence de la médecine d'amélioration

« Dr Dumas, est-il possible de faire un grand champion d'un athlète moyen uniquement à l'aide du doping ?

C'est assez difficile de répondre. Il est un fait qu'on arrive à faire des supermen actuellement, puisqu'on arrive par des moyens scientifiques à se promener dans le cosmos et peut-être bientôt à atterrir sur la Lune. Il est possible, je n'en sais rien, je ne suis pas capable de répondre là-dessus, que l'on puisse faire avec un homme de valeur moyenne, un super-champion. Mais quoi qu'il en soit, ceci pose des problèmes moraux extrêmement importants, car où va-t-on s'arrêter ? Est-ce que l'on ne va pas donner, chez Renault, des médicaments à un tourneur pour qu'il augmente son rendement ? Est-ce qu'on ne va pas essayer de faire un polytechnicien de n'importe quel enfant moyen à huit ans ? On va prendre un enfant à dix ans et décider qu'il sera un grand champion de natation ou de cyclisme, et à partir de ce moment-là, utiliser tous les moyens de la science, au risque de ne pas savoir ce qui va se passer par la suite, pour en faire un superman à 21 ans. Des champions du laboratoire ? Des champions du laboratoire, nous médecins français, je pense que nous ne sommes pas d'accord là-dessus »

(Dr Dumas, « Attention danger, Les coulisses de l'exploit, ORTF, 21 février 1962).

Certains scientifiques et philosophes défendent aujourd'hui un progressisme prométhéen de transformation de la nature, y compris de la nature humaine. Selon eux, la nature humaine doit être conquise, maîtrisée par la science et transformée par la technique. Cette utopie technoscientifique ayant pour objectif le « perfectionnement » de l'être humain s'appuie sur les pouvoirs nouveaux de la biomédecine. L'effacement des frontières entre médecine thérapeutique classique et médecine d'amélioration constitue une des caractéristiques principales de la biomédecine du XXI<sup>e</sup> siècle. Dans la biomédecine contemporaine, les nouveaux médicaments et technologies thérapeutiques peuvent être utilisés non seulement pour soigner le malade, mais aussi pour améliorer certaines capacités humaines. Cette évolution représente un changement de paradigme dans la pratique médicale. En 2003, un document contribua à légitimer ce domaine nouveau de l'activité biomédicale, la médecine non thérapeutique ou médecine d'amélioration. Il

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

s'agit d'un rapport du « President's Council on Bioethics » (1), le comité de bioéthique des États-Unis, entièrement consacré à la médecine non thérapeutique. La parution de ce rapport intitulé « Au-delà de la thérapie. La biomédecine et la quête du bonheur » montre bien que ces questions liées à la médecine d'amélioration et à la transformation biologique de l'être humain ne relèvent plus seulement de la biologie-fiction, mais bien aussi de la réalité de la technoscience contemporaine. Le rapport envisage quatre thèmes : la sélection et l'éventuelle modification génétique des embryons (chapitre 2 intitulé : « Better children »), l'amélioration des performances athlétiques (chapitre 3 : « Superior performance »), la prolongation de la vie (chapitre 4 : « Ageless bodies »), la modification de l'humeur et des fonctions cognitives (chapitre 5 : « Happy souls »).

Les technologies d'amélioration (*enhancement technologies*) concernent donc aujourd'hui presque tous les domaines de la biomédecine : design génétique, modification des fonctions cognitives et émotionnelles, augmentation de la durée de vie, amélioration des performances sportives...

Si l'on prend l'exemple des fonctions cognitives et émotionnelles, on peut mentionner le Prozac, un antidépresseur que le psychiatre Peter Kramer eut l'idée de prescrire non seulement à ses patients mélancoliques mais aussi à des sujets qui n'avaient aucun trouble psychiatrique, pour qu'ils se sentent « mieux que bien », selon l'expression devenue fameuse de Kramer. La Rilatine (méthylphénidate chlorhydrate), une amphétamine souvent donnée à des enfants pour soigner des troubles attentionnels, peut aussi améliorer les fonctions cognitives d'un adolescent qui ne souffre d'aucun trouble particulier mais qui décide seul ou à l'instigation de ses parents de se doper aux amphétamines pour maximiser ses chances de succès lors d'un examen scolaire. Apparaît ainsi souvent pour les nouveaux produits un usage « off label » qui devient parfois plus fréquent que l'indication thérapeutique classique. Le Provigil (modafinil), par exemple, est un médicament qui est donné dans le traitement de la narcolepsie mais qui permet aussi à une personne ordinaire de rester plus longtemps éveillée. Une enquête récente a montré que la prise de dopants cognitifs permettant d'améliorer les performances académiques était devenue une pratique courante dans les universités américaines (2).

Les substances utilisées par les sportifs pour améliorer leur performance, des produits comme les amphétamines, l'érythropoïétine, les corticoïdes ou l'hormone de croissance ont d'abord été utilisées à des fins thérapeutiques. De la même façon, des technologies médicales comme la thérapie génique ou l'injection de cellules souches sont susceptibles d'être appliquées à des fins mélioratrices chez les sportifs. Cette évolution représente un changement de paradigme dans la pratique médicale. Au sein de la médecine classique, thérapeutique, s'est développée, insensiblement, une autre médecine dont l'objectif n'est plus de guérir, mais d'améliorer, une « médecine dopante ». Dans son ouvrage *Better than Well*, le philosophe et bioéthicien Carl Elliott s'est livré à une analyse des multiples aspects des technologies d'amélioration dans la société américaine contemporaine (3). Depuis une dizaine d'années, aux États-Unis d'abord, puis en Europe, de nombreux auteurs – médecins, philosophes, bioéthiciens,

juristes – se sont penchés sur le thème des technologies d'amélioration (4). La médecine n'est plus uniquement thérapeutique. Certains attendent d'elle qu'elle intervienne dans l'amélioration des performances et dans le « perfectionnement » de l'humain.

## **2. Biotechnologie, amélioration et sport : l'exemple de la thérapie génique**

“Helping athletes was the last thing on my mind. But every time a new genetic study about boosting muscle quality or blood supply or bone strength is published, the calls start up again. These people cruise the internet for anything they think could give them a chance to become stronger, faster athletes.” (H. Lee Sweeney, cité in Robin McKie, *The drugs do work, The Observer Sport Monthly*, February 4, 2007).

Le sport de compétition pourrait devenir un des principaux laboratoires de l'« enhancement » (5). Les athlètes acceptent souvent de prendre des risques, y compris celui d'avoir recours à des produits dopants ou à des technologies expérimentales, pour améliorer leurs performances. Pour remporter des compétitions, battre des records ou gagner des médailles, certains sportifs sont prêts à devenir les sujets d'une vaste expérimentation menée jusqu'ici dans la clandestinité. La rencontre du sport et de la biotechnologie d'amélioration soulève des questions d'éthique, de philosophie et de politique sportive qui n'offrent pas de réponses simples. Au 20<sup>e</sup> siècle, le dopage dans le sport a évolué au rythme des progrès de la pharmacologie (amphétamines, stéroïdes, hormone de croissance, érythropoïétine...). Depuis quelques années, le développement de la thérapie génique a fourni de nouveaux outils pour améliorer les performances dans le sport. L'effacement des frontières entre médecine thérapeutique et médecine d'amélioration est parfaitement illustré par l'exemple des usages potentiels de la thérapie génique dans le sport. La thérapie génique apporte les techniques permettant la modification génétique de fonctions physiologiques liées à la performance athlétique. Les technologies de recombinaison génétique pourraient permettre non seulement d'atténuer les symptômes de maladies comme la dystrophie musculaire, mais aussi de renforcer la vigueur musculaire chez les personnes âgées ou d'améliorer les performances des sportifs. Des dizaines de gènes affectant les performances des sportifs et susceptibles d'être modifiés par recombinaison génétique ont été identifiés. Des scientifiques ont créé des souris transgéniques dotées de « capacités athlétiques » exceptionnelles (6).

Une des premières expériences de recombinaison génétique susceptibles d'avoir des conséquences sur l'amélioration des performances sportives fut réalisée par Se-Jin Lee, un professeur de biologie moléculaire à la « Johns Hopkins Medical School » de Baltimore. Lee a identifié la fonction de la myostatine, une protéine qui dit aux muscles quand ils doivent arrêter de croître. Expérimentant sur la souris, Lee a inactivé le gène de l'animal qui code pour la synthèse de la myostatine. Il obtint des souris aux muscles hypertrophiés. Lorsqu'il publia ses résultats, Se-Jin Lee reçut des e-mails de patients souffrant de maladies musculaires, mais aussi d'athlètes ou d'adeptes du body-building désireux d'accroître leur puissance musculaire de façon artificielle,

et enthousiastes à l'idée d'expérimenter la thérapie génique sur leur propre corps. En 1998, H. Lee Sweeney, professeur de physiologie à l'University of Pennsylvania, publia les résultats d'une expérimentation sur une souris génétiquement recombinée pour produire de l'IGF-1 (insulin-like growth factor), une substance intervenant dans l'anabolisme musculaire. Les souris aux muscles hypertrophiés de Sweeney furent baptisées « Schwarzenegger mice » par la presse américaine. Sweeney reçut, lui aussi, de nombreuses sollicitations d'athlètes désireux de bénéficier rapidement des progrès de la science. Il affirme même avoir été sollicité par l'entraîneur d'une équipe de football américain et par le coach d'une équipe de catcheurs prêts à soumettre toute leur équipe à l'expérimentation génétique. Même quand Sweeney leur expliquait que c'était dangereux, certains athlètes étaient prêts à tenter l'expérience. La possibilité d'un dopage par thérapie génique a également été relancée par les travaux d'une équipe dirigée par Richard Hanson. Les souris génétiquement modifiées par Hanson possèdent des qualités athlétiques exceptionnelles.

Leurs performances sont améliorées de façon spectaculaire. Sur un tapis roulant, elles peuvent courir jusqu'à six kilomètres à la vitesse de vingt mètres/minute, quand les souris normales s'arrêtent au bout de deux cents mètres. Ces modifications sont liées à la surexpression dans le muscle squelettique d'un gène, celui de l'enzyme « phosphoenolpyruvate carboxykinase cytosolique » (PEPCK-C). Cet enzyme est impliqué dans la synthèse du glucose, le « carburant » des cellules, et du glycérol, qui se trouve dans les graisses. L'amélioration de la capacité des souris à courir s'explique par leur consommation d'oxygène, plus élevée de 40 %, et leur faible production d'acide lactique. Interrogé par le quotidien britannique *The Independent*, Richard Hanson admet que le savoir acquis grâce à ses recherches pourraient servir à développer des médicaments améliorant les performances musculaires, ce qui, selon lui, rend « très possible » le détournement de telles molécules par des sportifs à des fins de dopage.

Si, grâce aux nouvelles technologies génétiques, des athlètes pouvaient ainsi bloquer l'expression du gène de la myostatine, augmenter leur production d'IGF-1 ou de PEPCK-C, l'altération serait inscrite dans leur propre génome. La seule façon d'identifier la modification serait, à ce stade, d'avoir recours à la biopsie musculaire, une technique difficilement envisageable dans le cadre de contrôles antidopage réguliers. Des dizaines de gènes susceptibles d'améliorer les performances athlétiques ont été identifiés et pourraient être modifiés pour améliorer les performances sportives. Certains athlètes et entraîneurs suivent avec attention et intérêt l'évolution de ces recherches sur les bases génétiques des performances sportives. Des tentatives d'utiliser la technologie génétique dans le sport ont déjà été réalisées. Un entraîneur allemand a essayé d'obtenir du Repoxygen, un « gène médicament », vecteur de transfert génétique qui induit l'expression du gène de l'érythropoïétine dans les cellules musculaires. Un laboratoire chinois de génétique proposait ses services en matière de recombinaison génétique avant les Jeux Olympiques de Beijing en 2008. On ne sait pas si ces essais de thérapie génique à des fins mélioratives ont abouti à des recombinaisons effectives d'ADN et à l'expression des effets recherchés, mais tout semble indiquer que l'avènement de

ces technologies dans le monde sportif est imminent. Depuis 2003, la commission de génétique de l'Agence mondiale antidopage a financé des programmes de recherche pour détecter la présence de gènes artificiellement recombinés dans l'organisme ou de virus servant de véhicules lors de transferts génétiques. Mais, à ce jour, aucun projet n'a abouti à un test validé par voie sanguine ou dans les urines. Le dopage génétique ne peut être découvert qu'en faisant une biopsie des muscles des athlètes. Le jour où ces technologies d'amélioration deviendront une réalité dans le sport, elles seront extrêmement difficiles à détecter. Pour les contrôleurs de l'antidopage, identifier les « tricheurs » sera alors, plus encore qu'aujourd'hui, une tâche bien délicate. Mais la médecine d'amélioration ne concerne évidemment pas que les sportifs.

### 3. Éthique et philosophie de la médecine d'amélioration

« No matter how intricate the design is, it may still be enhanced, even if the result might be unusual or unimagined. Biology has no fixed boundaries, only opportunities ». (Rothman S., Rothman D., *The Pursuit of Perfection : The Promise and Perils of Medical Enhancement*, New York : Pantheon Books, 2003).

La question de la médecine d'amélioration a attiré l'attention des philosophes et des bioéthiciens. Si leur intérêt pour la question est lié aux plus anciennes et plus connues de ces technologies, comme la chirurgie esthétique, les stéroïdes anabolisants, les hormones de croissance, la Rilatine, le Prozac, il l'est davantage encore aux pouvoirs actuels et futurs de ces biotechnologies – recombinaison génétique somatique ou germinale, nouvelles prothèses intracorporelles, ingénierie cérébrale – qui laissent entrevoir la possibilité de changer durablement le corps et l'intellect, de transformer l'être humain. Même si les applications cliniques de certaines de ces technologies semblent encore incertaines ou éloignées dans le temps, il est important d'étudier dès aujourd'hui leurs conséquences potentielles sur la médecine, la société et l'avenir de l'être humain.

Depuis une dizaine d'années, aux États-Unis d'abord, puis en Europe, de nombreux auteurs se sont penchés sur le thème des technologies d'amélioration. De façon schématique, il est possible de répartir les protagonistes du débat éthique et philosophique sur la question en trois groupes : les bioconservateurs, les penseurs libéraux et les transhumanistes.

Chez les bioconservateurs, c'est le sentiment de peur qui domine. Ils s'inquiètent des risques pour la santé et des conséquences sur la justice sociale, évoquant le spectre de l'émergence d'une « aristocratie biotechnologiquement améliorée ». Les technologies du vivant pourraient restreindre les libertés individuelles en instaurant un conformisme social à l'égard de modifications rendues possibles par la nouvelle médecine. Certains bioconservateurs – à l'instar du bioéthicien Leon R. Kass qui dirigea les travaux du President's Council on Bioethics au moment de la rédaction du rapport *Beyond Therapy* – pensent que les biotechnologies d'amélioration posent des problèmes éthiques plus

fondamentaux qui touchent à l'essence même de l'être humain. Ces problèmes ont trait à la question de la nature humaine et de la dignité humaine qui seraient mises en danger par les biotechnologies. Le « donné naturel » serait ainsi menacé par la démesure d'un homme devenu maître et possesseur de sa propre nature. L'idée d'une altération de la nature humaine peut engendrer chez le bioconservateur un sentiment de dégoût ou de répulsion – baptisé « Yuck factor » par Leon R. Kass – qui l'incite à se méfier de technologies rendant possible l'auto-transformation de l'humain. Au cours de ces dernières années, de nombreux philosophes ont proposé des variations sur ces thèmes bioconservateurs. Mentionnons les livres *Our Posthuman Future* de Francis Fukuyama, *The Future of Human Nature* de Jürgen Habermas, *The Case against Perfection* de Michael J. Sandel, *Enough* de Bill McKibben, *Life, Liberty and the Defense of Dignity* de Leon R. Kass...

Les penseurs libéraux estiment que la décision d'utiliser des technologies d'amélioration relève largement de la liberté individuelle. Les philosophes anglo-américains ont été les premiers à s'intéresser à la question de la modification biophysique de l'être humain. Dès 1984, le philosophe britannique Jonathan Glover publia un livre sur le sujet intitulé *What sort of people should there be ?* (7). L'application des techniques de recombinaison de l'ADN à l'être humain et les possibilités d'agir sur le cerveau humain par des voies technoscientifiques en constituent les thèmes principaux. Beaucoup de gens ont une réaction horrifiée lorsqu'on évoque la possibilité de modifier la nature humaine. Mais cette répulsion ne s'accompagne pas toujours d'objections rationnelles valables. « Peut-on changer la nature humaine ? » constitue la question centrale du livre de Glover. Son objectif est d'analyser et de réfuter les arguments de ceux qui s'opposent par principe à une modification de la nature humaine via l'ingénierie génétique ou l'intervention sur le cerveau. Glover pense que l'adhésion à des règles élémentaires de prudence nous permettrait d'éviter une interdiction définitive de l'ingénierie génétique et cérébrale qu'il serait irréaliste et imprudent d'adopter. Glover revient sur le débat relatif à la modification de la nature humaine et au design génétique dans un ouvrage de 2006 intitulé *Choosing Children*. Glover y défend une éthique libérale proche de celle de John Stuart Mill (8). Le principe central est emprunté à Mill, c'est le principe du tort (*harm principle*) ou principe de non-nuisance. Au vu de ce principe, la morale n'intervient que lorsqu'un dommage concret injustifié, c'est-à-dire un tort, est infligé à autrui. Il s'agit d'abord d'un ancien principe d'éthique médicale, le *nil nocere*, l'idée qu'il faut avant tout éviter de nuire. Dans cette perspective, les décisions relatives à la médecine d'amélioration reposent sur les épaules de l'individu. La liberté individuelle doit pouvoir s'exprimer dans la mesure où un dommage n'est pas infligé à autrui. Glover, par exemple, ne voit pas d'objections majeures à la création d'un « supermarché génétique » qui permettrait aux parents de venir librement choisir les gènes de leurs futurs enfants. Ce concept de marché génétique avait déjà été introduit en 1974 par le philosophe Robert Nozick dans *Anarchy, State and Utopia* : « Prenons l'exemple des manipulations génétiques. De nombreux biologistes ont tendance à penser que le problème est un problème de conception (design), de spécification des meilleurs types de personnes de telle sorte que les biologistes puissent les produire. Ainsi se

soucient-ils des sortes de personnes qu'il doit y avoir, et de qui contrôlera le processus. Ils ne songent pas volontiers, peut-être parce que cela diminue l'importance de leur rôle, à un système dans lequel ils dirigent un « supermarché génétique », répondant aux spécifications individuelles (dans la limite de certaines règles morales) de parents éventuels. Pas plus qu'ils ne pensent à considérer quel est le nombre limité de types de personnes vers lequel le choix des gens convergerait si, de fait, il y avait une telle convergence. Ce système de supermarché possède la grande vertu de n'impliquer aucune décision centralisée établissant le (ou les) type(s) humain(s) futur(s)» (9). Dans la conception libérale défendue par Glover et Nozick, la société doit accepter une large diversité de ce qu'est la bonne vie et admettre que chaque individu a le droit de défendre sa propre conception de l'épanouissement personnel. Au cours de ces dernières années, les prises de position libérales favorables aux technologies d'amélioration se sont multipliées. En 2000, dans un livre intitulé *From Chance to Choice : Genetics and Justice*, quatre bioéthiciens américains – Allen Buchanan, Dan Brock, Norman Daniels et Daniel Winkler – défendent le droit des parents à utiliser l'ingénierie génétique pour « améliorer » leurs enfants (10). En 2002, Gregory Stock, philosophe à UCLA, publie un ouvrage intitulé *Redesigning Humans : Our Inevitable Genetic Future* (11). Dans un texte intitulé « Playing God : Genes Clones, and Luck », Ronald Dworkin, professeur de philosophie du droit à la New York University, s'interroge, dans une perspective libérale, sur les problèmes que soulèvent les biotechnologies appliquées à l'être humain (12). Il rejette l'argument principal de ceux qui pensent que les biotechnologies d'amélioration posent des questions métaphysiques fondamentales touchant à l'essence même de l'être humain. Ces questions essentielles - qui peuvent se traduire chez celui qui les aborde par un sentiment initial de dégoût ou de répulsion à l'égard de certaines applications biotechnologiques – ont trait à la nature humaine et à la dignité humaine. Le « donné naturel » serait ainsi menacé par l'hybris de l'homme « qui joue à Dieu ».

Pour Dworkin, on ne peut pas apprécier la force de la résistance sociale à l'égard de l'ingénierie génétique dans le domaine général ou dans celui du sport sans comprendre quelles sont les racines de l'objection de principe. Cette objection s'exprime dans la métaphore utilisée le plus souvent de façon négative ou péjorative « Playing God » jouer à Dieu. On pense que « jouer à Dieu » constitue un mal intrinsèque indépendamment des conséquences que le jeu pourrait avoir sur les êtres humains. Mais, après tout, pourquoi ne pourrait-on pas jouer à Dieu ? Et d'ailleurs, ne le fait-on pas depuis longtemps ? Pourquoi le geste d'insérer des gènes accroissant la puissance de certains muscles dans le génome de l'embryon du futur athlète serait-il plus terrible que celui de relier l'athlète à un électrostimulateur ou de lui imposer un entraînement particulièrement exigeant ?

Pour PKD, la résistance dépend d'une distinction faite entre ce qui ne dépend pas de nous (notre patrimoine génétique que Dieu ou la nature nous a donné) et ce qui dépend de nous. C'est la frontière entre destinée et liberté, *chance and choice*. Grâce ou à cause de l'ingénierie génétique, ce qui relevait de la destinée dépend (ou dépendra



bientôt) de nous. La possibilité de sélectionner les embryons et de recombinaison de leur ADN transforme la loterie génétique en un choix génétique.

Le philosophe Nicholas Agar, professeur à la Victoria University de Wellington, défend la pratique de l'*enhancement* dans *Liberal Eugenics*, un essai d'éthique appliquée dans lequel il accepte l'eugénisme libéral (13). En 2007, dans son ouvrage *Enhancing Evolution*, John Harris, professeur de bioéthique à l'Université de Manchester, démonte les arguments des bioconservateurs et défend lui aussi des positions favorables à l'utilisation des biotechnologies pour « améliorer la vie humaine » (14). Arthur Caplan, bioéthicien à la University of Pennsylvania, présente des arguments en faveur des *enhancement technologies* dans divers articles. Même s'ils sont prêts à défendre l'idée d'une modification biotechnologique de l'être humain, des penseurs comme Glover, Agar, Harris et Caplan n'adhèrent pas pour autant au mouvement utopiste et hypertecnophile que représente le transhumanisme.

Les penseurs transhumanistes proposent l'adhésion à un programme de modification technoscientifique de l'être humain. L'objectif transhumaniste est que chaque personne puisse bénéficier d'un usage rationnel des biotechnologies d'amélioration. L'enthousiasme technophile des transhumanistes est sans limite. Si on applique leur projet, les transhumanistes nous promettent une meilleure santé, une vie plus longue, un intellect amélioré, des émotions enrichies et, bien sûr, un bonheur indicible. Leur programme, qui peut être résumé par le slogan « Living longer, healthier, smarter and happier », est de transcender les formes actuelles de l'être humain. Les défenses les plus argumentées du transhumanisme se trouvent dans les textes des philosophes Nick Bostrom, Julian Savulescu (15) et James Hughes (16). Le transhumanisme est un mouvement qui s'est développé au cours des deux dernières décennies. Bostrom, qui reprend à Condorcet le concept de perfectibilité de l'être humain, affirme que le transhumanisme doit être considéré comme un prolongement de l'humanisme des Lumières. Le transhumanisme, c'est l'humanisme des Lumières plus les technologies. Pour améliorer l'être humain et le rendre plus heureux, toutes les technosciences sont convoquées : l'ingénierie génétique, les technologies d'intervention sur le cerveau, l'intelligence artificielle, les nanotechnologies ainsi qu'une technoscience prospective que le génie de l'homme ne manquera pas de mettre au point dans sa quête de perfection... Certains critiques ont assimilé le transhumanisme au Meilleur des Mondes d'Aldous Huxley. Mais la comparaison ne tient pas. Le modèle que décrit Huxley correspond à une société totalitaire qui pratique une forme radicale d'eugénisme d'État. Le transhumanisme est une utopie technoscientifique et libérale qui repose sur le pari que les hommes choisiront librement d'avoir recours aux technologies d'amélioration. Bostrom défend l'idée égalitariste d'un large accès à ces technologies. Chaque individu devrait avoir la liberté d'utiliser de ces techniques. Bostrom distingue liberté morphologique (*morphological freedom*), la liberté de se transformer en ayant recours à la technoscience, et liberté reproductrice (*reproductive freedom*), la liberté des parents d'avoir recours au design génétique et aux techniques de reproduction de leur choix. Pour les transhumanistes, l'attitude la plus sage consiste donc à embrasser



le progrès technologique en défendant les droits de l'homme et la liberté de choix. Même s'ils admettent les dangers relatifs à l'utilisation des technologies d'amélioration et la nécessité morale d'identifier et de prévenir ces risques, les transhumanistes considèrent que les technologies fourniront des avantages incomparables aux humains modifiés du futur. Ils acceptent l'idée que le programme transhumaniste basé sur la liberté individuelle de s'autotransformer puisse un jour aboutir à la création d'un « posthumain ». Dans cette optique, le progrès technique devient une sorte de dogme religieux à caractère scientiste et prométhéen. Le transhumanisme est une utopie technoscientifique, une religion du progrès fondé sur l'impératif technicien et l'idée du remodelage de la nature et de l'humain.

Les dangers de la médecine d'amélioration ne doivent pas être négligés, en particulier si elle conduit à l'auto-modification évolutive prônée par les transhumanistes. Mais, ainsi que le souligne Gilbert Hottois, vouloir renoncer aux risques comme aux espérances ne paraît pas viable à long terme. L'humain est homo faber, il est un artisan de lui-même. Il est vain de vouloir nier cette potentialité démiurgique de l'humain car il est certain que nous y serons confrontés dans l'avenir. L'homme manifestera toujours le désir de conquérir de nouvelles frontières. L'idée que le naturel représente ce qui peut être ou doit être est étranger au domaine de la biomédecine. Il s'agit donc à nos yeux de défendre une éthique libérale ouverte à l'esprit d'aventure de la recherche scientifique, une éthique compatible avec l'idéal de l'ingénieur en biomédecine mais qui reste sensible aux appels à la prudence.

## RÉSUMÉ

Dans la biomédecine contemporaine, les nouveaux médicaments et technologies thérapeutiques peuvent être utilisés non seulement pour soigner les malades, mais aussi pour améliorer certaines capacités humaines : design génétique, modification des fonctions cognitives et émotionnelles, augmentation de la durée de vie, amélioration des performances sportives... Cette évolution représente un changement de paradigme dans la pratique médicale. On n'attend plus de celle-ci la simple restauration de la santé. On lui demande de prendre en charge le « perfectionnement de l'être humain ». Cet article étudie les questions éthiques et philosophiques que pose l'émergence de cette médecine d'amélioration.

## SUMMARY

In the contemporary biomedicine, the new medicines and technologies can be used not only to cure the patients but also to enhance human capacities : genetic design, alteration of cognitive and emotional functions, increase in life-span, or to boost performances in sport... This evolution represents a paradigmatic change in the medical practice. It is not the mere restoration of health which is expected anymore. What is required is « the perfectibility of the human being ». In this article, the emergence of the « enhancement technologies » is examined from an ethical and philosophical perspective.

## BIBLIOGRAPHIE

1. The President's Council on Bioethics, *Beyond therapy : Biotechnology and the pursuit of happiness*, New York, Dana Press, 2003.
2. MAHER B., « *Poll results : look who's doping* », *Nature*, vol. 452, p. 674-5., 2008.
3. ELLIOTT C., *Better than well : American medicine meets the American dream*, New York, W.W. Norton, 2003.
4. MISSA J.-N. et PERBAL L. (eds.), « *Enhancement* » - *Éthique et philosophie de la médecine d'amélioration*, Paris, Vrin., 2009.
5. QUEVAL I., *S'accomplir ou se dépasser. Essai sur le sport contemporain*, Paris, Gallimard, 2004.
6. FRIEDMANN T., RABIN O., FRANKEL, T.S., *Gene doping and sport*, *Science*, 327, 2010, p. 647-648.
7. GLOVER J., *What Sort of People Should There Be ?*, London, Pelican, 1984.
8. GLOVER J., *Choosing Children. Genes, Disability and Design*, Oxford, Clarendon Press, 2006.
9. NOZICK R., *Anarchy, State and Utopia*, New York, Basic Books, p. 315, 1974.
10. BUCHANAN A., D.W. BROCK, N. DANIELS, and D. WIKLER, *From Chance to Choice : Genetics and Justice*, Cambridge, Cambridge University Press, 2002.
11. STOCK G., *Redesigning Humans : Our Inevitable Genetic Future*, Boston, Houghton Mifflin Company, 2002.
12. DWORKIN R., « *Playing God : Genes, Clones, and Luck* », in DWORKIN R., *Sovereign Virtue. The Theory and Practice of Equality*, Cambridge MA, Harvard University Press, p. 427-452, 2002.
13. AGAR N., *Liberal Eugenics. In Defence of Human Enhancement*, London, Blackwell, 2004.
14. HARRIS J., *Enhancing Evolution. The Ethical case for Making People Better*, Princeton, Princeton University Press, 1997.
15. SAVULESCU J., BOSTROM N., (eds.), *Human Enhancement*, Oxford, Oxford University Press, 2009.
16. HUGHES J., *Citizen Cyborg : Why Democratic Societies Must Respond to the Redesigned Human of the Future*, Boulder, Westview Press, 2004.

\*

\* \*

## Discussion

*M. P. Lefèbvre.* – Votre exposé nous a passionnés et je remercie le Secrétaire perpétuel de vous avoir invité à notre tribune. Vous nous avez parlé du choix entre « loterie génétique » et « choix génétique » et des options que sont le bio-conservatisme et l'éthique libérale. Pouvez-vous situer notre pays dans ce contexte, eu égard à l'inculpation récente d'un confrère gynécologue auquel il serait reproché de satisfaire le choix des parents quant au sexe de l'enfant à venir dans un processus de fécondation *in vitro* ? Il y a, me semble-t-il, dans cette demande, un choix strictement personnel sans effet majeur sur la société.

*M. J.-N. Missa.* – Si on adopte l'éthique libérale, il n'y a effectivement aucune objection à la pratique du choix du sexe. En Belgique, le fonctionnement du Comité de Consultatif de Bioéthique se caractérise par son pluralisme moral. En 2003, le Comité a produit un avis relatif au choix du sexe pour des raisons non médicales. J'ai participé à la conception de cet avis. Dans les conclusions du rapport, différentes positions sont exprimées. Certains membres sont hostiles au choix du sexe. D'autres considèrent qu'il n'y a pas de raison éthique de préférer que ce choix soit imposé par le hasard plutôt que d'être l'expression du désir des parents. Selon eux, le choix du sexe ne peut s'appliquer que dans le cadre du « family balancing », pour « rééquilibrer » une famille où il n'y aurait que des garçons ou des filles. Pour ma part, sur ce point, je partage le point de vue libéral de penseurs comme Jonathan Glover ou Nicholas Agar, et je suis convaincu que dans un avenir proche, les possibilités de design et de choix génétiques vont progressivement être acceptées par la société. Les normes juridiques conservatrices devront s'ouvrir aux nouvelles pratiques. Mais il faut veiller à ce que cette évolution se fasse de façon prudente et progressive.

*M. S. Louryan.* – Je voudrais remercier M. Missa pour nous avoir démontré que les Drs Moreau, Lerne et Mabuse sont parmi nous. Je pense qu'il faut demeurer très vigilant quand on observe, notamment, le développement de médecines à l'éthique douteuse, telle que la médecine anti-âge. Dans le domaine de l'anatomie, on peut déplorer les excès des Drs Rabischong ou Von Hagens, dont les objectifs ressortissent à la mauvaise science-fiction. Je pense que l'humanité doit demeurer modeste quant à sa place dans la biosphère et ses conditions d'émergence. Dans l'optique libérale que vous citez, la notion de tort infligé à autrui ne devrait-elle pas être élargie à la biosphère ?

*M. J.-N. Missa.* – Vous avez raison de dénoncer les pratiques de médecins qui ne reposent pas sur des données scientifiques sérieuses. Il y a aujourd'hui un décalage entre le rêve des transhumanistes de modifier biotechnologiquement l'être humain et les possibilités encore très modestes de la biomédecine d'amélioration. Je pense que la gamme des technologies d'amélioration disponibles va rapidement s'étendre et que les gens auront de plus en plus recours à ces technologies pour lutter contre le vieillissement, améliorer leur cognition, doper leurs performances athlétiques... Mais ces technologies ne sont pas produites par des « apprentis sorciers » ou des « savants fous » comme le Dr Moreau ou le Dr Lerne. Ces technologies d'amélioration sont

généérées par l'activité générale de la science, de façon souvent non intentionnelle. Lorsque le Dr Sweeney, spécialiste de thérapie génique, modifie le génome de cellules musculaires en y injectant l'ADN qui code pour l'IGF1, son objectif de départ est d'aider des malades souffrant de dystrophies musculaires, pas d'aider des athlètes à améliorer leurs performances. La « médecine dopante » est un produit de la science orthodoxe. Vous avez raison de dire que l'éthique libérale prend insuffisamment en compte les conséquences collectives de prises de décision individuelles.

*M<sup>me</sup> D. Bron.* – L'éthique libérale est la seule attitude défendable, en vue du contrôle strict des progrès inéluctables en thérapie cellulaire. L'exemple en est l'embryon sélectionné sur son typage médical avant implantation *in vivo* (par FIV) pour que le cordon de l'enfant à naître puisse guérir la petite sœur malade qui avait besoin d'une greffe de cellules souches. Ce scandale éthique qui a fait la une de la presse en Angleterre est aujourd'hui ressenti comme une attitude défendable dans des circonstances bien définies par des experts.

*M. J.-N. Missa.* – Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire ont relancé la question de l'eugénisme. Il ne s'agit plus de l'eugénisme d'Etat inspiré de Galton qui a marqué négativement l'entre-deux-guerres, mais bien d'un nouvel eugénisme libéral reposant sur les décisions individuelles de parents qui souhaitent avoir recours à des technologies de diagnostic prénatal et préimplantatoire, ou à des techniques de design génétique. Quand elles ne concernent pas le diagnostic d'anomalies génétiques graves, l'utilisation de ces technologies engendre parfois des réactions émotionnelles négatives dans le public. Or, non seulement ces appréciations intuitives souvent irrationnelles ne sont pas universellement partagées, mais elles peuvent encourager des critères de discrimination extrêmement dangereux. Il me paraît illusoire et peu pertinent de vouloir imposer une morale universelle conservatrice ou technophobe interdisant a priori tout choix génétique ou toute modification du génome humain dont l'objectif ne serait pas purement thérapeutique. Il importe de s'opposer à toute forme de paternalisme prétendant imposer l'interdiction de technologies de diagnostic qui pourraient avoir un impact positif sur la vie des personnes. Je plaide donc en faveur d'une acceptation prudente et régulée des technologies de diagnostic et, dans le futur, de l'ingénierie génétique appliquée à l'être humain, une régulation qui ouvre la porte aux possibilités nouvelles offertes par les technosciences de la reproduction de manière à susciter le moins de souffrance possible, en même temps que le plus de possibilités d'épanouissement.

*M. J. Frühling.* – Je félicite d'abord le Pr. M. Missa pour sa conférence captivante et innovatrice car c'est la première fois qu'on a parlé, autant que je sache, du dopage dans les sports de compétition devant la Compagnie.

Après votre conférence complète, j'aimerais encore attirer votre attention, ainsi que celle de mes Collègues, sur le volet politique de ces pratiques, car beaucoup de pays en voie de développement ou récemment enrichis, utilisent les résultats sportifs retentissants de leurs citoyens pour améliorer l'image de marque de leur pays ou

carrément faire connaître certaines contrées dont on ne parle jamais. Souvent ils « achètent » les citoyens d'autres pays, leur donnent un passeport et éventuellement une autre religion et surtout ils assurent un encadrement optimal avec les entraîneurs recherchés en Europe ou aux Etats-Unis.

Ainsi, après 1990-91, la majorité des entraîneurs des équipes nationales de l'ancienne Allemagne de l'Est a pris le chemin de ces différents pays en voie de développement appliquant leur technologie de dopage à l'aide de laquelle la « DDR » comptant dix-sept millions d'habitants est devenue, entre 1968 et 1990, la première puissance sportive du monde.

Petit clin d'œil et retour à votre phrase introductive. Après la finale du championnat du monde de football le 6 juillet 1954, on a trouvé un certain nombre de seringues dans les vestiaires de l'équipe allemande. Les intéressés ont avoué trente ans après qu'il pouvait s'agir d'injections de vitamine C dont auraient bénéficié les joueurs allemands.

Les temps évoluent et, récemment, dans une émission télévisée en Allemagne, on a parlé ouvertement, *a posteriori*, de l'utilisation des produits dopants, peut-être du type amphétamines.

\*  
\* \*

## ALLOCUTION DE M. L. HUE

### Président sortant

Monsieur le Président,  
Messieurs les Secrétaires perpétuels,  
Chers membres du Bureau,  
Chers Collègues,  
Mesdames, Messieurs,

Au terme de mon mandat et en ce début d'année, qu'il me soit permis tout d'abord de vous adresser mes meilleurs vœux de santé et de succès, et ensuite de vous remercier de m'avoir accordé votre confiance. Cela m'a valu de siéger au bureau pendant cinq années consécutives et m'a permis de découvrir les nombreuses qualités de ses membres avec qui j'ai eu l'honneur et le plaisir de travailler pendant ces cinq ans.

Le Bureau, cet espèce de « melting pot » interuniversitaire, cet assemblage apparemment hétéroclite où chaque chapelle est représentée équitablement, le Bureau fonctionne de façon remarquablement efficace, dans la bonne humeur, le respect des individualités au delà des clivages traditionnels et stériles. Une belle leçon de démocratie basée sur le respect et la confiance, où prétention et suffisance n'ont que faire. J'y ai trouvé énormément de satisfaction. L'occasion m'est donnée ici de dire tout le bien que je pense des membres du Bureau, des personnalités attachantes dont je voudrais esquisser quelques traits.

Fin mars, le Secrétaire perpétuel vous présentera le rapport d'activité de l'année écoulée. Pour ma part, je ferai preuve de mémoire sélective et n'évoquerai que quelques événements qui m'ont semblé marquants.

Comme vous le savez, le Bureau veille à la réalisation des missions de notre académie, à savoir essentiellement le conseil des autorités publiques en matière médicale et le soutien de l'activité scientifique en ce domaine. Dans cette perspective et au cours de cette année écoulée, le Bureau a pris plusieurs décisions qui engagent notre avenir. Je pense notamment à l'organisation de l'élection des nouveaux membres de notre Académie et à l'élection de notre collègue A. Ferrant au poste de Secrétaire perpétuel pour un mandat de cinq ans. Moins loquace que son prédécesseur, il affiche cependant, comme lui, une détermination inébranlable autant que désintéressée, un avantage appréciable pour mener à bien sa tâche. Je pense également au recrutement du Directeur administratif appelé à succéder à M. J. Dubucq en octobre prochain.

Je tiens ici à saluer l'implication, la fougue, je dirais même l'acharnement, de notre Secrétaire perpétuel dans la conduite de ces affaires. Ceci s'est fait pendant les travaux de rénovation du palais des Académies, circonstances difficiles, qualifiées de kafkaïennes par notre Secrétaire perpétuel se souvenant sans doute de l'époque stalinienne. Il a d'ailleurs réagi et saisi cette occasion pour donner libre cours à sa

colère révolutionnaire et anti-bolcheviste. Fort heureusement, ses protestations n'ont pas empêché la rénovation des bâtiments.

En matière de communication, la réalisation d'affiches annonçant nos conférences mensuelles, ne pouvait que me réjouir. Nous la devons à notre collègue B. Lengelé qui a trouvé là une autre façon d'exprimer sa veine artistique et qui, dans un élan remarqué de générosité, a fait don à notre Compagnie d'un pointeur digne de ce nom. « *Tout vient à point à qui sait attendre* », dit fort bien l'adage.

La décision de mise à jour et de modernisation du site internet de notre Académie me réjouit tout autant. Notre collègue A. Albert a accepté de diriger cette entreprise. Il met ainsi au service de l'Académie son savoir-faire et, caché sous son air bonhomme, un redoutable souci du détail et de l'organisation. Je lui en suis particulièrement reconnaissant.

L'attribution de prix couronnant des travaux scientifiques fait partie de notre soutien à la recherche. La cérémonie de remise des prix en juin dernier a recueilli un franc succès reflétant bien le dynamisme et la qualité de la recherche biomédicale dans notre communauté. On peut dès lors s'étonner et déplorer l'absence de journalistes à cette cérémonie particulièrement réussie.

Notre soutien à la recherche biomédicale se concrétise également par l'attribution de bourses de doctorat à des jeunes chercheurs-cliniciens. Décision a été prise de prolonger de deux ans notre soutien financier aux deux chercheurs déjà recrutés. De plus, nous nous sommes engagés à soutenir chaque année un nouveau candidat chercheur-clinicien, dans la mesure où nos finances le permettent. Il a donc fallu modifier notre portefeuille patrimonial afin de pérenniser nos revenus et d'honorer ainsi nos engagements financiers. A cette occasion, je tiens à remercier notre collègue J. Boniver, Président de la Commission de comptabilité en charge de la gestion du patrimoine, qui nous a impressionnés par la perspicacité de son jugement, mais surtout par son bon sens, une qualité rare et particulièrement appréciée lorsqu'il s'agit de gros sous.

À l'actif de notre soutien à la recherche, il faut aussi mettre le colloque international consacré à l'avenir de la recherche clinique européenne, colloque organisé par notre collègue F. Meunier. De même, il convient de citer le symposium consacré à la transplantation et organisé par le vice-président J.-B. Otte en collaboration étroite avec notre collègue M. De Broe de l'Académie flamande de Médecine. Ces deux manifestations scientifiques d'actualité ont remporté un succès mérité, tant par la qualité des orateurs que par celle des organisateurs.

Enfin, l'organisation de nos conférences mensuelles autour d'une thématique propre, envisagée à la fois sous ses aspects scientifiques et cliniques, a souligné la pertinence et la complémentarité évidente de ces deux approches. À mon grand regret et malgré des qualités incontestables, la généralisation des matinées thématiques et leur accréditation par l'INAMI n'ont pas réussi à attirer un public plus nombreux. Il s'agit là d'un souci

dont le Bureau est conscient. Une autre préoccupation du Bureau est l'insatisfaction, voire l'irritation, manifestée par plusieurs collègues, y compris au sein du Bureau, à propos de la procédure électorale régie par nos statuts. Le message est clair et a été entendu. Ainsi la Commission des statuts va reprendre du travail et fera des propositions qui vous seront soumises en temps voulu. « *Festina lente* », « *Hâte-toi lentement* » sera, je le crains, sa devise.

Dans les quelques minutes qui me restent, je souhaite exprimer ma reconnaissance au Vice-président W.J. Malaisse et au nouveau Président P.-P. Pastoret pour le soutien et les encouragements qu'ils m'ont apportés. Pleines de bon sens et toujours à propos, les questions de W.J. Malaisse nous ramènent discrètement sur terre et nous forcent à vérifier des détails qui souvent ne le sont pas. Quant au Président Pastoret, adepte récent du port de la cravate, l'étendue de sa culture scientifique, sa vivacité intellectuelle et la pertinence de ses remarques m'ont toujours impressionné, de même que l'enthousiasme, voire le lyrisme, avec lesquels il entreprend toute chose. Il ne fait pas de doute que l'avenir du Bureau est bien assuré.

À m'entendre, vous aurez compris que j'ai beaucoup apprécié le travail en équipe au cours de mes mandats successifs. Et le dernier en particulier qui m'a permis de collaborer étroitement avec le Secrétaire perpétuel. N'ayant pas été élevé à la cour impériale austro-hongroise, ni d'ailleurs dans la hantise des rouges, j'avais craint le pire. Mais, très rapidement, sont apparues entre nous une complémentarité et une convergence de vues qui se sont révélées fort utiles. Et surtout une réelle connivence que je ne suis pas près d'oublier. Je tiens à saluer ici, mais au delà des complaisances académiques de circonstance, non seulement le dévouement et les qualités d'organisateur exceptionnel du Secrétaire perpétuel, qualités que j'avais déjà soulignées, mais également ses qualités humaines qui m'ont ravi et ont agrémenté nos entretiens. Merci Monsieur Frühling !

Je voudrais m'arrêter ici tout en souhaitant bon vent à la nouvelle équipe et en vous remerciant de votre attention.

*(Applaudissements)*



**ALLOCATION DE M. P.-P. PASTORET****Président pour 2011**

Messieurs les Secrétaires perpétuels,  
Monsieur le Président sortant,  
Chers Collègues,  
Mesdames, Messieurs,

Comme j'y suis encore autorisé en ce début d'année 2011, je me permets de vous adresser à tous mes meilleurs vœux pour une excellente année et surtout une bonne santé dont vous êtes les garants.

Vous m'avez fait beaucoup d'honneur en m'élisant à la présidence de notre Compagnie ; le dernier Médecin vétérinaire élu à cette fonction était le Professeur Jules Derivaux en 1989, qui m'a enseigné et pour qui j'avais énormément d'estime. J'espère pouvoir faire aussi bien que lui. Je voudrais aussi en cette occasion qui m'est donnée, rappeler, avec émotion, la mémoire du Professeur Fernand Schoenaers, ancien membre de notre Académie, qui fut mon mentor et à qui j'ai succédé au niveau universitaire.

Comme l'avait dit mon prédécesseur, le Professeur Louis Hue, dans son allocution d'entrée pour l'année 2010, la présidence de notre Académie n'est pas seulement un honneur, mais également une charge que je m'efforcerai de remplir au mieux. J'en profite pour le féliciter de la façon remarquable avec laquelle il s'est acquitté de cette tâche.

J'ai eu énormément de plaisir à travailler avec les membres du Bureau sortant, les Professeurs Willy Malaisse, Jacques Boniver, Augustin Ferrant, le Chevalier Benoît Lengelé et le Professeur Adelin Albert. Je me réjouis de travailler cette année avec le Bureau entrant, les Professeurs Luc Angenot, Augustin Ferrant, Willy Malaisse, Jean-Bernard Otte, Adelin Albert et Georges Casimir.

Je voudrais surtout adresser tous mes remerciements à notre Secrétaire perpétuel actuel, le Professeur János Frühling, toujours plein d'énergie et d'initiatives, qui a accepté de prolonger son mandat pour assurer la continuité du travail de notre Académie dans des circonstances particulièrement difficiles. Je vous rappelle que dans son discours d'entrée en fonction, il nous avait dit que pour lui cette fonction était la dernière épreuve à laquelle il acceptait de se soumettre et qu'il espérait mener à bonne fin. Je souhaite également adresser mes plus vifs remerciements au Professeur Augustin Ferrant, nouveau Secrétaire perpétuel élu, qui a accepté de partager dès maintenant cette responsabilité avec János Frühling pendant quelques mois, toujours dans le même souci d'assurer la continuité de notre travail, car l'année 2011 promet d'être mouvementée. Justement le travail ne va pas manquer cette année, car plusieurs chantiers viennent d'être mis en œuvre.

Le premier concerne l'amélioration du site web de notre Compagnie pour lui donner plus de visibilité ; ce remaniement sera confié à une firme privée sur base d'un cahier des charges rédigé par le Professeur Adelin Albert. Cela ne se fera donc pas sans répercussion sur les finances de notre Académie, mais heureusement, nous pouvons compter sur la diligence de notre Commission de comptabilité sous la Présidence du Professeur Jacques Boniver.

Le deuxième chantier sera la révision des Statuts de notre Compagnie. Une révision sans doute mineure vu le travail remarquable réalisé par l'ancienne Commission qui a rédigé nos Statuts actuels ; ces Statuts ont déjà subi quelques modifications sans atteinte à l'essentiel grâce aux propositions de notre Président, le Professeur Louis Hue. L'application de nos Statuts à la lettre a cependant mis au jour certaines difficultés qui, nous l'espérons, pourront être corrigées à l'occasion de leur révision. En conséquence, les nouvelles propositions de nomination de six postes de membres ordinaires seront reportées en 2012, afin de tenir compte des améliorations éventuellement apportées dans la procédure de nomination au cours de l'année 2011. Cependant les nouveaux Statuts modifiés ne pourront pas être ratifiés avant 2013.

Un troisième chantier pourrait être une légère modification de l'organisation de nos séances mensuelles, en dehors de celles obligatoires qui rythment la vie de notre Compagnie. Certains d'entre vous ont en effet suggéré de substituer à deux séances mensuelles parmi les onze annuelles, deux séances moins protocolaires, qui seraient consacrées à des mini-symposia thématiques. Les projections actuelles du programme de l'année 2012 nous donnent certaines latitudes, et nous pourrions entamer cette nouvelle organisation dès cette année. Les orateurs potentiels ont déjà été avertis par notre Secrétaire perpétuel, pour confirmer leur invitation, tout en les avertissant que la formulation définitive du programme était encore en discussion.

Pour ce qui me concerne, tenant compte de mes antécédents d'infectiologiste, je souhaiterais mettre l'accent sur les zoonoses et, dans une moindre mesure, sur les espèces envahissantes et leurs conséquences en santé publique et en santé animale, et sur la biodiversité des espèces animales domestiques ou sauvages. Ces deux thèmes sont en réalité étroitement liés. Parmi les 1415 agents pathogènes recensés chez l'homme, ce qui inclut 217 virus et prions, 538 bactéries et rickettsies, 307 mycètes, 66 protozoaires et 287 helminthes, 868, c'est-à-dire 61 %, sont considérés comme zoonotiques et 175 agents pathogènes seraient associés à des maladies émergentes. De ces 175 agents responsables d'infections émergentes chez l'homme, 132, c'est-à-dire 75 %, sont zoonotiques, dont la majorité en provenance de la faune sauvage.

La nomenclature internationale reconnaît actuellement grosso modo 5.000 virus identifiés, mais leur nombre probable pourrait largement excéder 130.000 selon les premières estimations, sans tenir compte de l'existence des quasi-espèces. J'espère au cours de ma présidence organiser un symposium consacré « A la découverte de nouveaux virus ».

Si l'on se tourne vers la biodiversité des mammifères, nos plus proches cousins, on recense actuellement 5.416 espèces différentes, alors que le nombre attendu d'espèces devrait atteindre 5500 ; nous en sommes vraisemblablement à la fin de l'inventaire avec 99 % des espèces inventoriées.

Parmi les mammifères on compte 2.277 rongeurs ; ils représentent donc 42 % des mammifères connus. Ce nombre est particulièrement impressionnant si l'on tient compte du fait que les rongeurs sont à l'origine de nombreuses infections zoonotiques. On compte également 1.116 espèces de chiroptères et donc de 20.6 % du nombre total de mammifères. Ce chiffre est aussi impressionnant, car les chiroptères sont le réservoir à l'origine de nombreuses infections zoonotiques émergentes récentes.

On ne peut également passer sous silence la biodiversité des espèces domestiques, fruit de millénaires de domestication et de sélection. Il faut tout d'abord se rappeler que le cheval a accompagné l'homme dans son évolution et s'est révélé un auxiliaire indispensable pendant des siècles, au point que l'on a pu parler des civilisations du cheval avant la mécanisation.

Il y a actuellement plus ou moins 700 races de bovins reconnues au monde, dont la plupart au bord de l'extinction. Plus intéressant, il y a plus de 300 races de chiens reconnues qui montrent une remarquable variabilité phénotypique et génotypique. Du point de vue médical, les canidés sont sans doute les mieux étudiés au niveau individuel et présentent des pathologies comparables à celles de l'homme et qui varient selon les races. L'accès actuel à l'ensemble du génome canin permettra, grâce à des caractérisations phénotypiques particulièrement fines, d'élucider les bases génétiques de certaines pathologies humaines.

Il me semble qu'à l'heure actuelle, notre Académie ne peut plus ignorer la place des animaux de compagnie comme les chiens et les chats, et ce pour plusieurs raisons :

- la place du chien en pathologie comparée ;
- le fait que, à la suite de l'évolution de l'élevage des animaux de rente, les animaux de compagnie sont actuellement les plus proches commensaux de l'homme, à la ville comme à la campagne ;
- les bénéfices sociaux que procurent les animaux de compagnie, en particulier aux personnes les plus défavorisées et aux personnes âgées.

Je continuerai donc à insister pour que notre Académie prenne en considération nos amis à quatre pattes dans les années à venir.

*(Applaudissements)*

\*  
\*   \*

## Communications du Bureau

Aux communications du Bureau, le Secrétaire perpétuel signale le décès du Pr. Jean Montreuil, décédé le 16 juillet 2010, à l'âge de 89 ans. Professeur à l'Université de Lille, spécialiste en virologie, il avait élu correspondant étranger le 1<sup>er</sup> juin 1985 et promu membre honoraire étranger le 26 novembre 1994. Une minute de silence est observée en sa mémoire.

Il annonce ensuite différents prix qui nous ont été transmis par le F.N.R.S., notamment l'annonce d'un prix destiné à trois candidates femmes au mandat d'Aspirant – Bourses l'Oréal-l'Unesco 2011 » préparant une thèse de doctorat dans les domaines concernés. Les candidatures doivent parvenir au F.N.R.S. pour le 28 février 2011.

Annonce de la part du *Journal du Médecin* pour un appel aux candidatures pour le Prix Galien 2010 qui a pour but d'encourager d'une part la recherche pharmaceutique et d'autre part la recherche en pharmacologie clinique et fondamentale. Les prix seront décernés le 6 juin 2011. Les candidatures doivent parvenir au secrétariat du Prix Galien au plus tard le 15 mars 2011.

L'annonce du Prix Pfizer destiné à un projet innovateur dans le domaine de recherches en physiopathologie dans le sens large, ouvrant de nouvelles perspectives en médecine humaine. Prix d'un montant de 25.000 euros. Les candidatures doivent parvenir au F.N.R.S. pour le 1<sup>er</sup> mars 2011.

L'annonce du Prix scientifique AIC (Academy of Immunology for Clinicians). Prix qui récompensera en 2011 une contribution dans le domaine de la gastroentérologie, en 2012 dans celui de la dermatologie, et en 2013 dans celui de la rhumatologie. Les candidatures doivent parvenir au F.N.R.S. pour le 1<sup>er</sup> mars 2010.

L'annonce du Prix scientifique Alcatel-Lucent Bell qui récompensera une thèse de doctorat portant sur une étude originale concernant de nouveaux concepts et/ou applications dans le domaine des techniques de l'information et de la communication biomécale y comprise. Prix d'une valeur de 8.000 euros. Les candidatures doivent parvenir au F.N.R.S. pour le 1<sup>er</sup> mars 2011.

L'annonce du Prix annuel IBM Belgium d'Informatique/F.R.S. – F.N.R.S. qui récompensera la meilleure thèse de doctorat apportant une contribution originale aux Sciences de l'Informatique ou à ses applications, domaine biomédical y compris. Les candidatures doivent parvenir au F.N.R.S. pour le 1<sup>er</sup> mars 2011.

\*  
\* \*

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 2011. Cette liste, moyennant une modification, est approuvée.

\*  
\* \*

Séance publique du 26 février 2010

---



## SÉANCE PUBLIQUE DU 26 FÉVRIER 2011

---

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

Sont présents :

MM. J. Milaire, H. Firket, R. Görtz, Ch. Chalant, A. Govaerts, T. Godfraind, J. Mulnard, P.-J. Kestens, J.-C. Demanet, P. Vanderhoeft, R. Bernard, M. Abramow, J.E. Dumont, Ch. van Ypersele de Strihou, A. Burny, G. Franck, J.-J. Vanderhaeghen, A. Dresse, M. Wéry, membres honoraires ;

MM. M. Lamy, J. Brotchi, L. Angenot, R. Lauwerys, P.J. Van Houtte, Th. de Barsy, J. Fissette, M<sup>me</sup> J.-A. Stiennon-Heuson, MM. J. Boniver, J.-C. Schoevaerds, M<sup>me</sup> F. Portaels, MM. L. Hue, B. Van den Eynde, P. Van Canghai, R. Kramp, M<sup>me</sup> D. Balériaux, MM. J.D. Born, A. Ferrant, J. Nève, J.-C. Henquin, J.-L. Balligand, M<sup>me</sup> F. Meunier, membres titulaires ;

MM. J. Content, J. Libert, J. Crommen, S. Louryan, O. Devuyst, M<sup>me</sup> M. Piccart, MM. G. Casimir, P. Coulie, M<sup>me</sup> A. Noël, MM. E. Constant, R. Reding, Fr. Lemaigre, L. Willems, J.-C. Renauld, Y. Beguin, membres ordinaires.

\*

\* \*

MM. E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, L.-C. Pouplard, P. Lefèbvre, membres honoraires ; G. Fillet, R. Limet, L. Delattre, J. Melin, Y. Pirson, membres titulaires ; R. Vanwijck, F. Houssiau, E. Sokal, J.-C. Pector, Y. Carlier, J. Klustersky, A. Albert, B. Lengelé, Ch. Delloye, Y. Englert, D. Giet, R. Reding, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

\*

\* \*



**Professeur Louis JEANMART**  
(1929-2010)



L'éloge académique du regretté Confrère le Professeur Louis Jeanmart, membre honoraire belge, est prononcé par M<sup>me</sup> le Professeur D. Balériaux, membre titulaire et M. le Prof. S. Louryan, membre ordinaire.

## ÉLOGE ACADÉMIQUE DU PROFESSEUR L. JEANMART

par

M<sup>me</sup> D. BALÉRIAUX, membre titulaire

Madame Jeanmart,  
Mesdames Jeanmart,  
Monsieur le Président,  
Mesdames, Messieurs,  
Chers collègues,

Il me revient à présent d'évoquer, non sans émotion, Louis Jeanmart : l'homme, l'Académicien, le Président de nombreuses sociétés, le chef de service, l'ami...

Le Prof. Louis Jeanmart était une personnalité attachante et « inhabituelle » dans le paysage du monde académique, clinique et universitaire.

Il fut propulsé dans ce monde, à ma connaissance, sans vraiment l'avoir choisi ni voulu. C'était avant tout un homme que l'on caractériserait en termes modernes d'« homme de communication », homme de consensus, un homme qui réussissait à rassembler ceux qui avaient tout pour diverger.... Il arrivait à faire collaborer des personnes issues d'horizons très différents. Il fut un guide pour nombre de ses collaborateurs et étudiants, un vrai général chinois qui reste à l'arrière pour mieux diriger, tout en sachant parfaitement ce qui se passe en première ligne !

Homme jovial, sensible, humble, « paternel au sens le plus noble », il savait écouter et stimuler ses collaborateurs... Monsieur Jeanmart, avec sa grande carrure avait beaucoup d'humour et n'était guère dupe de la comédie humaine, tout en se prenant aux jeux de réunir, d'organiser, de présider... Pas toujours très loquace, il savait résumer une situation complexe en quelques mots incisifs. Très réaliste et pragmatique, il ne se battait pas contre des moulins. Louis Jeanmart était dans son service un patron disponible, aimant partager le travail clinique. Il aimait la paix au sein de son service, soutenant des projets à condition qu'ils ne génèrent point de conflits !

Défendre une jeune élève qui décida de reprendre aux neurochirurgiens et aux neurologues la réalisation d'actes neuroradiologiques plus invasifs lui posa problème mais il l'accepta non sans craintes et quelques soupirs, mais il fut toujours prêt à défendre son équipe, son élève turbulente aux yeux des correspondants...

La science l'intéressait. Toutefois, l'organisation, l'enseignement et la gestion le passionnaient davantage. L'homme était destiné à amener les partenaires autour d'une table et arrivait à mettre tout le monde d'accord et au travail, avec un grand sourire.

C'était un Président travailleur, organisateur, qui ne se projetait pas à l'avant-scène : il savait reconnaître, mieux encore, souligner le travail de ses collaborateurs.

Enseignement et ouverture vers le monde étaient ses idées directives : à un moment où il n'existait guère d'enseignement post-universitaire, Louis Jeanmart emboîtait le pas aux Professeurs A. Wackenheim et Bernadac pour créer le CEPUR qui était un concept nouveau d'enseignement pluridisciplinaire et transfrontalier.

Ouverture vers le monde extérieur : il tendit la main vers les responsables des autres universités et participait avec enthousiasme aux réunions amicales de neuroradiologie avec A. Thibaut (Liège) G. Cornélis, Gonsette, H. Vandeveld (Gand) et L. Appel (Anvers), entourés de plus jeunes impressionnés ...

Son amitié avec A. Wackenheim était très forte : les échanges universitaires entre Strasbourg, Montpellier, Nancy, Paris étaient une réalité.

Il aimait inviter des orateurs étrangers pour le plus grand plaisir de ses étudiants à qui il ouvrait de plus larges horizons.

Très curieux, il eut l'intelligence d'identifier les nouveaux outils les plus performants et de les obtenir pour l'institut Bordet, permettant ainsi à ses élèves de participer précocement aux travaux en matière d'imagerie de pointe.

Ouverture sur le monde : il aimait voyager, découvrir et stimula ses élèves à partir à l'étranger pour se familiariser avec de nouvelles techniques, pour présenter les résultats, pour enseigner ...

Enfin, Louis Jeanmart gardait en permanence un sourire avec une pointe d'humour très particulier ! Rarement il parlait de sa famille ou de sujets personnels : néanmoins, ses deux filles étaient sujet d'interrogation, de surprise et surtout d'une affection sans limite.

J'évoquerai pour finir l'Académicien qui eut son style, son approche particulière toujours amicale et constructive : assis de côté, il envoyait un regard amusé et complice vers ceux qu'il aimait rencontrer à l'Académie et avec lesquels il aimait partager le plaisir d'écouter les travaux.

Oui, Louis Jeanmart fut fidèle à la devise qu'il me transmit : si tu te prends au sérieux, n'oublie pas d'en rire !

Louis Jeanmart s'est éteint après une longue maladie qu'il affronta avec courage.

Permettez-moi à mon tour de présenter à la famille de M. Jeanmart mes sentiments de condoléances émues.

\*  
\* \*

## ÉLOGE ACADÉMIQUE DU PROFESSEUR L. JEANMART

par

S. LOURYAN, membre ordinaire

Monsieur le Président,  
Monsieur le Secrétaire perpétuel,  
Madame, Mesdames et Messieurs,  
Chers Collègues,

Le Professeur Louis Jeanmart s'est éteint le 24 juillet 2010.

Né à Tamines le 10 septembre 1929, fils d'un médecin radiologiste, Louis Jeanmart a fréquenté successivement les athénées royaux de Tamines et de Charleroi. Il a obtenu le diplôme de Docteur en Médecine de l'Université libre de Bruxelles en juillet 1956. Il a acquis sa spécialité en Radiodiagnostic en 1959, et a poursuivi une carrière d'assistant aux services de Radiodiagnostic de l'Hôpital Universitaire Saint-Pierre et de l'Institut Bordet, placés sous la direction du Professeur Georgette Melot. Son souci, dont jamais il ne se départira, de réaliser la jonction entre clinique et sciences fondamentales, s'est manifesté très tôt, puisque déjà en 1965, il effectue des recherches dans le laboratoire d'Anatomie et Embryologie humaines, en collaboration avec son condisciple et ami Jean Milaire, devenu plus tard Professeur d'anatomie. Les travaux de L. Jeanmart ont porté sur la microvascularisation de l'encéphale embryonnaire et foetal et sur les effets tératogènes de la vitamine A sur le développement encéphalique du rat.

Ses travaux de recherche ont dû s'interrompre en 1966 lorsque le décès inopiné du Professeur Melot le contraignit à reprendre au pied levé la direction du service de Radiodiagnostic de l'Institut Jules Bordet, service qui devint alors indépendant de celui voisin de l'Hôpital Saint-Pierre, dont la direction fut désormais assurée par le Professeur André Bollaert. Néanmoins, Louis Jeanmart et André Bollaert travaillèrent spontanément en étroite coordination pour le plus grand bonheur de leurs collaborateurs. L'équipement lourd, la patientèle et l'équipe médicale des deux services furent toujours gérés dans un esprit de « campus » (celui de la Porte de Hal), et les gardes radiologiques étaient partagées.

Le Docteur Louis Jeanmart eut à cœur de développer l'activité de ce service spécialisé en oncologie, en le dotant d'outils fiables et modernes, et en s'entourant de collaborateurs dynamiques et de haut niveau scientifique. On peut en effet compter au nombre de ses disciples les Professeurs Danielle Balériaux, Jacques Dagnelie, Michel Osteaux, prématurément disparu, Louis Engelholm, Philippe Peetrons et Marc Lemort, ainsi que les Docteurs Luisa Divano, Marc Stienon, et bien d'autres encore. Leur essaimage progressif dans divers centres hospitaliers de grand prestige témoigne de leur grande

compétence et atteste de l'excellence de la formation qu'ils ont reçue dans le service de Louis Jeanmart.

Ayant perçu le caractère évolutif de la discipline radiologique, il y fit installer le premier scanner corps entier de Belgique et il y implanta l'ultrasonographie, qu'il demanda à Philippe Peetrons de développer.

À la retraite du Professeur Bollaert, en 1984, le Professeur Jeanmart réunit à nouveau les services de Radiodiagnostic de l'Institut Jules Bordet et de l'Hôpital Universitaire Saint-Pierre en une seule entité placée sous sa direction. À cette occasion, il constitua une nouvelle équipe dynamique adaptée à une institution plus vaste et bicéphale, équipe qui a su faire ses preuves, tant sur le plan clinique que du point de vue scientifique. Il confia à Jacques Bosmans la gestion quotidienne du service de Radiologie de l'Hôpital Saint-Pierre et à Jacques Dagnelie celle du service de l'Institut Bordet, tout en désignant des médecins coordonnateurs par système d'organes, agissant dans les deux services, indépendamment de leur appartenance à l'une ou l'autre des institutions.

À titre personnel, il s'intéressa à la radiologie des tissus mous, de l'articulation temporo-mandibulaire, du larynx et du sein. Après le départ de Roland Potvliege pour l'Hôpital Universitaire Brugmann, Louis Jeanmart développa à l'Institut Bordet la neuroradiologie, discipline indispensable, car le service universitaire de Neurochirurgie était abrité dans les murs de l'Institut. Il confia bientôt à Danielle Balériaux la responsabilité de ce secteur, qui s'enrichit rapidement par l'apparition des examens tomодensitométriques. Il soutint les travaux de recherche de Michel Osteaux sur la microvascularisation tumorale. L'époque était faite d'effervescence scientifique et de défrichage de nouveaux territoires. Le scanner et l'ultrasonographie ouvraient des perspectives nouvelles ; les pathologies se révélaient sous des manifestations inédites. Danielle Balériaux redéclinait la pathologie encéphalique sur fond de corrélations scanner-dissections du cerveau, avec l'aide de Jacqueline Flament-Durand, éminente neuropathologiste. Michel Osteaux définissait une nouvelle sémiologie des lésions médiastinales et abdominales, et eut l'honneur de rédiger un des premiers chapitres relatifs à la tomодensitométrie thoracique dans le fameux traité de radiologie d'Hermann Fischgold.

Louis Jeanmart fut ainsi auteur et co-auteur de nombreuses publications scientifiques et a coordonné l'édition de plusieurs monographies, notamment consacrées à la tomographie informatisée, en collaboration avec les Professeurs Baert (K.U.L.) et Wackenheim (Strasbourg). Il publia également un livre collectif consacré aux métastases vertébrales. Il a toujours veillé à permettre à ses collaborateurs d'exercer leurs multiples talents de chercheurs et d'enseignants, et a toujours soutenu les efforts de recherche, tant clinique que fondamentale. Il voulait qu'ils aillent plus loin que lui, fait rare dans le monde facultaire.

Au plan académique, le Docteur Jeanmart a été nommé chargé de cours à l'Université libre de Bruxelles en 1972. Ce mandat a été ultérieurement transformé en un titre de Professeur extraordinaire puis de Professeur ordinaire. Parmi les multiples

enseignements dont il a été chargé, nous ferons une mention spéciale au cours de radio-anatomie destiné aux étudiants de deuxième et troisième année de médecine. Donné en collaboration avec ses collègues André Bollaert (disparu en 1992), Roland Potvliege et ensuite Julien Struyven, ce cours pratique se définissait comme un prolongement radiologique de l'enseignement d'anatomie. Créé avant l'avènement de l'imagerie moderne, il témoigne de l'esprit d'anticipation qui animait les anatomistes de ces années-là. Cette intrusion programmée dans les enseignements d'anatomie a définitivement scellé l'amitié qui liera dorénavant Louis Jeanmart à nos collègues anatomistes Jacques Mulnard et Jean Milaire, lequel, comme on l'a vu plus haut, fut son condisciple sur les bancs facultaires.

Louis Jeanmart fut également responsable des démonstrations de radiodiagnostic dispensées à l'institut Jules Bordet, et enseigna l'imagerie aux futurs médecins du travail, ici encore avec son ami André Bollaert. S'il excellait à organiser des enseignements, sa présence personnelle dans les amphithéâtres fut assez parcimonieuse, surtout pendant et après la période où il présida la Faculté de Médecine de l'U.L.B. Les cohortes estudiantines ne le mettaient pas à l'aise, et il réagissait en général par une très grande réserve à leur égard et une brièveté extrême des épreuves orales, menées tambour battant avec un air perpétuellement sarcastique, quand ce n'était pas par des demandes de suppléance totale au profit de ses collaborateurs, moins rebutés par la démarche enseignante. En général, les étudiants ne gardaient pas un souvenir émerveillé des premiers contacts avec la radiologie, qu'il leur offrait dès la deuxième candidature, avec des centaines de diapositives projetées dans une salle obscure propice à la torpeur et au bavardage. Dès que celui-ci devenait trop perceptible, le maître s'en offusquait et en tirait prétexte pour disparaître au milieu du cours, la matière étant considérée comme vue. Sa modestie et sa lucidité le rendaient conscient de la chose, et l'ont amené progressivement à en tirer les conséquences, d'autant que les enseignements auxquels il participait étaient souvent partagés par d'autres titulaires. Cependant, il rédigea d'excellents cours photocopiés que ses collègues et successeurs s'employèrent à pérenniser tout en les actualisant régulièrement.

Il présida le jury de licence spéciale en Radiologie, au sein de laquelle ses capacités d'organisation purent pleinement s'exprimer. Grâce à ses précieuses relations avec de nombreux collègues étrangers, essentiellement français et luxembourgeois, il put organiser des échanges transnationaux de médecins stagiaires. La plupart considéraient comme une chance et un grand honneur d'être invités à se spécialiser dans les services si bien équipés et riches d'expérience radiologique du Professeur Jeanmart. Ils contribuèrent à asseoir la haute réputation du département d'imagerie de la Porte de Hal. L'installation d'une unité d'imagerie par résonance magnétique à l'Hôpital académique Erasme, où travaillait Danielle Balériaux, lui fournit l'occasion de collaborer à nouveau avec elle. L'équipe neuroradiologique de la Porte de Hal, menée par Marc Lemort, s'investit avec enthousiasme dans cette nouvelle technique et contribua très largement à développer les activités scientifiques de la nouvelle unité.

Le Professeur Jeanmart a été Président de la Faculté de Médecine de l'Université libre de Bruxelles de 1982 à 1985. Ses talents bien connus d'organisateur lui ont permis d'être successivement désigné coordonnateur de l'Unité de Tomographie computerisée des Hôpitaux universitaires de Bruxelles, puis de l'ensemble des services d'Imagerie des mêmes Hôpitaux, et enfin du jeune département d'Imagerie par Résonance Magnétique, initialement commun à tous les Hôpitaux universitaires de l'Université libre de Bruxelles. Il présida également la Société royale belge de Radiologie.

Cependant, l'œuvre à laquelle il accorda le plus de prix fut la fondation du Collège d'Enseignement Post-Universitaire de Radiologie (CEPUR), dont il a assumé la présidence depuis sa création jusqu'en 1996. Cette création s'opéra sous la houlette d'un triumvirat « lotharingien », formé par Pierre Bernadac, de Nancy, Louis Jeanmart, et Auguste Wackenheim, de Strasbourg. La formation continuée en radiologie n'avait pas encore connu le développement qui la caractérise aujourd'hui. Les besoins étaient énormes, surtout quand on sait les bouleversements amenés par l'arrivée du scanner et de l'échographie, appelés à être mis en œuvre par des praticiens non formés à ces techniques. Là encore, Louis Jeanmart fit œuvre de visionnaire. Le collège lui offrit de nombreuses occasions de nouer de profondes amitiés transfrontalières, notamment avec Jackie Soutter (Mulhouse), Pierre Capésius (Luxembourg), Pierre Bourjat (Strasbourg) et de nombreux autres plus éloignés encore. Ce n'est qu'à regret, mais avec le sentiment de l'ouvrage bien fait qu'il remit en 1996 la clé du CEPUR à Stéphane Louryan. Une plaquette lui fut offerte à l'occasion.<sup>1</sup>

Il fut membre d'innombrables sociétés scientifiques et a été Président du Congrès mondial de Radiologie (1981) et de la Société internationale de Radiologie. Il a reçu les insignes de Docteur *Honoris Causa* de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. Il fut élu correspondant belge de l'Académie royale de Médecine de Belgique le 26 novembre 1988. Il en devint membre titulaire le 30 novembre 1996. Il présida notre Compagnie en 2005, et accéda à l'honorariat le 13 juin 2008. Il a de surcroît exercé d'importantes responsabilités au sein du Conseil de l'Ordre des Médecins, où sa sagesse était fort appréciée.

Le caractère bicéphale du département d'Imagerie de l'Institut Bordet et de l'Hôpital Saint-Pierre le rendait progressivement difficile à gérer et d'une grande lourdeur administrative, notamment en raison d'une double tutelle représentée par le CPAS et l'Université. La direction des institutions concernées, et notamment le CPAS, ne répondait que de manière insatisfaisante aux demandes d'investissements et d'autonomie indispensables à la gestion d'un outil moderne de diagnostic médical. Des divergences de vues entre le Professeur Jeanmart et les autorités de tutelle l'ont décidé, après d'épuisantes polémiques, à quitter prématurément en 1992 la scène hospitalo-académique afin de prendre du recul et de goûter à un repos bien mérité, notamment fait de voyages dans toutes les contrées du globe. Il continua toutefois de soutenir avec

<sup>1</sup> Bernadac P., Capésius P., Louryan S., Soutter J.W., Wackenheim A., *Professeur Louis Jeanmart. Mélanges*. Strasbourg, Le Verger, 1996, 75 p.

discrétion l'Institut Bordet, notamment par des interventions auprès de donateurs au profit de l'association des Amis de l'Institut Bordet.

Ceux qui ont collaboré avec le Professeur Louis Jeanmart ont pu apprécier un homme modeste et mesuré, mais qui nourrissait de grandes ambitions pour son service, aimant la gestion efficace, et ayant toujours à cœur de valoriser les efforts de ses collaborateurs, doté de surcroît d'un sens de l'humour à toute épreuve. Son sens des contacts humains et de la modération l'a souvent placé au centre de multiples foyers d'activités, et l'a amené à exercer un rôle éminent de conciliateur. Tous ses collaborateurs se souviendront qu'aimant les situations nettes, il avait l'habitude de faire passer ses messages sous la forme de petits billets de deux trois lignes qui appelaient une réponse par la même voie, même si son destinataire était amené à le côtoyer tous les jours. Néanmoins, sa porte demeurait toujours ouverte, pour autant qu'il ne fût point absent, appelé par une de ses nombreuses missions à l'étranger. Il faisait confiance à ses collaborateurs, et s'appliquait toujours à les soutenir par une attitude très proactive : quand il confiait une mission à quelqu'un, il était difficile de s'y soustraire. Son goût des voyages lui a donné à voir nombre d'horizons lointains. Son esprit critique et son sens de la dérision l'ont amené à balayer d'un regard lucide et souvent ironique les passions qui n'ont qu'un temps (y compris les siennes !) et qui agitent bien souvent le monde académique.

Il fut un époux, un père et un grand-père attentionné et aimé ; son air goguenard, perpétuellement ironique, mariant enthousiasme et scepticisme, a donné de lui l'image d'un sage bienveillant mais un peu cynique, pourvu d'un remarquable sens de l'humour, et dont la présence était toujours appréciée et espérée.

Son absence se fera cruellement sentir chez un grand nombre de ses amis et de ses anciens collègues, auxquels il ne manquait jamais d'exprimer sa profonde affection.

C'était un homme fait pour l'amitié.

Puisse sa famille ici présente recueillir les présentes lignes comme l'ultime cadeau offert par ses pairs et ses amis.

## Lectures

### I

## À LA RECHERCHE DU CERVEAU MUSICAL

par

M<sup>me</sup> S. SAMSON (Université de Lille 3 – France) (\*)

La faculté de reconnaître ou de ressentir des émotions dépend d'un large réseau cérébral qui comprend des structures essentielles telles que les cortex préfrontal et cingulaire, l'amygdale et l'hypothalamus. À ces régions, on peut en ajouter d'autres qui jouent un rôle plus ou moins crucial dans le traitement des émotions : le thalamus, le noyau accumbens, le pallidum ventral, l'hippocampe, le septum, l'insula, le cortex somatosensoriel et le tronc cérébral (Dalglish, 2004). Dès à présent, il est important de souligner que ces régions clés du traitement émotionnel sont également liées aux troubles de l'humeur, comme le montrent des variations structurelles et fonctionnelles dans ces régions cérébrales chez les patients présentant des troubles affectifs (Davidson *et al.*, 2003).

Dans la sphère musicale, comprendre le fonctionnement des émotions constitue un enjeu déterminant pour les neurosciences cognitives et cliniques et pour la réhabilitation des patients neurologiques ou psychiatriques. En effet, le pouvoir émotionnel de la musique, souvent désignée comme le « langage des émotions », est remarquable, suscitant à l'heure actuelle un intérêt grandissant dans la communauté médicale. Les premiers travaux scientifiques dans ce domaine ont permis, notamment, de mettre en évidence diverses réactions parfois extrêmes tel que le frisson musical. Ce phénomène correspond à une activation émotionnelle intense que l'on peut ressentir à l'écoute de musique (Panksepp, 1995) et dont les bases neurobiologiques ont été décrites par Blood et Zatorre (2001). L'objectif des études que nous nous proposons de discuter ici vise tout d'abord à préciser le rôle du lobe temporal médian dans la reconnaissance des émotions musicales dont la spécificité fonctionnelle et anatomique n'est pas encore totalement dévoilée, avant de discuter les bénéfices thérapeutiques de la musique dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

Dans le cadre de nos recherches, nous avons centré une partie de nos travaux sur le rôle de l'amygdale, considérée comme une structure cérébrale pivot de l'expérience émotionnelle dans l'évaluation de la peur. Pour cela, nous avons adopté une démarche pluridisciplinaire qui associe l'approche neuropsychologique afin de déterminer l'implication des structures temporales mésoles dans le jugement des émotions en



lien avec la mémoire et l'anxiété (Gosselin *et al.*, 2005, 2006 ; Dellacherie *et al.*, 2008 ; Dellacherie, Hasboun *et al.*, 2011 ; Samson et Peretz, 2005 ; Samson *et al.*, 2009), l'analyse des indices neurovégétatifs pour évaluer les différentes composantes de l'émotion à un niveau automatique et contrôlé (Dellacherie, Roy *et al.*, 2011) et l'approche électrophysiologique (enregistrement intracérébral) afin de décrire la dynamique cérébrale à l'origine des émotions générées par la musique et de préciser la latence de réponse de structures clefs comme l'amygdale et le cortex orbito-frontal (Dellacherie *et al.*, 2009). Ces études, dont seulement quelques-unes seront exposées ci-dessous, ont été réalisées chez des patients qui ont bénéficié d'un traitement chirurgical d'une épilepsie résistante aux médicaments, dont les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe de participants témoins appariés en terme d'âge, de sexe, de scolarité et d'expérience musicale.

### **1. La peur portée par la musique**

Dans une première étude (Gosselin *et al.*, 2005), nous avons examiné l'effet des lésions unilatérales du lobe temporal et plus particulièrement de l'amygdale sur la reconnaissance des émotions musicales en collaboration avec l'équipe d'Isabelle Peretz à Montréal (*Brain Music and Sound* – Laboratoire BRAMS). Pour cela, nous avons utilisé des extraits musicaux de peur, d'apaisement, de joie et de tristesse dans une tâche de jugement émotionnel des stimuli musicaux. Nos premiers résultats dans ce domaine nous ont permis de mettre en évidence un déficit sélectif de la perception de la peur musicalement exprimée en présence d'une lésion unilatérale du lobe temporal interne. En revanche, ces mêmes lésions cérébrales n'affectaient pas la reconnaissance des émotions de joie, de tristesse ou d'apaisement. Les résultats d'une étude ultérieure ont permis de préciser que la structure responsable de ce déficit était très vraisemblablement l'amygdale réséquée chez tous ces patients. En effet, la patiente SM chez qui l'amygdale était lésée sélectivement et bilatéralement présentait le même profil de réponse (Gosselin *et al.*, 2007) confirmant le rôle de l'amygdale dans l'accès à l'expérience subjective de l'émotion tout en démontrant pour la première fois son rôle dans la perception de la peur musicalement exprimée. L'évaluation des mêmes patients dans le domaine facial a permis de démontrer que les jugements de peur en réponse à des expressions faciales étaient corrélés aux jugements de peur en réponse à des extraits musicaux (Gosselin *et al.*, 2011) confirmant le rôle bien connu de l'amygdale dans la reconnaissance des émotions faciales de la peur (Adolphs *et al.*, 1994 ; 2001).

Afin de vérifier l'existence d'une représentation supramodale de la peur dans l'amygdale, nous avons par la suite évalué la reconnaissance des émotions exprimées par la voix (cris). Dans cette étude (Dellacherie, Hasboun *et al.*, 2011), nous avons franchi une étape supplémentaire en précisant l'étendue de la résection de l'amygdale (complète ou partielle c'est-à-dire limitée à la résection du noyau basolatéral). La reconnaissance des émotions vocales a été évaluée avec le test des voix affectives de Montréal (Montreal affective voice ; Belin *et al.*, 2008) et complétée par des

questionnaires d'auto-évaluation de l'humeur, et plus particulièrement de l'anxiété (STAI ; Spielberger, 1983 et POMS ; McNair *et al.*, 1992). La peur étant un précurseur de l'anxiété, il semble en effet pertinent d'évaluer en parallèle les jugements émotionnels obtenus par ces participants ainsi que leur humeur. En outre, l'analyse précise des résections effectuées chez les patients a permis d'analyser en particulier le rôle du noyau basolatéral de l'amygdale dans ces réponses affectives. En accord avec nos prédictions, un déficit de reconnaissance explicite de la catégorie de peur vocalement exprimée a été mis en évidence chez les patients par comparaison aux témoins. Une diminution de l'anxiété a également été observée chez ces patients ayant bénéficié d'une résection du lobe temporal médian incluant l'amygdale et l'hippocampe, deux structures très importantes dans la génération du sentiment d'anxiété. Chez ces patients, plusieurs explications peuvent être proposées pour comprendre la coexistence de la difficulté à reconnaître la peur exprimée vocalement et l'absence de troubles anxieux. Etant donné que l'hyperexcitation de l'amygdale (notées dans les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle) est associée à l'apparition de troubles anxieux, il n'est pas surprenant que sa résection puisse conduire à une diminution de l'anxiété. Ceci peut sembler d'autant plus vraisemblable chez ces patients qui ne font plus de crises d'épilepsie depuis la chirurgie. La cooccurrence de ces troubles soulève l'existence d'un lien possible entre la difficulté à évaluer la peur exprimée par autrui et la difficulté à évaluer sa propre peur ou sa propre anxiété qui devra être examinée plus en détail dans des études futures afin de préciser l'origine de ces troubles.

L'ensemble de ces études suggère l'existence d'une représentation multimodale de la peur dans l'amygdale. Ce manque de réactivité aux indices négatifs, qu'il s'agisse de stimuli de peur ou de stimuli désagréables (comme nous l'avons montré avec la dissonance musicale, Gosselin *et al.*, 2006), observé chez ces patients, est à considérer sur le plan clinique, car il s'agit d'une indifférence émotionnelle qui pourrait s'avérer aussi invalidante au niveau personnel et social qu'une hyperémotivité.

## **2. Les bénéfices thérapeutiques de la musique**

Selon plusieurs travaux rapportés dans la littérature, l'écoute musicale pourrait réguler l'humeur, voire améliorer certaines aptitudes cognitives. Une idée largement répandue indique que la musique pourrait avoir des bénéfices importants dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Alors que les traitements pharmacologiques ont une efficacité limitée (Lanctôt & Rajaram, 2009), ces approches non médicamenteuses pourraient être considérées comme des thérapies prometteuses. Toutefois, le manque de rigueur méthodologique de la plupart de ces travaux remet sérieusement en question leur validité (Vink *et al.*, 2009, *Cochrane Database*). Dans l'intention d'évaluer les bénéfices des stimulations musicales sur le comportement et l'expression émotionnelle de patients présentant une maladie d'Alzheimer sévère, nous avons récemment mené un essai clinique randomisé. Afin de démontrer la spécificité de la musique, nous avons comparé un groupe de patients qui avait participé à des activités musicales à un autre groupe

qui avait participé à des activités de cuisine (Clement *et al.*, en révision). Les séances de stimulation ont été réalisées deux fois par semaine pendant quatre semaines (soit un total de seize heures de stimulation). Les patients ont été évalués avant, pendant et après ces séances afin de mesurer les bénéfices à court et à long terme (jusqu'à quatre semaines après l'arrêt des stimulations) de ces activités sur l'expression émotionnelle. Une méthode d'évaluation multimodale de l'état affectif des participants a été élaborée à partir des mimiques faciales, du contenu du discours et de l'humeur ainsi que sur le comportement. Le choix de l'activité de cuisine par comparaison à la musique a été déterminé pour les raisons suivantes. Procurant toutes les deux un plaisir évident, elles peuvent être réalisées collectivement et nécessitent à la fois une composante sensorielle (goûter les aliments ou écouter la musique) et motrice (préparer une recette ou chanter la mélodie et taper en rythme). Elles sont, de plus, faciles à implémenter dans les structures de soins. Conformément à nos attentes, les résultats de cette étude ont montré un net avantage de la musique sur la cuisine. Plus précisément, il est apparu qu'après seulement quatre séances, la musique améliorait l'état émotionnel des patients. Ces effets ont été observés sur toutes les mesures réalisées, qu'il s'agisse des mimiques faciales, du contenu du discours ou de l'humeur, effets qui persistaient vingt-quatre heures après la dernière séance. Il est apparu également que des bénéfices à long terme de la stimulation musicale sur l'humeur mesurée par une hétéro-évaluation basée sur les items de la STAI (STAI ; Spielberger, 1983) étaient encore plus durables puisqu'ils étaient toujours visibles un mois après l'arrêt de la stimulation. En revanche, aucun bénéfice de l'activité de cuisine n'a été observé, si ce n'est un léger effet à court terme de cette stimulation sur l'humeur. Pour conclure, ces premiers résultats démontrent l'efficacité à court et à long terme de la thérapie musicale sur l'état émotionnel de patients à un stade très avancé de la maladie d'Alzheimer. Il est important de souligner que seules quelques séances semblent suffire à modifier l'état émotionnel mais également le comportement cognitif (étude en cours) de ces patients et que ces bénéfices sont observés non seulement à court mais à long terme. Ces premières données, qui méritent d'être validées sur un plus grand nombre de patients, sont très encourageantes et nous confortent dans l'intérêt de poursuivre ces recherches cliniques pour démontrer les bénéfices thérapeutiques de la musique dans la prise en charge des démences.

### 3. Conclusion

Tout en portant un regard nouveau sur les modèles théoriques actuels, les recherches menées à partir d'un matériel musical ouvrent des perspectives innovantes pour améliorer nos connaissances concernant la cognition et les émotions non verbales. Comprendre le fonctionnement des émotions musicales, les processus d'organisation et de plasticité cérébrale associés aux pathologies neurologiques et psychiatriques sont autant de questions qui méritent d'être approfondies. Elles ouvrent des possibilités de rééducation et des perspectives de prise en charge des patients très prometteuses et innovantes à partir de l'utilisation d'un support musical généralement attractif et apprécié des patients.

## RÉSUMÉ

Le pouvoir émotionnel de la musique offre des perspectives innovantes dans le domaine des neurosciences affectives. Dans le but de préciser le fondement neurobiologique des émotions portées par la musique, nous avons adopté une approche intégrative qui associe la neuropsychologie à l'imagerie cérébrale et à l'électrophysiologie (enregistrements intracrâniens). Les résultats d'une série d'études réalisées chez des patients présentant des lésions cérébrales focales ont permis tout d'abord de décrire l'implication de différentes régions des lobes temporaux, et en particulier de l'amygdale dans ces jugements émotionnels, avant de discuter les bénéfices thérapeutiques de la musique dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

## SUMMARY

The emotional power of music opens novel prospects in the field of affective neurosciences. To clarify the neurobiological substrate of emotions brought by music, we adopted an integrative approach, which combines neuropsychology, brain imaging and electrophysiology (intracranial depth electrode recordings). The results of a series of studies carried out in patients with focal brain lesions allow to describe the involvement of different temporal lobe regions and, in particular, of the amygdala in these emotional judgments before discussing the therapeutic benefits of music to handle Alzheimer's disease.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ADOLPHS R., TRANEL D., DAMASIO H., DAMASIO A., *Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala*, Nature, 372(6507), 669-672 (1994).
2. ADOLPHS R., TRANEL D., DAMASIO H., *Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy*, Neuropsychology, 15(3), 396-404 (2001).
3. BELIN P., FILLION-BILODEAU S., GOSSELIN F., *The Montreal Affective Voices : a validated set of nonverbal affect bursts for research on auditory affective processing*, Behav. Res. Methods, 40(2), 531-539 (2008).
4. BLOOD A.J., ZATORRE R.J., *Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 98(20), 11818-11823 (2001).
5. CLÉMENT S., TONINI A., KHATIR F., SCHIARATURA L., SAMSON S. (en revision), *Short and long term effects of musical intervention in Alzheimer Disease*, Music Perception.
6. DALGLEISH T., *The emotional brain*, Nat. Rev. Neurosci., 5(7), 583-589 (2004).
7. DAVIDSON R.J., PIZZAGALLI D., NITSCHKE J.B., KALIN N.H., *Parsing the subcomponents of emotion and disorders of emotion : perspectives from affective neuroscience*, In Davidson R.J., K.R. Scherer, H.H. Goldsmith (Eds.), *Handbook of affective sciences*, Oxford : Oxford University Press (2003).
8. DELLACHERIE D., EHRLÉ N., SAMSON S., *Is the neutral condition relevant to study musical emotion in patients ?*, Music Perception, 25, 297-306 (2008).
9. DELLACHERIE D., HASBOUN D., BAULAC M., BELIN P., SAMSON S., *Impaired recognition of fear in voices and reduced anxiety after unilateral temporal lobe resection.*, Neuropsychologia 49, 618-29 (2011).
10. DELLACHERIE D., PFEUTY M., HASBOUN D., LEFÈVRE J., HUGUEVILLE L., SCHWARTZ D.P., BAULAC M., ADAM C., SAMSON S., *The birth of musical emotion : a depth electrode case study in human*, Annals of the New York Academy of Sciences, Neuroscience and Music III : disorders and plasticity, 1169, 336-341 (2009).
11. DELLACHERIE D., ROY M., HUGUEVILLE L., PERETZ I., SAMSON S., *The effect of musical experience on emotional self-reports and psychophysiological responses to dissonance.*, Psychophysiology, 48, 337-49 (2011).

12. GOSSELIN N., PERETZ I., HASBOUN D., BAULAC M., SAMSON S., *Impaired recognition of musical emotions and facial expressions following anteromedial temporal lobe excision*, *Cortex* (2011).
13. GOSSELIN N., PERETZ I., JOHNSEN E., ADOLPHS R., *Amygdala damage impairs emotion recognition from music*, *Neuropsychologia*, 45, 236-244 (2007).
14. GOSSELIN N., PERETZ I., NOULHIANE M., HASBOUN D., BECKETT C., BAULAC M., SAMSON S., *Impaired recognition of scary music following unilateral temporal lobe excision*, *Brain*, 128, 628-640. (2005).
15. GOSSELIN N., SAMSON S., ADOLPHS R., NOULHIANE M., ROY M., HASBOUN D., *et al.*, *Emotional responses to unpleasant music correlates with damage to the parahippocampal cortex*, *Brain*, 129, 2585-2592 (2006).
16. LANCTOT K.L., RAJARAM R.D., *Therapy for Alzheimer's Disease : How Effective Are Current Treatments ?*, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2, 163-180. (2009).
17. McNAIR, D.M., LORR M., DROPPLEMAN L.F., *Profile of mood States (Revised)*, San Diego, CA : Edits : Educational and Industrial Testing Service. (1992).
18. PANKSEPP, J. (1995). The emotional sources of 'chills' induced by music. *Music Perception*, 13, 171-207.
19. SAMSON S., DELLACHERIE D., PLATEL H., *Emotional power of music in patients with memory disorders : clinical implications of cognitive neuroscience*, *Annals of the New York Academy of Sciences, Neuroscience and Music III : disorders and plasticity*, 1169, 245-255 (2009).
20. SAMSON S, PERETZ I., *Prior exposure effects on music liking and recognition in patients with temporal lobe lesions*, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1060, 1-10 (2005).
21. SPIELBERGER C.D., *Manuel for the State-Trait Anxiety*, Palo Alto : Ed. Consulting Psychologists Press Inc. (1983).
22. VINK A., BIRKS J.S., BRUINSMAN M., SCHOLTEN R., *Music therapy for people with dementia*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1 (2009).

*(Professeur de Psychologie Cognitive et Neuropsychologue, Institut Universitaire de France – 1 Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies – Université de Lille – Nord de France, 2 Unité d'Épilepsie, Hôpital de La Salpêtrière – Paris).*

## REMERCIEMENTS

Les études rapportées dans cet article ont été réalisées grâce au soutien de l'« Agence Nationale pour la Recherche » du Ministère français de la Recherche (contrat n° ANR-09-BLAN-0310-02) et de l'Institut universitaire de France.

\*  
\* \*

## Discussion

*M. S. Louryan.* – La notion de son « désagréable » dépend d'une part de l'environnement géographique et du contexte culturel. Certains préfèrent Mozart, d'autres Pierre Boulez ou Olivier Messiaen, d'autres enfin le concerto imposé du concours Reine Elisabeth. L'activité cérébrale en réponse à un stimulus jugé désagréable n'est-elle pas modulée par l'apprentissage et l'immersion culturelle, et différente selon les régions géographiques ?

*M<sup>me</sup> S. Samson.* – En effet, il est clair que l'environnement dans lequel on a été exposé module notre perception musicale et notre appréciation de l'harmonie. Toutefois, comme je l'ai précisé tout à l'heure, les stimuli désagréables que nous avons utilisés sont des extraits musicaux dissonants qui font appel à ce que j'ai appelé la « dissonance sensorielle », qui est perçue par tous les individus que nous avons testés, comme désagréable. Pour appuyer mes propos, je peux vous mentionner des travaux de psychophysiologie que nous avons menés dans notre laboratoire (Dellacherie *et al*, 2010). Les résultats que nous avons obtenus montrent que la dissonance entraînerait tout d'abord une réponse électrodermale plus ample que la consonance, quelle que soit l'expérience musicale. En revanche, une réponse plus tardive semble spécifique aux musiciens qui la jugeraient plus désagréable que les non-musiciens. Il semblerait donc que le contexte culturel influence une partie des résultats mais n'explique pas nécessairement tout.

*M. J. Brotchi.* – Je vous félicite pour la qualité de votre exposé qui m'a passionné. En tant que neurochirurgien, ayant opéré beaucoup de patients épileptiques, en particulier des patients ayant une épilepsie temporale, il m'a toujours paru important de définir si le patient était gaucher ou droitier. Avant de pratiquer une amygdalo-hippocampectomie, j'ai toujours demandé un test de Wada pour préciser la latéralisation de la mémoire. Or, d'après votre exposé, j'ai retenu qu'il n'y avait pas de latéralisation en ce qui concerne la reconnaissance musicale. Cela signifie-t-il que la résection du lobe temporal médian a des conséquences identiques selon qu'elle est effectuée du côté du cerveau dominant ou dominé ?

Ma seconde question concerne l'imagerie médicale. Avez-vous effectué des analyses par IRM fonctionnelle et TEP qui permettent d'identifier des régions cérébrales impliquées dans la musique ainsi que des émotions induites selon le type de musique émis ?

*M<sup>me</sup> S. Samson.* – Effectivement, les lésions du lobe temporal droit ou gauche ont des effets très comparables pour la reconnaissance musicale. Il n'en est pas nécessairement de même pour la reconnaissance de paramètres particuliers impliqués dans la musique tel que le timbre ou le traitement temporel rapide.

Concernant la deuxième question, il existe en effet une littérature de neuro-imagerie cérébrale qui permet d'identifier le substrat cérébral qui sous-tend la fonction musicale mais les études qui concernent les émotions musicales sont beaucoup moins nombreuses.

*M. J.-J. Vanderhaeghen.* – Merci d'étudier le cerveau musical de façon objective avec les techniques modernes. Il s'agit en effet d'un sujet complexe et mal connu. En effet si la peinture a été concrète avant de devenir abstraite (et avec quel succès), pour la musique, c'est l'inverse, elle est abstraite même chez le canari et la musique dite concrète est tout à fait récente. Il est vrai que nos émotions artistiques sont rarement rationalisables. Je me demande depuis longtemps, comme Steve Pinker, pourquoi les sons produisent des émotions et, comme Amélie Nothomb, pourquoi l'émotion induite par la musique est sans commune mesure avec celle produite par la peinture ou l'écriture. Dans les exemples que vous donnez pour étudier les rôles du mode et de l'harmonie sur les impressions (peur, tristesse, etc.) des sujets d'expérience, je constate qu'il n'est pas tenu compte d'autres facteurs comme la vitesse d'exécution, les rythmes ou l'intensité des sons qui varient pourtant selon les stimulations musicales utilisées dans votre travail (chant, instruments) et ne sont pas mesurés. Pour pouvoir évaluer les rôles des variantes musicales comme, par exemple, les modes ou les harmonies utilisés, ne faut-il pas tenir toutes les autres choses égales par ailleurs ?

*M<sup>me</sup> S. Samson.* – Vous avez tout à fait raison en soulignant cette critique. En effet, je n'ai pas eu le temps de couvrir tout ce champ de recherche et de donner l'ensemble des détails méthodologiques de nos études, mais les variables que vous mentionnez sont en effet essentielles pour la perception des émotions musicales, comme l'ont déjà montré plusieurs auteurs, et ont été dans beaucoup des études présentées aujourd'hui, contrôlées ou identifiées dans la mesure du possible.

\*

\* \*

## II

# MUSIQUE, COMPOSITEURS ET PSYCHOPATHOLOGIE : REGARDS DU PSYCHIATRE

par

E. CONSTANT (U.C.L.), membre ordinaire

### 1. Introduction

Il y a plusieurs bonnes raisons pour le psychiatre de s'intéresser à la musique, mais aussi aux musiciens, à leurs vies, leurs œuvres.

Tout d'abord, il convient d'examiner le lien existant entre maladie psychique et créativité. Il est en effet judicieux, comme le fit Aristote, de se demander si la maladie, qu'elle soit psychique ou somatique, a exercé une influence sur la créativité d'un artiste accompli dont le génie est universellement reconnu ; ainsi en est-il de nos jours pour Robert Schumann. Nous examinerons en particulier les liens réciproques entre créativité et la psychose maniaco-dépressive (appelée, de nos jours, trouble bipolaire). Des recherches récentes, utilisant l'imagerie cérébrale, essaient d'étudier ce lien entre structure et fonctionnement cérébral et créativité. Dans d'autres cas, comme dans celui de Maurice Ravel, il convient de s'interroger sur les retentissements d'une potentielle maladie neurologique dégénérative (à définir) sur son activité créatrice.

Enfin, il y a une autre bonne raison pour le psychiatre de s'intéresser à la musique : c'est celle qui touche à la discrimination des émotions musicales dans une perspective neuropsychologique cette fois. Ainsi, dans des pathologies psychiatriques marquées par des dysfonctionnements de la cognition sociale, comme dans la schizophrénie, des troubles de la reconnaissance émotionnelle, non seulement visuelle (visages, scènes contextuelles) mais également auditive (prosodie, musique), ont été mis en évidence.

### 2. Maladie psychique et créativité

La question de la relation entre la créativité et l'existence d'états mentaux particuliers, voire pathologiques, est ancienne. En effet, ce questionnement était déjà d'application chez Platon et Socrate. Aristote, écrivant au quatrième siècle avant Jésus-Christ, s'est intéressé plus spécifiquement à la relation entre la mélancolie, la folie et l'inspiration. « Pourquoi remarque-t-on », disait-il, « que tous les hommes qui sont remarquables en philosophie, poésie, ou dans le domaine des arts sont mélancoliques ? ». Plus près de nous, le psychiatre allemand Kraepelin, s'interrogeait en ces termes, à propos du trouble maniaco-dépressif : « l'excitation délibérée qui accompagne la maladie peut, dans certaines circonstances, libérer des pouvoirs particuliers, artistiques, qui sont autrement



contraints par toutes sortes d'inhibitions ». Le psychiatre suisse Eugène Bleuler, s'était lui aussi interrogé sur ce lien entre trouble maniaco-dépressif et créativité : « à cause du flux d'idées accéléré et surtout à cause de la chute des inhibitions, les activités artistiques sont facilitées, même si quelque chose de vraiment intéressant n'est produit que dans les cas très légers et quand le patient est particulièrement doué ».

### *2.1. Le trouble bipolaire et créativité*

Le trouble bipolaire (ou maniaco-dépressif) se définit par l'alternance de phases de dépression et de manie (bipolaire type I) ou d'hypomanie (bipolaire de type II). Le trouble bipolaire de type I affecte environ 1 % de la population alors que le type II, environ 2,9 % de la population. Il convient ici d'être prudent et de ne pas faire de la créativité une forme de psychopathologie. Il convient également de distinguer la créativité exceptionnelle et celle pouvant se manifester dans la vie de tous les jours. Le trouble bipolaire semble être surreprésenté dans la population d'artistes divers.

Plusieurs études rétrospectives, dont celle de Juda (1) sont des études biographiques. Juda (1), par exemple, a étudié cent treize artistes allemands, écrivains, architectes et compositeurs. Elle a été la première à faire une étude approfondie, non seulement sur les artistes, mais également sur leurs familles. Elle a mis en évidence des taux importants de désordres psychiatriques chez les poètes (50 %), musiciens (38 %), peintres (18 %) et architectes (17 %). Les parents au premier degré étaient également plus souvent touchés par un trouble cyclothymique, bipolaire ou victime de suicide que dans la population générale. Ludwig (2) a revu les biographies de 1005 éminents individus. Environ 8,2 % des individus engagés dans des professions créatives (architectes/design, composition musicale, théâtre, écrivain, poésie) avaient expérimenté des phases maniaques.

D'autres études ont été réalisées du vivant des artistes. Ainsi, Andreasen (3) a effectué une étude sur les écrivains de l'Université d'Écriture d'Iowa. Cette étude a montré que dans la famille des écrivains, il y avait une prévalence familiale plus élevée de trouble affectif que dans la population contrôle et ce, tant dans la fratrie (20 %) que chez les parents (7 %), sans être toutefois aussi importante que parmi les écrivains eux-mêmes (43 %), et qu'il y avait aussi une prévalence familiale élevée de créativité. Jamison (4) a étudié chez des artistes et écrivains anglais le rapport temporel entre la survenue d'un épisode maniaque et la créativité. Les épisodes maniaques étaient marqués par un enthousiasme important, une énergie débordante, une confiance en soi augmentée, une vitesse accélérée des associations mentales, une aisance accrue des idées, une humeur euphorique et un état de bien-être associé à un besoin diminué de sommeil. Une augmentation de l'humeur vers l'euphorie survenait juste avant le début de la période d'intense créativité. Environ 90 % des artistes interrogés affirmaient que ces périodes d'humeur euphorique et de sensations intenses étaient nécessaires (60 %) ou très importantes (30 %) à leur activité artistique. Jamison a demandé aux artistes de noter leur humeur et leur production créatrice sur trente-six mois. Les écrivains bipolaires sous traitements pharmacologiques (maladie supposée plus sévère) montraient une courbe de productivité artistique diminuée pendant les mois d'été où leur humeur

était particulièrement exaltée. Dans ce cas, la production artistique souffrait donc de la sévérité de la maladie et des phases maniaques. Les pics de productivité artistique précédaient et suivaient les pics d'humeur de trois à quatre mois. Par contre, ceux sans traitements pharmacologiques montraient une covariation synchrone entre production artistique et état d'humeur. Dans ces cas moins sévères, l'activité artistique semblait donc stimulée par les phases hypomaniaques. La sévérité du trouble bipolaire peut donc retentir sur l'activité artistique. Ainsi, chez les patients bipolaires de type I, les variations importantes de l'humeur (mélancolie et manie) et l'expression sévère des symptômes ont souvent un retentissement négatif sur l'accomplissement de l'œuvre. Par contre, chez les bipolaires de type II, les phases hypomaniaques peuvent avoir un retentissement positif sur l'expression de l'activité artistique.

Ce lien entre créativité et bipolarité est également observé dans des populations de patients bipolaires qui ne sont pas pour autant des artistes. Ainsi, Richards (5) a observé chez des patients du spectre bipolaire une dimension de créativité plus importante que dans la population générale à l'aide de la « Lifetime Creativity Scale », investiguant la dimension créatrice dans le travail et les loisirs. Cette dimension créatrice était également observée chez leurs parents au premier degré qui n'étaient pas bipolaires ! L'auteur émet l'hypothèse qu'une vulnérabilité génétique au trouble bipolaire pourrait être accompagnée d'une prédisposition à la créativité, et que cette dimension pourrait être davantage exprimée chez les parents au premier degré des patients que chez les patients eux-mêmes. L'auteur compare cet état de fait, à la résistance à la malaria observée chez les porteurs sains du gène de l'anémie falciforme. McNeil (6) a investigué des artistes qui avaient été séparés de leurs parents biologiques à la naissance et avaient été adoptés. Il a observé chez ceux-ci une prévalence d'affections psychiatriques de l'ordre de 30 %, chez leurs parents biologiques de l'ordre de 28 % et chez leurs parents adoptifs de seulement 5 %. Ceci a autorisé certains auteurs à émettre l'hypothèse qu'au moins une partie de l'association entre créativité et trouble mental puisse impliquer des facteurs d'ordre génétique.

Les changements importants au niveau de l'humeur, de la cognition, de la personnalité, du sommeil, de l'énergie et du comportement, qui surviennent durant les phases maniaques, peuvent avoir des effets importants sur la créativité. Il faut noter la grandiosité à la fois de l'humeur et des pensées, avec un flux accru d'idées, la recherche de nouvelles idées, l'extraversion, l'ambition et la volonté d'accomplir qui peuvent être favorables à l'expression artistique. La personnalité artistique elle-même se distingue par l'ouverture à l'expérience (sensibilité envers des idées et expériences nouvelles), l'extraversion, l'ambition et la volonté d'accomplir, le neuroticisme (sensibilité émotionnelle) et l'impulsivité (créativité en tant qu'expression non réprimée de pulsions et besoins). D'un point de vue cognitif cette fois, le processus créatif implique la combinaison nouvelles d'éléments, le fait de ne pas rejeter des détails « non pertinents », la diminution de l'inhibition latente (une mesure de la tendance à filtrer les détails non pertinents, une hyperinclusion) ainsi que l'imagerie cognitive (attraction par des processus perceptifs). Or il a été démontré qu'une humeur positive

est favorable à la richesse associative, la flexibilité cognitive et la vitesse de traitement de l'information en rapport avec l'activation dopaminergique et noradrénergique, en particulier dans le cortex préfrontal (effets positifs sur la mémoire de travail). Plusieurs éléments, tant cognitifs que de comportementaux, peuvent expliquer ce lien entre créativité et bipolarité.

Récemment, Jung (7) a étudié le phénomène de créativité grâce aux récentes techniques d'imagerie cérébrale, en particulier avec l'imagerie de tenseur de diffusion, qui permet l'observation fine des faisceaux de substance blanche reliant les régions corticales entre elles ainsi que les régions corticales et sous-corticales. L'auteur a montré, chez de jeunes individus sains (sans trouble bipolaire), une anisotropie fractionnée (mesure de la cohérence axonale et de la myélinisation), diminuée au niveau frontal, associée à une plus grande ouverture à l'expérience et un index de créativité élevé. Ceci suggère donc que moins de cohérence frontale est parfois mieux, pour le moins, sur le plan de la créativité, et cela va dans le sens d'un continuum entre les dimensions biologiques et pathologiques.

Quant au traitement de l'artiste bipolaire, il comprend des « challenges » tant cliniques qu'éthiques. Est-ce que la médication va modifier la création dans un sens ou dans l'autre ? Le clinicien doit à la fois améliorer les symptômes, en particulier prendre en compte le risque suicidaire, permettre la poursuite de cycles créatifs qui parfois sont en rapport avec des cycles de l'humeur... Nous savons très bien que beaucoup de patients ayant connu des moments « hauts » n'aiment pas revenir à un état euthymique. De plus, il n'est pas toujours facile de distinguer l'impact d'un traitement médicamenteux de celui de l'évolution naturelle de la maladie. Nous avons, en fait, affaire à des cas de figures différents. Ainsi, certains patients vont s'améliorer sous l'impact du traitement psychopharmacologique (thymostabilisateur, antidépresseur ou neuroleptique) et psychothérapeutique tant au niveau symptomatique qu'au niveau de leur activité créatrice. Ce sont habituellement les patients avec un trouble bipolaire sévère dont la créativité souffre de la sévérité des phases rencontrées. Par contre, d'autres patients vont voir leur activité créatrice clairement décliner lors du retour à un état euthymique. Ce sont généralement ceux pour lesquels les « hauteurs » hypomaniaques, voire maniaques, sont nécessaires à l'expression de leur art.

## 2.2. *Robert Schumann*

Si on examine l'activité de composition de Schumann au fil des années, l'effet inhibiteur des phases dépressives et l'effet stimulant des périodes maniaques ressort clairement. Une analyse de la productivité de Schumann démontre de grands contrastes entre des périodes de production énorme, et des périodes de néant absolu. Selon le professeur en psychiatrie Jamison, en 1833, 1844 (surtout) et à partir de 1854, Schumann était victime de dépressions très graves, et donc, il ne travaillait pratiquement pas. En 1840 et en 1849 par contre, il compose un nombre gigantesque de pièces. En 1840, l'année de son mariage avec Clara Wieck, il compose environ 150 « lieder ». Pour autant que je sache, il n'y a que Schubert qui ait fait mieux lors de son année miracle 1815. Comment mieux

exprimer que par les propres mots de Robert Schuman dans son journal, l'alternance de moments d'exaltation, de joie, ou tout semble devoir aller plus vite et ceux, plongeant l'artiste dans un état de veille, de ralentissement psychomoteur dirait le psychiatre, où le simple fait de bouger les doigts sur le clavier devient un effort insurmontable et où l'artiste est soumis au poids de ses pensées ruminantes.

Sur le plan familial, les maladies psychiatriques rôdent. Le père de Schumann, Auguste, aurait été maniaco-dépressif, tandis que sa mère, Christiane Schnabel, a fait plusieurs dépressions graves. Emilie Schumann, la sœur aînée de Robert, s'est suicidée ainsi qu'un de ses neveux. En treize ans de mariage avec Clara Wieck, elle mit au monde huit enfants : Emile mourut à un an et demi ; Ludwig résida en asile psychiatrique pendant trente ans, tandis que Ferdinand était morphinomane. Aucun problème d'ordre psychiatrique n'est rapporté à propos des filles du couple.

Schumann va se forger deux personnages intérieurs, qui, au fond, représentent les deux extrêmes présents en lui et les deux facettes de la maladie bipolaire dont il souffre : Florestan et Eusebius. Ainsi, sur la page de titre de sa Sonate en fa dièse mineur OP 11, figurent Eusebius et Florestan, les deux faces du génie schumannien. Florestan était un être social, symbole de la cordialité et de la masculinité dans sa personnalité. Musicalement, on peut décrire Florestan comme la combativité énergique. Eusebius, par contre, est un saint catholique, prêtre au quatrième siècle, qui fut persécuté. Schumann était surtout intéressé par Eusebius pour ses récits concernant les martyrs, par sa souffrance et son exécution. Eusebius est considéré par les professionnels comme le côté masochiste et suicidaire de Schumann. Traduit en musique, Eusebius est mélancolique et rêveur.

Schumann finira sa vie dans une petite clinique psychiatrique près de Bonn, à Endenich, après s'être jeté dans le Rhin dans un état psychotique aigu. Le diagnostic de sa maladie est déjà sujet à discussion depuis 1900, suite à une thèse semblant confirmer la schizophrénie. Ensuite on a parlé de *dementia paralytica*, de trouble bipolaire, de troubles schizo-affectifs. L'hypothèse la plus vraisemblable est qu'il avait bien un trouble bipolaire et qu'en fin de vie, il a développé une démence dite *paralytica* sur une syphilis attrapée dans sa jeunesse.

### 2.3. *Maurice Ravel*

Maurice Ravel ne souffrait pas d'un trouble bipolaire. Toutefois, il a été victime, le 8 octobre 1932 à Paris, d'un accident de voiture qui a marqué un tournant dans son existence. Il s'agissait de la collision latérale du taxi dans lequel il se trouvait avec un autre taxi. Il eut trois côtes brisées et plusieurs blessures au visage, un traumatisme thoracique avec suspicion d'hémothorax. Par la suite apparurent des troubles sévères de l'attention et de la concentration. L'année suivante apparurent des troubles du langage et de la motricité. Il manqua de se noyer alors qu'il était un bon nageur. Il mit huit jours pour achever une brève lettre de condoléances, remplie de ratures à un ami. Mais surtout, il parvenait de moins en moins à composer ! Il continuait de penser sa

musique sans pouvoir l'écrire. Ses gestes devenaient maladroits. Il manifestait une confusion dans l'usage des mots, une perte du sens du toucher, une incapacité à lire. Il pouvait saisir une fourchette par les dents, ou mettre le bout allumé de la cigarette dans la bouche. Par contre, son affectivité et sa mémoire étaient normales ! Il y avait donc une dissociation entre sa pensée musicale bien conservée et son impossibilité à écrire la musique...

D'un point de vue neuropsychologique, nous avons donc une apraxie (perte de la faculté d'exécuter des gestes) tant idéatoire (portant sur l'utilisation des objets) qu'idéomotrice (intéressant la réalisation des actes simples), une aphasie (altération du langage oral et écrit, surtout pour ce qui concerne l'expression, la compréhension étant moins atteinte) et des troubles du langage musical (impossibilité de l'expression musicale écrite ou instrumentale et pensée musicale conservée). La reconnaissance des airs joués était bonne. Toutefois, la reconnaissance analytique des notes était mauvaise. Il ne trouvait pas le nom de la note (rôle de l'aphasie), mais il pouvait chanter les notes jouées s'il n'avait pas à les nommer. L'interprétation au piano devenait de plus en plus difficile également : il recherchait les notes, se trompait de place. Par contre, il pouvait jouer un peu mieux de mémoire une œuvre connue (mémoire procédurale intacte). Nous ne pouvons donc pas parler dans ce cas d'amusie (incapacité à reconnaître la musique dans ses caractères structuraux : tonalité, timbre ou mélodies), autrement dit une agnosie musicale. Nous savons actuellement que l'hémisphère droit intervient pour la reconnaissance de la musique comme musique et non bruit (lobe temporal droit), pour les contours mélodiques et les mélodies sans paroles ainsi que les timbres musicaux ; et hémisphère gauche pour la reconnaissance du rythme (cortex frontal gauche : aire de Broca), de la hauteur tonale et un rôle dans la reconnaissance des paroles chantées et parlées. Force est de constater que le souvenir des mots d'une chanson et la mémoire mélodique sont traités par deux réseaux de neurones distincts (on peut oublier les paroles mais pas l'air d'une chanson).

Quels sont les diagnostics neurologiques qui peuvent expliquer une aphasie et une apraxie lentement progressive ? Ils sont principalement au nombre de trois : la maladie d'Alzheimer (exclue car Ravel conservait une excellente mémoire), une démence fronto-temporale (exclue car pas de trouble de la personnalité ni du comportement) et enfin une dégénérescence corticobasale. Ce dernier diagnostic est le plus probable : il s'agit d'une dégénérescence du cortex fronto-pariétal et des ganglions de la base se manifestant par un dysfonctionnement moteur asymétrique au niveau des membres supérieurs (rôle dans le fait de ne plus pouvoir nager ?), une perte sensorielle corticale (perte du sens du toucher) et une apraxie sans détérioration intellectuelle.

Selon Amaducci (8), la maladie de Ravel et l'atteinte de l'hémisphère gauche était prédominante fin des années 1920, à l'époque de la création du Boléro. Cette œuvre est caractérisée par la richesse des timbres (l'hémisphère droit est activé par les timbres) mais par une rigidité rythmique (rôle de l'hémisphère gauche atrophié ?). Il y aurait donc un déséquilibre entre les deux hémisphères au profit du droit.

De manière intéressante, les capacités artistiques visuelles sont souvent altérées dans le cadre de lésions corticales postérieures et inversement, ces capacités artistiques visuelles sont souvent stimulées en cas d'atteinte focale antérieure comme dans le cas de l'aphasie lentement progressive. Dans cette affection, la cognition visuo-spatiale est souvent stimulée. Ainsi, en 2008, Seeley (9) décrit le cas d'une patiente, peintre amateur, atteinte progressivement de dégénérescence cortico-basale, tout comme Ravel. Cette patiente va développer une extraordinaire créativité visuelle au fur et à mesure que son langage disparaît et son art va en être profondément transformé. Ses premières peintures étaient architecturales. Elle va ensuite traduire le Boléro de Ravel en peinture. A l'époque de sa maladie, ses œuvres vont être transformées et dominées par la richesse des couleurs (tout comme Ravel utilisait les couleurs sonores). La hauteur de ses figures augmente en parallèle avec l'élargissement du son dans le Boléro. Par la suite, quand sa maladie progresse, la patiente va se mettre maintenant à peindre des concepts plus abstraits, comme la lettre « pi ». Par comparaison à des IRM d'un groupe contrôle, la patiente présente une atrophie progressive des régions frontales inférieures gauches (y compris l'aire de Broca), de l'insula gauche et du striatum à gauche, à mettre en parallèle avec les changements de sa créativité et un volume accru du lobe pariétal supérieur droit et sulcus temporal supérieur droit (aires associatives polymodales néocorticales impliquées dans l'imagerie visuelle et les habilités visuo-constructives). Au niveau fonctionnel cette fois, le SPECT mettra en évidence une perfusion diminuée dans le lobe frontal gauche et une perfusion augmentée dans l'aire pariétale supérieure droite. Les auteurs suggèrent que la connectivité intense au niveau des aires néocorticales postérieures droites est responsable de certaines formes de créativité transmodale stimulée (comme la conversion du langage musical en images mentales), processus qui normalement est inhibé par les aires frontales gauches. Dans le cas de l'aphasie lentement progressive, ces aires frontales gauches ne jouent plus ce rôle d'inhibition et l'activité artistique intermodale peut être particulièrement activée. C'est par un phénomène analogue que l'on pourrait expliquer chez Ravel cette exploitation de palettes sonores riches au fur et à mesure que son langage s'appauvrit. Ces données plaident donc pour l'existence d'un réseau anatomo-fonctionnel pouvant expliquer certains aspects de la créativité artistique !

### **3. Discrimination des émotions musicales et schizophrénie**

Les patients schizophrènes souffrent de troubles de la cognition sociale, c'est-à-dire de l'ensemble des opérations mentales qui concernent la capacité humaine à percevoir les intentions et états mentaux d'autrui. La cognition sociale est composée de trois domaines principaux : la perception émotionnelle, le style d'attribution (explications causales données aux événements positifs et négatifs) et la théorie de l'esprit (la capacité à comprendre les intentions ou positions d'autrui). Cette atteinte du fonctionnement social est un facteur important de l'isolement au niveau social chez les patients schizophrènes. Elle peut persister malgré l'instauration d'un traitement antipsychotique, a tendance à rester stable ou à s'aggraver au cours du temps.

En particulier, une atteinte dans la reconnaissance des émotions visuelles (faciales ou scènes contextuelles) et auditives vocales (prosodie) existe dans la schizophrénie et semble stable lors des différentes phases de la maladie. Ces déficits sont présents lors des premiers épisodes psychotiques, chez les individus à haut risque avec des prodromes, dans la fratrie saine des patients. Ceci suggère qu'il s'agirait d'un marqueur trait de la maladie. Nous avons montré (Constant, 10) que lorsqu'une scène contextuelle émotionnelle positive et une autre négative sont présentées simultanément, le biais attentionnel pour l'information négative, généralement observé dans la population générale, est également intact chez les patients schizophrènes. Par contre, lorsqu'il s'agit de discriminer des émotions (peur, tristesse, joie, surprise...) présentes au niveau de visages, de la voix ou d'extraits de musique (Constant, en préparation), les patients schizophrènes sont en difficulté. Nous avons donc montré que cette atteinte ne concerne que le jugement explicite à propos des émotions d'autrui. Par contre, lorsque l'information émotionnelle est détectée implicitement ou automatiquement sans effort cognitif, il n'y a aucun déficit chez les patients schizophrènes.

## RÉSUMÉ

Une première raison pour le psychiatre de s'intéresser à la musique, aux musiciens et à leurs activités artistiques, provient de faits biographiques et scientifiques probants reliant les troubles de l'humeur et en particulier, le trouble bipolaire, à la créativité artistique. De plus, une association familiale entre psychopathologie et créativité a été retrouvée dans plusieurs études. Des changements importants de l'humeur, mais aussi de la cognition, de la personnalité et du comportement peuvent survenir durant toutes les phases de la maladie maniaco-dépressive et ces changements ont potentiellement des effets importants sur la créativité et la productivité. Ces changements sont généralement opposés dans la manie et la dépression. Beaucoup d'artistes bipolaires considèrent cet état d'agitation comme étant essentiel à leur créativité, ce qui a des conséquences thérapeutiques, mais également éthiques. Une deuxième aire d'intérêt est l'atteinte de la reconnaissance émotionnelle chez les patients schizophrènes, non seulement pour du matériel visuel (visages ou scènes contextuelles), mais aussi pour du matériel auditif (voix ou musique), conduisant à une altération des interactions sociales dans cette condition.

## SUMMARY

A first reason for the psychiatrist to be interested in music, musicians and their artistic work, comes from the strong biographical and scientific evidence linking mood disorders and in particular, bipolar disorder, to artistic creativity. Moreover, a family association between psychopathology and creativity has been found in several studies. Important changes in mood, but also cognition, personality and behaviour can occur during all phases of manic-depressive illness and these changes have potentially important effects on creativity and productivity. Those changes are usually opposite in mania and depression. Many bipolar artists see emotional turmoil as essential to their creativity, which has therapeutical but also ethical consequences. A second area of interest is the impaired emotional recognition in schizophrenic patients, not only for visual material (faces or contextual scenes) but also for auditory material (voice or music) leading to impaired social interactions in this condition.



## BIBLIOGRAPHIE

1. JUDA A., *The relationship between highest mental capacity and psychic abnormalities*, Am. J. Psychiatry. 106 : 296-307, 1949.
2. LUDWIG A.M., *Creative achievement and psychopathology : Comparison among professions*, Am. J. Psychother. 46(3) : 330-356, 1992.
3. ANDREASEN N.C., *Creativity and mental illness : Prevalence rates in writers and their first-degree relatives*, Am. J. Psychiatry. 144 : 1288-1292, 1987.
4. JAMISON K.R., *Mood disorders and seasonal patterns in British writers and artists*, Psychiatry. 52 : 125-134, 1989.
5. RICHARDS R.L., KINNEY D.K., LUNDE I., BENET M., MERZEL A.P., *Creativity in manic-depressive, cyclothymes, their normal relatives, and control subjects.*, J. Abnorm. Psychol. 97 : 281-288, 1988.
6. McNEIL T.E., *Prebirth and postbirth influence on the relationship between creative ability and recorded mental illness*, J. Pers. 39 : 391-406, 1971.
7. JUNG R.E., GEAZIOPLENE R., CAPRIHAN A., CHAVEZ R.S., HAIRER R.J., *White matter integrity, creativity, and psychopathology : disentangling constructs with diffusion tensor imaging*, PLoS ONE. 5(3) : 1-7, 2010.
8. AMADUCCI L., GRASSI E., BOLLER F., *Maurice Ravel and right-hemisphere musical creativity : influence of disease on his last musical works ?*, Eur. J. Neurol. 9(1) : 75-82, 2002.
9. SEELEY W.W., MATTHEWS B.R., CRAWFORD R.K., GORNO-TEMPINI M.L., FOTI D., MACKENZIE I.R., MILLER B.L., *Unravelling Boléro : progressive aphasia, transmodal creativity and the right posterior neocortex*. Brain, 131 : 39-49, 2008.
10. CONSTANT E.L., LANCEREAU J., GILLAIN B., DELATTE B., FERAUGE M., BRUYER R. , *Deficit in negative emotional information processing in schizophrenia : does it occur in all patients ?*, Psychiatry Research. 185 : 315-320, 2011.
11. CONSTANT E.L., SAMSON S., PHILIPPOT P., MAURAGE P., DE GRAEUWE D'AOUST C., DE JAEGERE A., MEERT V., DELATTE B., GILLAIN B., DE LONGUEVILLE X., DELBEKE J., PERETZ I., *Facial, vocal and musical emotion recognition is altered in paranoid schizophrenic patients*. In preparation.

(Service de psychiatrie adulte – Cliniques universitaires St.-Luc – U.C.L.).

\*  
\* \*



## Discussion

*M<sup>me</sup> S. Samson.* – Merci pour ce très bel exposé. J'ai trouvé vos travaux très intéressants et notamment ceux que vous avez obtenus avec la reconnaissance des émotions positives telle que la joie. En effet, le déficit de jugements émotionnels des émotions positives permet de se prononcer sur les bases cérébrales des émotions à valence positive, résultats que je n'ai jamais réussi à mettre en évidence avec les populations cliniques que j'évalue, qui trouvent toujours cette émotion très facile à reconnaître. Ces résultats apportent des éléments convaincants pour appuyer l'existence d'un réseau cérébral lié à la valence émotionnelle positive distinct de celui qui soutient les émotions négatives. Est-ce dans ces termes que vous interprétez précisément ces résultats ?

*M. E. Constant.* – Effectivement, c'est une question pertinente. Si dans la population générale, il a été largement rapporté que la discrimination des émotions positives est plus facile que celle des émotions négatives, la question reste ouverte dans le cas de la schizophrénie. En modalité visuelle, la plupart des auteurs observent chez les patients schizophrènes plus de difficultés de discrimination pour les émotions négatives, mais certains auteurs observent, comme c'est le cas dans notre étude, autant de difficultés de discrimination pour les émotions positives. Certains auteurs précisent que cette généralisation du déficit dépendrait, en outre, du type de schizophrénie concerné. En modalité auditive musicale, cela n'avait encore jamais été rapporté. Il serait effectivement intéressant, comme vous le suggérez, de poursuivre ces investigations en imagerie fonctionnelle, pour comprendre les soubassements des réseaux cérébraux impliqués.

*M. G. Casimir.* – Vous avez évoqué le caractère bipolaire des artistes et montré que l'art qui était le plus « touché » par cette caractéristique était la poésie (jusqu'à 43 % de personnes atteintes) : avez-vous des données plus élaborées sur cet aspect et pourquoi les poètes sont-ils autant touchés ?

*M. E. Constant.* – Je vous remercie pour cette question. Effectivement, j'ai montré plusieurs études s'intéressant à la dimension bipolaire dans différentes professions à caractère artistique. Comme vous l'avez vu, les poètes semblent être particulièrement atteints mais ce n'est pas une exception. En effet, chez les écrivains qui ne sont pas des poètes, la dimension bipolaire est fréquemment retrouvée également dans les diverses études qui s'y sont intéressées.

*M. Th. Godfraind.* – Je tiens à vous féliciter pour votre exposé fort bien documenté. Vous nous avez parlé de la création musicale en relation avec les épisodes bipolaires et leur thérapeutique. Dans le cas des schizophrènes, on prétend que la créativité artistique, surtout picturale, est grandement altérée par le traitement antipsychotique. Pourriez-vous nous donner votre avis sur cette situation ?

*M. E. Constant.* – C'est effectivement une question très importante que vous soulevez : l'impact des traitements psychotropes, en particulier des antipsychotiques,

sur les dimensions cognitives observées. En ce qui concerne les déficits de reconnaissance émotionnelle que je viens de décrire chez les schizophrènes, nous ne pouvons cependant pas attribuer ces déficits à la médication antipsychotique pour les deux raisons suivantes : certaines études à ce niveau ont été réalisées chez des patients schizophrènes qui n'étaient pas sous antipsychotiques et les déficits étaient bien observés ; d'autre part, ces déficits seraient également présents, lors des premiers épisodes psychotiques, chez les individus à haut risque avec des prodromes ainsi que dans la fratrie saine des patients. Ceci met en évidence vraisemblablement une dimension génétique sous-jacente.

\*  
\* \* \*

## Communications du Bureau et correspondance

Aux communications du Bureau, le Secrétaire perpétuel présente aux membres de la Compagnie M. A. Buchet qui a repris officiellement, depuis le 14 février 2011, la fonction de coordinateur du service administratif de notre Académie ; M. J. Dubucq, ancien Directeur, atteint par la limite d'âge, ayant quitté à la date du 17 février 2011 notre Académie qu'il a servie avec beaucoup d'efficacité et avec loyauté pendant 32 ans.

Il annonce le quatrième appel de la Fondation Fournier-Majoie pour l'Innovation de projets relatifs au biomarqueurs du cancer (incluant l'imagerie médicale), géré par la Fondation Roi Baudouin. Les candidatures doivent parvenir à la Fondation Roi Baudouin pour le 30 avril 2011 au plus tard.

\*  
\* \*

## Présentation d'ouvrage

La parole est ensuite donnée à M. le Prof. M. Meulders pour la présentation de son ouvrage intitulé : « William James ». Il s'exprime en ces termes : « Je suis très honoré de présenter devant cette assemblée mon dernier ouvrage « William James, Penseur libre », paru il y a quelques mois chez l'éditeur Hermann, à Paris. Je remercie chaleureusement Monsieur le Secrétaire perpétuel de m'y avoir invité. Mais pourquoi avoir écrit ce livre ?

Certains se rappelleront que j'avais écrit, il y a quelques années, une biographie intellectuelle de Hermann von Helmholtz, ouvrage paru chez Odile Jacob et publié récemment en anglais à MIT Press. Helmholtz était au 19<sup>e</sup> siècle un des plus grands physiologistes allemands des fonctions nerveuses, auteur d'un volumineux traité consacré à la vision, et surtout à la physiologie de la musique. Il fut alors le héros de la science expérimentale, tellement attaquée par les tenants de la « Naturphilosophie ». Il fut aussi le pourfendeur de la science romantique de Goethe.

Un de ses grands admirateurs fut un Américain dénommé William James, dont on peut dire qu'il prolongea l'action de son Collègue Helmholtz dans l'exercice d'une science expérimentale rigoureuse, et réalisa une œuvre scientifique considérable, novatrice et visionnaire. James s'efforça en outre, tout au long de son œuvre, de préciser davantage les rapports qui lient étroitement physiologie, psychologie et philosophie dans une quête constante d'homogénéité du savoir. Il fut d'ailleurs, toujours à Harvard, chef des départements de physiologie, de psychologie et de philosophie. C'est cette vision panoramique du savoir chez James qui m'incita à écrire un ouvrage consacré à ce brillant intellectuel, mais ce fut loin d'être une promenade le long d'un long fleuve tranquille...

William James est né en Nouvelle-Angleterre en 1842 et y est décédé en 1910. Un de ses jeunes frères n'était rien moins que Henry James, le célèbre romancier et essayiste. Leur père, théologien hors des sentiers battus, était un homme intelligent mais furieusement original. Il ouvrit l'accès à William et Henry des approches culturelles les plus diverses, européennes autant qu'américaines.

William fit ses études à Harvard, d'abord en chimie, puis en anatomie comparée et en physiologie. Il entreprend ensuite des études de médecine. Dès le début, il adhère à l'évolutionnisme de Darwin, et dans son premier article d'étudiant-chercheur, il écrit à propos de cette théorie ; « Comment n'y a-t-on pas pensé plus tôt ? ». Il faut ajouter cependant que James était farouchement opposé à tout darwinisme social, où les plus faibles dans une société seraient nécessairement éliminés par les plus forts, ce qui menait tout droit à un libéralisme sauvage et même à l'eugénisme. Au contraire, comme il l'affirme plus tard, la sélection naturelle a produit des organismes humains capables d'effectuer des choix qui vont à l'encontre de la loi biologique de la survie des plus forts. La lutte contre la tuberculose et le paludisme, par exemple, permet évidemment la survie des moins forts aussi bien que celle des plus forts et, grâce à l'intelligence, l'homme peut se libérer partiellement du carcan de la biologie.

James interrompt alors temporairement ses études, atteint par une profonde neurasthénie. En fait, il n'arrive pas à accepter le fait que pour le biologiste, l'être humain soit soumis aux lois physico-chimiques et serait donc entièrement déterminé dans toutes ses actions. Sa réflexion, aidée par l'étude du philosophe Renouvier, le mène alors à affirmer, comme ce dernier, l'existence du libre arbitre. Il sort soulagé de cette crise qui lui permet de donner un sens à sa vie. William avait la fibre trop humaine pour être indifférent aux maux de ce monde, et trop morale pour s'y résigner. Puisqu'il avait décidé de croire à la liberté de la volonté, et que sa volonté devait être efficace, il s'ensuivait que sa foi nouvelle devait générer l'action. Sa foi *était* action.

Mais il faut d'abord rappeler des événements qui ont vivement marqué la jeunesse de William et fortement influencé sa vie et sa carrière : la guerre de Sécession, de 1861 à 1863, et le « Metaphysical Club » qui n'eut qu'une existence éphémère de quelques mois. La Guerre de Sécession avait causé un choc considérable aux Etats-Unis. L'horreur de cette guerre, bien sûr, mais aussi le désarroi considérable que le problème de la ségrégation raciale avait causé dans la conscience des Américains. On avait perdu confiance dans les certitudes morales et métaphysiques et l'on rejetait souvent radicalement l'infailibilité religieuse. Il fallait réformer les mentalités pour que les Américains deviennent de bons citoyens, chacun devant être l'acteur de sa propre destinée. C'est cette volonté de modifier la société américaine qui amena plusieurs jeunes et brillants esprits à se réunir dans le Metaphysical Club, ainsi appelé par dérision de la métaphysique, tous animés par une volonté de renouveau. C'est alors que le logicien Peirce lança l'idée du pragmatisme pour définir la croyance : « Ce qu'un homme croit réellement, c'est ce sur quoi il est prêt à exercer son action, en assumant les risques éventuels pour y parvenir », la croyance portant évidemment sur les conséquences bénéfiques escomptées de l'action.

Mais il est une troisième succession d'événements qui firent réagir James, plus tard. Les excès impérialistes des Etats-Unis à Cuba et aux Philippines déclenchèrent l'ire de William, qui se démena en nombreuses et vaines protestations. Il fut le premier vice-président de la Ligue anti-impérialistes, dont firent partie de nombreuses personnalités de tous bords. Il fut donc un véritable intellectuel « engagé », comme on le dirait aujourd'hui.

Les « Principles of Psychology », son premier ouvrage, paru en 1896, est un chef d'œuvre monumental de deux fois 800 pages. C'est un ensemble de chapitres très vastes et parfois disparates, dans lesquels coule d'abondance et dans une langue superbe, un véritable torrent littéraire ponctuant des anecdotes, des expériences scientifiques personnelles, des réflexions métaphysiques et morales, des réflexions d'une grande profondeur, mais aussi des coups de patte à ceux qui ne pensent pas comme lui. L'homme écrit comme il est lui-même dans la vie, brillant, papillonnant dans le monde des idées, d'une culture encyclopédique, aimant susciter la controverse, artiste, mais aussi préoccupé par les problèmes moraux et religieux.

Il n'est évidemment pas question ici de résumer cette œuvre. Qu'il nous suffise de rappeler ses belles introspections de la pensée, laquelle diffère sans arrêt d'un moment à l'autre, ne se reproduisant jamais à l'identique, comparable au vol d'un oiseau, se posant de branche en branche, rapide et imprévisible. Il évoque Héraclite, pour qui « nul ne peut se baigner deux fois dans la même rivière ». Et d'affirmer que « le flux de pensée est le penseur lui-même », excluant par là toute référence à un ego transcendantal. Un moment capital de ses Principes est celui où il parle de l'illusion par excellence du psychologue de croire que le langage puisse véhiculer la totalité du contenu de la pensée de son interlocuteur, toute pensée étant au moins partiellement indicible. James ouvre ainsi les portes à une étude de l'inconscient.

Dans un autre ouvrage : « La Volonté de Croire », il s'affirme comme un empiriste radical. Empiriste, car « les conclusions les plus certaines concernant les matières de fait ne sauraient être considérées autrement que comme des hypothèses sujettes à être modifiées au cours des expériences futures ». Radical, car comment pourrait-on voir dans la réalité qui nous entoure, guerres, maladies, cataclysmes naturels, un quelconque signe d'unité qui justifierait une vision moniste de l'univers ? Contrairement aux sceptiques, il affirme que la vérité existe et que notre destinée est de la connaître. Mais le vrai que l'on croit parfois avoir trouvé n'est qu'une aspiration, « un concept limite qui marque l'idéal infiniment lointain de notre vie pensante ».

James revient alors dans son ouvrage sur certains thèmes qui lui sont chers, le déterminisme, le libre arbitre, la morale, et d'autres encore. Le déterminisme est la clef de toute science (il n'y a pas de cause sans effet et pas d'effet sans cause), mais qui donc pourrait être certain de pouvoir dénier à la pensée humaine la liberté de ses choix ? Que serait un monde absolument déterminé, et qui laisserait libre cours au fatalisme et au désespoir ? N'est-il pas plus rationnel de croire à un esprit humain largement indéterminé, ce qui laisserait au moins la possibilité d'imprimer à notre avenir d'être

dans un ordre moral différent du passé et meilleur que lui ? Quant au libre arbitre, que la science ne peut ni confirmer ni exclure, James en parle dans une perspective de responsabilité personnelle. La doctrine du libre arbitre nous dit que l'on croit possible l'apparition de choses nouvelles dans le monde. La doctrine du libre arbitre peut être considérée comme une doctrine mélioriste car elle présente la perfectibilité comme possible. N'est-ce pas une décision bien pragmatique de prendre parti pour l'hypothèse dont les conséquences sont les plus satisfaisantes ?

Le troisième ouvrage de James, le plus célèbre, s'intitule : « Le Pragmatisme ». Il fut publié en 1907 et traduit en français en 1917 avec une préface par Henri Bergson, qui avait pour James une grande amitié et un profond respect.

Pour James, le pragmatisme est avant tout une méthode fondée sur l'expérience, grâce à laquelle les problèmes de la vie quotidienne aussi bien que ceux d'ordre métaphysique peuvent être abordés et souvent résolus, en dehors de tout dogme ou idée préconçue. C'est avant tout une attitude, qui consiste à détourner notre regard de tout ce qui est principe ou catégorie, pour le tourner vers les faits, les résultats, les conséquences.

Mais le pragmatisme pour James, c'est aussi une théorie de la vérité, dérangeante, et qui fit couler beaucoup d'encre aussi bien chez ses thuriféraires que chez ses détracteurs. La Vérité, répète James, est une parfaite idole de l'esprit rationaliste ! Ce n'est qu'une formule commode qui désigne en fait une abstraction réalisée à partir de nombreuses vérités partielles. Pour le pragmatisme, au contraire, une idée vraie ne le devient réellement que si on peut la vérifier. La vérité n'est ni statique ni éternelle. C'est un événement qui se construit. Une idée devient vraie dans la mesure où les conséquences pratiques de ses applications nous apparaissent satisfaisantes ou agréables, non nuisibles. Le pragmatiste rejette toute conception dogmatique de la vérité, d'une vérité régnant et s'imposant d'une manière absolue, une vérité une fois acquise l'étant pour toujours. Au contraire, la vérité se construit sans arrêt par les hommes et n'acquiert un statut fiable qu'au terme d'un constant processus de vérification ou d'expérimentation.

Bergson dit dans son introduction qu'on a l'habitude de « définir le vrai par sa conformité avec ce qui existe déjà », alors que James le définit par sa relation avec ce qui n'existe pas encore. La philosophie a une tendance naturelle à vouloir que la vérité regarde en arrière : pour James, elle regarde en avant. Pour la doctrine classique « une vérité nouvelle est une découverte, pour le pragmatisme, c'est une invention ». La réalité, pour James, peut être indépendante de nous, mais la vérité ne s'attache qu'à ce que nous affirmons de la réalité.

Pour conclure cet exposé, il faut signaler ici les remarquables commentaires de Patrice Bollon dans la « Gazette littéraire » d'octobre, et intitulé : « Demain, tous Pragmatiques ». Bollon y constate l'oubli sinon le mépris dans lequel a été plongé le pragmatisme dans notre philosophie occidentale jusqu'à ces dernières années. Mais comment le pluralisme de James et ses idées sur la vérité auraient-elles pu se frayer

un chemin dans le nombre d'idées a priori qui ont jalonné tant de nos philosophies occidentales, depuis Platon jusqu'à aujourd'hui ? Les certitudes dogmatiques de tant de penseurs, de sociologues et de politiciens contemporains, sont à l'opposé de la modestie, du sens de la responsabilité personnelle et du respect pour autrui, qui devrait animer chaque homme d'aujourd'hui. Ces exigences du pragmatisme de James ne sont-elles pas à la racine de toute véritable démocratie, et le plus sûr vaccin contre l'avènement de dictatures absolues ? Ne faut-il pas considérer William James aujourd'hui comme un acteur résolument contemporain ?

\*  
\* \*

### **Dépôt de rapports**

Le Pr. J. Boniver présente ensuite le rapport de la Commission « Sénologie », dont voici le texte :

#### **AVIS DE L'ACADÉMIE ROYALE DE MÉDECINE DE BELGIQUE AU SUJET DU DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN**

Le Bureau de l'Académie royale de Médecine a constitué une commission chargée d'examiner la problématique du dépistage du cancer du sein suite au projet de modification des modalités de remboursement des actes de sénologie annoncée par l'INAMI et des réactions du groupement des sénologues à ce projet. La Commission était composée de membres de l'Académie (M<sup>me</sup> D. Balériaux, MM. J. Boniver, J.-M. Foidart, J. Frühling et P. Scalliet) et d'experts extérieurs (M<sup>me</sup> A. Vandenbroucke, MM. E. Lifrange, J.-M. Nogaret).

Sur la base des travaux de la Commission, le Bureau propose à l'Académie l'avis suivant :

#### **A. Constat**

- Le cancer du sein est un des cancers les plus fréquents puisqu'on estime qu'en Belgique, une femme sur dix risque de développer un tel cancer au cours de sa vie ; environ 25 % de ces patientes en décèdent.
- La stratégie de la lutte contre le cancer du sein repose sur cinq axes : la prévention primaire, le dépistage (ou prévention secondaire), le diagnostic, le traitement et le suivi.
- La prise en charge diagnostique et thérapeutique a considérablement évolué au cours des dernières années selon un mode pluridisciplinaire et a permis d'améliorer significativement le taux de guérison.
- Le dépistage permet de déceler un cancer chez une femme asymptomatique. Il est bien démontré que les lésions décelées à ce stade ont un meilleur pronostic que

lorsque la patiente présente déjà des symptômes et/ou des signes. Le dépistage contribue lui aussi à l'amélioration du taux de guérison.

- Offrir aux femmes asymptomatiques un cadre de dépistage efficace et accessible à toutes est un objectif majeur de santé publique.

Actuellement, l'accès au dépistage se fait :

- soit dans le cadre du programme de dépistage par Mammotest (mammographie réalisée dans le cadre d'un programme d'assurance qualité avec double lecture), les femmes y étant invitées en fonction de leur âge ou s'y présentant sur prescription, programme lancé en Belgique en 2000 dans le cadre d'un protocole d'accord entre le Gouvernement fédéral et les Communautés et pour lequel l'Académie avait d'ailleurs donné un avis et émis des recommandations à ce moment, cette démarche étant gratuite pour la personne,
- soit sur prescription ou par démarche individuelle dans le cadre de la « consultation de sénologie » (habituellement dénommée : « dépistage opportuniste »), souvent accompagnée d'une mammographie et d'une échographie, ces actes étant remboursés par l'INAMI, le ticket modérateur restant à charge de la personne.

Actuellement le taux de couverture des populations cibles est insuffisant ; en Région wallonne, la proportion de femmes appartenant aux groupes « cibles » ayant bénéficié d'un dépistage est encore trop faible, puisqu'en 2006-2007, il n'est que de 56 % à titre d'exemple parmi les femmes de 50 à 69 ans (dont 9 % par le Mammotest et 47 % par une consultation de sénologie) ; les taux observés en Région bruxelloise sont similaires ; en Communauté flamande le recours au Mammotest est de 41 % et celui de la consultation de sénologie de 21 %. Il est donc justifié de mener une politique de santé publique qui vise à accroître le taux de recrutement et de le porter au moins à 75 % pour les deux approches cumulées selon les recommandations internationales.

Les recommandations qui suivent ne reflètent pas nécessairement l'opinion unanime des membres de la Commission\*, mais elles visent, dans un souci de Santé publique, à laisser ouverte la possibilité à chaque femme susceptible d'être atteinte d'un cancer du sein de s'adresser à un centre ou à un médecin de son choix, sans entrave financière, afin d'échapper à cette maladie fort répandue.

Une discussion idéologique ou purement technique ou financière ne peut être prise en considération lorsqu'il s'agit de sauver la vie des patientes.

## **B. Recommandations**

- Les pouvoirs publics doivent, en collaboration avec le corps médical et les autres acteurs de la Santé, promouvoir le dépistage du cancer du sein par des campagnes d'information efficaces auprès du public et auprès des médecins et acteurs de la santé.



- Le dépistage doit être réalisé avec la garantie d'un contrôle de qualité des équipements (radiologie et échographie) et des prestataires (radiologues et gynécologues) selon des modalités à préciser.
- Le programme de dépistage par Mammotest sur invitation ou sur prescription doit être encouragé pour les femmes des populations cibles de 50 à 69 ans, qui sont asymptomatiques et sans facteur de risque particulier.
- L'accès des femmes asymptomatiques âgées de 40 à 49 ans ou de 70 ans et plus au programme de dépistage par Mammotest sur prescription peut être encouragé, la pertinence de ce dépistage devant être évaluée.
- L'accès à une « consultation de sénologie » avec les examens complémentaires requis doit être garanti gratuitement ou dans les meilleures conditions de remboursement :
  - pour les femmes à « haut risque » quel que soit leur âge, sachant qu'il convient de dégager un consensus sur ce que l'on entend par « haut risque »;
  - chez les femmes « symptomatiques » quel que soit leur âge, sachant qu'il convient de définir clairement ce que recouvre la définition « symptomatiques »;
  - chez les femmes qui ont un Mammotest « positif ».
- Le programme de dépistage par Mammotest doit établir une collaboration efficace avec les sénologues de façon que leur soient référées systématiquement les femmes qui soit sont symptomatiques ou à haut risque, soit présentent au Mammotest des seins de densité élevée, le niveau de densité « élevée » justifiant une telle démarche devant être précisé ; symétriquement, les femmes asymptomatiques sans risque particulier dont les seins sont de densité normale et dont le bilan réalisé à l'occasion d'une consultation de sénologie est négatif, doivent être référées au programme de Mammotest pour le suivi avec les explications d'usage pour la patiente.
- Le dépistage « opportuniste », à savoir la « consultation de sénologie » avec les examens complémentaires requis, ne doit pas être découragé par des mesures portant sur la prise en charge de ces actes médicaux par l'INAMI, de façon à éviter que de telles mesures aient un effet délétère sur la couverture des populations cibles, vu qu'actuellement ce type de dépistage représente 80 % des dépistages réalisés dans la population des femmes âgées de 50 à 69 ans en Région wallonne ;
- Les acteurs directement concernés, à savoir le Centre communautaire de référence, les groupements professionnels représentatifs des sénologues et les sociétés savantes dans le domaine doivent collaborer de façon à éviter des polémiques et conflits pouvant avoir des effets néfastes sur l'efficacité du dépistage ;
- Comme recommandé par l'Académie en 2003, un comité d'accompagnement composé d'experts, indépendant des prestataires du dépistage mais travaillant en concertation avec eux, doit être créé ; ce comité d'accompagnement, auquel l'Académie royale de Médecine est prête à participer, pourrait assumer les missions suivantes :
  - contribuer à définir rapidement de façon précise les critères de qualité requis auprès des prestataires et au niveau des équipements, les notions de « haut risque », « femmes symptomatiques » et « seins denses » ainsi que les indications et modalités éventuelles du dépistage pour les femmes

asymptomatiques et sans facteur de risque particulier, âgées de 40 à 49 ans et de 70 ans et plus;

- évaluer annuellement de façon objective l'efficacité du dépistage du cancer du sein, que ce soit dans le cadre du programme par Mammotest ou par dépistage « opportuniste »; ceci requiert de collecter des données fiables sur la participation au dépistage et son impact psychologique, un relevé soigneux des moyens investis et des coûts, des données sur les contrôles de qualité et des résultats sur l'incidence, la morbidité et la mortalité par cancer du sein dans les populations cibles.

Ledit rapport est approuvé à l'unanimité des membres présents.

\* N.B. : Remarquons ici que tous les membres de ladite commission ad hoc n'ont pas approuvé les recommandations en question ; ainsi en est-il en particulier du Professeur A. Vandembroucke, coordinatrice du Centre Communautaire de Référence pour le dépistage des cancers a.s.b.l. qui a clairement exprimé que « le document n'emporte pas son adhésion ».

\*

\* \*

Le Président donne ensuite la parole au Pr. Ch. van Ypersele, Président de la Commission de l' « Art de guérir – Article 49/bis » qui expose le dossier de deux médecins étrangers.

## **RAPPORT DE LA COMMISSION DE L'ACADÉMIE DITE 49/BIS TENUE LE 23 OCTOBRE 2010 ET LE 29 JANVIER 2011**

Étaient présents : les Professeurs J.-M. Boeynaems, T. Godfraind (excusé le 29/01/2011), G. Rorive, S. Louryan, A. Scheen (excusé le 23/10/2010), et Ch. van Ypersele (Président).

Madame Nowel Rezzoug a été reçue le 23 octobre 2010 par la Commission dite 49/bis de l'Académie royale de Médecine dont elle sollicite l'autorisation de pratiquer de façon permanente l'art de guérir en Belgique. Elle a fourni ultérieurement des documents complémentaires. Elle est née le 22 juillet 1978 à Hussen Dey (Alger). Elle a obtenu le diplôme de Docteur en Médecine à l'Université d'Alger, le 15 décembre 2002.

Après avoir réussi le concours de médecine interne à l'Université catholique de Louvain en mai 2003, la candidate travaille aux Cliniques universitaires St.-Luc (médecine interne générale-Prof. Buyschaert) de 2003 à 2004, au Centre hospitalier régional de Metz-Thionville (France) de 2004 à 2006 (cardiologie-hospitalisation, soins intensifs de cardiologie, réanimation polyvalente), puis de 2006 à 2008 aux Cliniques Universitaires St.-Luc (cardiologie, Pr. Van Overschelde : cardiologie – hospitalisation, laboratoire d'échocardiographie, services des pathologies cardio-vasculaires intensives). Elle obtient à l'U.C.L. le 30 septembre 2008 un DES en médecine clinique (orientation cardiologie). Elle s'inscrit au doctorat en sciences médicales pendant les années 2008-2010. Après avoir complété sa formation médicale à l'U.L.B., la candidate obtient le 17 août 2010 l'équivalence en Belgique de son diplôme algérien de Docteur en Médecine. Elle a introduit le 8 juin 2009 une demande de naturalisation. Elle fait état d'une proposition d'embauche, à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2010, comme médecin généraliste indépendant au sein du service de médecine interne du site St-Michel des Cliniques de l'Europe, à Bruxelles.

La Commission constate que la candidate n'invoque aucune raison humanitaire : elle a quitté volontairement son pays et n'a jamais sollicité le statut de réfugiée politique. Elle n'est pas convaincue par le fait que M<sup>me</sup> Rezzoug s'est fiancée en Belgique et y a deux oncles médecins. La candidate n'a clairement pas les qualités professionnelles requises pour entamer une carrière académique. Contrairement à ce qu'elle a laissé entendre, sa thèse de doctorat a été abandonnée, les notes du comité d'encadrement étant très médiocres.

En outre, la candidate effectue depuis 2007 jusqu'à ce jour des gardes aux Cliniques de l'Europe (site St-Michel) alors que depuis septembre 2008 elle n'a plus l'autorisation de pratiquer en Belgique : l'exercice illégal de la médecine exclut, pour l'Académie, la prise en considération d'une demande de pratiquer l'art de guérir via l'article 49/bis.

En conclusion, la Commission rejette la demande de Madame Nowel Rezzoug.

Monsieur Anas Alami a été reçu les 23 octobre 2010 et 29 janvier 2011 par la Commission pour examen de sa demande de pratiquer de façon permanente l'art de guérir en Belgique. À la demande de la Commission, il a fourni des documents supplémentaires à l'appui de sa demande. Il est né le 4 juillet 1973, à Casablanca (Maroc). Il obtient le diplôme de Docteur en Médecine à l'Université de Monastir (Tunisie), le 22 mai 2000.

Après avoir passé huit mois dans le service d'ophtalmologie de l'Hôpital Purpan à Toulouse (Professeur Arne), il est sélectionné pour une formation dans le service d'Ophtalmologie du Professeur Zanen à l'Hôpital Érasme (U.L.B. ; Belgique). Il travaille à l'Hôpital Érasme de 2001 à 2002, à l'Hôpital Purpan (Prof. Arne) de 2002 à 2003, à l'Hôpital Érasme de 2003 à 2005. Il obtient à l'U.L.B., le 28 septembre 2005, un DES en ophtalmologie. Il réussit le 9 mai 2009 l'examen de l' « European Board of Ophthalmology ».

Après avoir complété sa formation en médecine à l'U.C.L., le candidat obtient le 17 octobre 2007, l'équivalence en Belgique de son diplôme tunisien de Docteur en Médecine. Lors de sa seconde audition, contrairement à ce qu'il avait dit initialement, il a sollicité la naturalisation belge qui lui a été refusée, décision dont il fait actuellement appel. Il a enseigné la pathologie ophtalmologique de 2006 à 2010 à l'Institut d'optique à Bruxelles.

Le candidat est marié à une dermatologue installée en Belgique, de nationalité marocaine, en instance de naturalisation depuis le 20 septembre 2006. À l'appui de sa demande, il fait état de deux enfants scolarisés en Belgique, âgés de sept et trois ans respectivement. Dans les documents ajoutés à son dossier, le Pr. Cordonnier, actuel chef du service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Erasme, considère le candidat comme un bon ophtalmologue pour lequel elle propose un mandat rémunéré, de préférence dès le 1<sup>er</sup> janvier 2011. Le candidat reconnaissait, lors de sa première audition, ne plus avoir eu d'expérience clinique depuis septembre 2005, à l'exception de brèves missions de un à trois jours au sein d'une « caravane médicale » à Ouarzazate, Maroc. L'absence de pratique médicale, depuis au moins trois ans, exclut pour l'Académie la prise en considération d'une demande de pratiquer l'art de guérir via l'article 49/bis. Le candidat a toutefois introduit un certificat daté du 23 novembre 2010 attestant un stage effectué au CHR Sekkat, à Casablanca, de mars 2009 à mai 2010. Les cachets d'entrée et de sortie figurant sur son passeport témoignent d'absences multiples et prolongées du Maroc tout au long du stage du candidat. Ce dernier avoue avoir caché initialement cette activité à la Commission pour des raisons qui ne convainquent pas la Commission. Il invoque l'impossibilité de garder une pratique médicale soutenue tant qu'il n'a pas l'autorisation de pratiquer en Belgique. Il souligne avec émotion le caractère, à ses yeux, irréversible de sa présence en Belgique du fait de l'engagement familial et professionnel de sa famille, son épouse y pratiquant la dermatologie et ses deux enfants y étant scolarisés.

La Commission constate que le candidat n'a pas de statut de réfugié politique. Il n'a publié aucun travail et n'a donc pas de qualités justifiant une carrière académique. Elle est toutefois sensible au désarroi évident du candidat et à l'opinion favorable du Prof. Cordonnier qui lui propose une place dans son service à l'hôpital Érasme. La Commission propose donc l'octroi, à titre exceptionnel, de l'autorisation de pratiquer l'art de guérir en Belgique pour raison humanitaire.

Pour éviter toute ambiguïté à l'avenir, la Commission propose que le Ministère n'accepte plus que des dossiers complets, l'ajout de pièces substantielles ou la mise en ordre du dossier n'étant plus recevable.

\*

\* \*



## TABLE DES MATIÈRES

---

### Séance solennelle du 17 janvier 2011

#### REMISE DES PRIX « GlaxosmithKline Biologicals » (Période 2007-2009)

#### Séance solennelle et conjointe des deux Académies royales de Médecine

Allocution d'ouverture par M. P. Lizin, Directeur External and Public Affairs de GlaxoSmithKline Biologicals .....	7
Discours d'ouverture par le Pr. J. Frühling, Secrétaire perpétuel de l'Académie royale de Médecine de Belgique .....	8
Discours de M. le Premier Ministre Y. Leterme .....	10
Discours de M. J. Stéphenne, Président et General Manager de GlaxoSmithKline Biologicals .....	12
Présentation de M <sup>me</sup> I. Leroux-Roels, lauréate néerlandophone, par le Pr. Dr G. Ieven, membre du jury .....	15
Clinical evaluation of the safety and immunogenicity of H5N1 pandemic influenza vaccines, par Mme I. Leroux-Roels, lauréate néerlandophone .....	18
Présentation de M. Ph. Delvenne, lauréat francophone, par le Pr. P.-P. Pastoret, Président de l'Académie royale de Médecine de Belgique .....	25
Rôle des altérations immunitaires induites par le papillomavirus humain dans le développement du cancer du col utérin, par Ph. Delvenne, lauréat francophone .....	28
Allocution de clôture de la séance par le Pr. B. Himpens, Président de la « Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België » .....	34

\*

\* \*

## Séance publique du 29 janvier 2011

### Lectures

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un traitement non-myéloablateur (minigreffe), par F. Baron (U.Lg.), invité .....	39
Discussion .....	46
La médecine doit-elle encourager le dopage ? L'idéal de l'ingénieur en biomédecine et la question de l'amélioration de l'humain, par J.-N. Missa (U.L.B.), invité .....	49
Discussion .....	59

\*  
\* \*

Allocution du Professeur L. Hue, Président sortant .....	62
Allocution du Professeur P.-P. Pastoret, Président pour l'année 2011 .....	65
Communications du Bureau et correspondance .....	68

\*  
\* \*

## Séance publique du 26 février 2011

Eloge académique du Professeur L. Jeanmart, par M <sup>me</sup> D. Balériaux, membre titulaire et S. Louryan, membre ordinaire .....	73
--	----

### Lectures

A la recherche du cerveau musical, par M <sup>me</sup> S. Samson (Université de Lille 3 – France), invitée.....	80
Discussion .....	86
Musique, compositeurs et psychopathologie : regards du psychiatre, par E. Constant (U.C.L.), membre ordinaire .....	88
Discussion .....	97

\*  
\* \*



Communications du Bureau et correspondance .....	99
Présentation d'ouvrage.....	99
Dépôts de rapports :	
– Rapport de la Commission « Sénologie », par le Pr. J. Boniver.....	103
– Rapport de la Commission 49bis, par le Pr. Ch. van Ypersele.....	107

\*  
\* \*





