

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

Séance solennelle du 26 mars 2011

A. Burny et G. Franck

Éloge académique du Professeur J.-E. Desmedt

G. Kroemer, et coll.

**Contribution de la mort immunogène
à l'efficacité de la chimiothérapie anticancéreuse**

J. Boniver, et coll.

Les cellules souches cancéreuses

*
* *

Séance publique du 30 avril 2011

L.-C. Pouplard

Éloge académique du Professeur A. Lousse

D. Waltregny

**Les traitements chirurgicaux
de l'incontinence urinaire d'effort féminine :
où en sommes-nous en 2011 ?**

B. Tombal

**Utilité du dépistage et du traitement du cancer
de la prostate en 2011**

*
* *

VOLUME 166/ANNÉE 2011

N^{os} 3-4

PÉRIODIQUE MENSUEL

NE PARAISSANT PAS EN AOÛT

PALAIS DES ACADEMIES
1000 BRUXELLES

Séance publique du 26 mars 2011

SÉANCE PUBLIQUE DU 26 MARS 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. A. Govaerts, L.-C. Pouplard, T. Godfraind, P. Vanderhoeft, M. Abramow, J.E. Dumont, Ch. van Ypersele de Strihou, A. Burny, G. Franck, M. Wéry, membres honoraires ;

MM. M. Lamy, L. Angenot, M. Hanocq, G. Rousseau, U. Gaspard, Th. de Barys, J. Fissette, J. Boniver, G. Meulemans, E. Pays, J.-L. Vanherweghem, J.-M. Boeynaems, L. Delattre, J.-F. Beckers, B. Van den Eynde, Y. Pirson, P. Van Cangh, M^mc D. Balériaux, MM. A. Ferrant, J. Nève, M^mc F. Meunier, membres titulaires ;

MM. J. Content, J.-P. Dehaye, J.-C. Pector, P. Lekeux, A. Albert, B. Lengelé, G. Casimir, O. Feron, M. Hamoir, J.-C. Renauld, membres ordinaires.

*
* *

MM. R. Görtz, E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, M. Lechat, J. van der Stricht, P. Lefèbvre, membres honoraires ; J. Brotchi, A. Dresse, M^mc J.-A. Stiennon-Heuson, MM. L. Hue, J. Melin, R. Kramp, J.-C. Henquin, membres titulaires ; R. Vanwijck, S. Louryan, Y. Carlier, J. Klastersky, O. Devuyt, Ch. Delloye, J. Donnez, Y. Englert, D. Giet, M^mc I. Salmon, R. Reding, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

*
* *



Professeur Jean Edouard Desmedt
(1926-2009)

ÉLOGE ACADÉMIQUE DU PROFESSEUR J.E. DESMEDT

par

A. BURNY et G. FRANCK
membres honoraires et anciens Présidents

Jean-Edouard Desmedt naquit à Wavre le 19 février 1926 et décéda le 23 novembre 2009 à l'âge de 83 ans.

Son père était un médecin généraliste respecté et comme il le disait lui-même : « J'ai eu la bonne fortune de sentir, dès mon enfance, le soutien de parents attentifs et l'exemple de mon père, médecin généraliste dans la tradition ancienne, dont la compétence et la haute valeur morale étaient légendaires dans notre région brabançonne ».

Il termina ses études secondaires à l'athénée de Wavre en 1943. Ne pouvant s'inscrire à l'Université libre de Bruxelles fermée par l'occupant, il étudiera les cours de 1^{re} candidature en médecine seul ou, quand ce sera nécessaire, avec ses professeurs de l'athénée. Pour passer ses examens, il se rendra à Bruxelles à bicyclette et ira au domicile des Professeurs Brien le zoologiste, Balasse le physicien et Descampes le chimiste.

En janvier 1945, l'Université rouvre ses portes et il entre en 2^e candidature en médecine mais son goût pour les mathématiques le fait également s'inscrire en 1^{re} candidature de la Faculté Polytechnique. L'homme qu'il veut être est déjà résumé à cette époque : il sera médecin-chercheur, rigoureux et entier comme les mathématiques. C'est ainsi qu'il s'adonnera à la recherche scientifique dès la 2^e candidature en médecine, dans le laboratoire de Pathologie générale du Professeur Frédéric Bremer, internationalement connu et véritable père des neurosciences en Belgique. Les travaux de Jean-Edouard Desmedt porteront à cette époque sur les influences trophiques exercées par l'innervation motrice sur le muscle strié de mammifères. Ses recherches sont couronnées au Concours universitaire en 1949 et au Concours des Bourses de voyage du Gouvernement belge en 1951.

Le Professeur Bremer, comme tout grand maître, enverra son jeune collaborateur dans les meilleure équipes du moment.

Grâce à une bourse du British Council pour la période de 1951-1952, il séjournera un an à Cambridge dans ce milieu fertile où Hodgkin, Huxley, Kats et d'autres profitèrent de nouvelles méthodes ultrasensibles de dosages des cations et anions, pour établir la théorie ionique du potentiel d'action qui valut à certains le Prix Nobel.

En qualité de Graduate Fellow de la Belgian American Educational Foundation pour la période 1952-1953, il continuera de se perfectionner dans les neurosciences, à Baltimore, à la Johns Hopkins University and Hospital dans les services de « Neuroanatomy » du Professeur J. Rose, de « Neurosurgery » du Professeur E. Walker, de « Biophysics »

du Professeur H. Hartline. Il ira enfin à Chicago dans le service de « Zoology » du Professeur P. Weiss.

Dès son retour, en 1954, dans le laboratoire de Pathologie générale, Jean-Edouard Desmedt va orienter ses recherches dans les domaines de la neurophysiologie expérimentale chez l'animal, sur les traces de son maître Frédéric Bremer, et de la neurophysiologie « clinique », c'est-à-dire réalisée chez l'homme sain ou pathologique. Il avait compris très tôt l'intérêt de la « recherche translationnelle », très à la mode aujourd'hui, regroupant les chercheurs fondamentalistes et cliniciens.

Sur le plan fondamental, il démontre chez le chat l'existence d'un circuit inhibiteur des influx acoustiques périphériques et, fait très original à cette époque, tout à fait indépendant du système réticulaire. On l'appelle aujourd'hui le « CERACS » soit « Centrifugal Extra-Reticular Auditory Control System ». Ce système multisynaptique très spécifique naît des aires associatives auditives situées sur la partie ventrale du lobe temporal et au niveau de la région insulaire. Il descend ensuite dans le tronc cérébral jusqu'au niveau des neurones à l'origine du faisceau efférent olivo-cochléaire de Rasmussen, ainsi que dans les noyaux de relais de la voie auditive afférente. Ces travaux se prolongeront jusqu'en 1965.

Remarquons déjà qu'en 1956, Jean-Edouard Desmedt déposait et défendait une thèse d'Agrégation de l'Enseignement supérieur, sur un sujet bien différent, puisque intitulé « Contribution à la physiopathologie de la myasthénie ».

Si ses travaux expérimentaux sur le chat lui avaient apporté une notoriété certaine, ses recherches en physiologie humaine allaient faire de lui l'un des premiers et principaux fondateurs de cette discipline nouvelle, la « Neurophysiologie clinique » dont il allait devenir un des maîtres incontestés dans le monde scientifique et médical belge et international.

Jean-Edouard Desmedt avait un esprit synthétique et déductif exceptionnel, distinguant très rapidement les faits importants d'une recherche et les hypothèses originales que l'on pouvait en extraire. Il faisait preuve par ailleurs d'une maîtrise technologique exceptionnelle lui permettant d'adapter les techniques nouvelles à ses protocoles expérimentaux. Sa connaissance de la bibliographie était remarquable.

Les progrès réalisés dans les techniques électromyographiques de « détection » et de « stimulo-détection » lui ouvraient la voie pour analyser les commandes motrices volontaires chez l'homme normal et dans diverses affections touchant l'« unité motrice » constituée du neurone moteur, de son axone et de ses arborisations terminales sur les fibres musculaires par l'intermédiaire de la plaque motrice ou jonction neuromusculaire. L'atteinte de cette jonction neuromusculaire est typique de la myasthénie ou maladie d'Erb-Goldflam, caractérisée par une perte progressive de la force musculaire à l'effort.

Grâce à des protocoles parfaitement établis et justifiés expérimentalement – ils sont entrés aujourd’hui dans la pratique courante – Jean-Edouard Desmedt précise, non seulement l’intérêt de rechercher le « décrétement » classique des potentiels musculaires observés lors de la stimulation répétitive d’un tronc nerveux moteur mais aussi et surtout, l’importance de réaliser ces examens après un exercice musculaire, qu’il soit volontaire ou « électrique », c’est-à-dire après faradisation à haute fréquence du nerf moteur. Il décrit ainsi les phénomènes de « facilitation » et d’« épuisement post-activation », ce dernier particulièrement utile dans le diagnostic des cas atypiques, intermittents ou latents. Ces termes sont consacrés actuellement dans la littérature internationale.

D’autres facteurs sont également importants comme l’influence de la température et de l’ischémie qui tous deux accentuent le phénomène myasthénique. Cet effet de l’ischémie a été à la base du « double step nerve stimulation test » publié en 1976 dans l’importante revue américaine « *Annals of Neurology* ».

Sa contribution au diagnostic différentiel des atrophies musculaires d’origine « neurogène » comme dans les atrophies spinales ou « myogène » comme dans les dystrophies musculaires, fut également dominante. En particulier, il développe une technique appelée « électromyographie cohérente » qui lui permet de mieux identifier certains potentiels électriques décrits comme myogènes alors qu’ils sont les témoins de phénomènes de réinnervation collatérale de fibres musculaires dénervées par le processus pathologique et secondairement réinnervées à partir de bourgeonnements issus des terminaisons axonales motrices voisines. Un mécanisme assez similaire est également à la base des « fibrillations » musculaires spontanées observées dans les atteintes neurogènes ou même myogènes.

Ces travaux importants en clinique humaine ne doivent pas faire oublier ses contributions majeures à l’analyse des commandes motrices volontaires chez l’homme sain.

À côté des ces recherches désormais classiques, Jean-Edouard Desmedt s’est orienté dès 1963 et pratiquement jusqu’à son décès, à l’étude non invasive chez l’homme des réponses électriques cérébrales évoquées par des stimulations somesthésiques et dérivées du cuir chevelu. Les grandes lignes de ces recherches étaient déjà envisagées et discutées dans une lecture magistrale faite à notre tribune en 1965 et intitulée : « Mise en évidence d’un signal électrique cérébral associé à la détection par le sujet, d’un stimulus sensoriel tactile ».

L’intérêt de ces recherches est évident en neurologie dans l’exploration fonctionnelle des voies nerveuses centripètes et des aires corticales primaires et associatives. Mais dès 1965, il posait déjà la question de savoir s’il existait des composantes de ces potentiels sensoriels susceptibles d’être modifiées ou générées par des activités intellectuelles, qu’il s’agisse de processus d’analyse, d’identification, de sélection, de décision par exemple. Il ouvrait ainsi la porte aux recherches en « Psychobiologie ».

Ces potentiels évoqués ont un voltage extrêmement faible de l'ordre du microvolt. Les techniques électroniques de « moyennage » (« averaging ») permettent, depuis les années soixante, de les extraire des tracés bruts d'enregistrement dominés par les bruits techniques et les potentiels spontanés de l'électroencéphalogramme. La très grande sensibilité de ces méthodes les rend cependant vulnérables à toute une série d'artefacts et impose donc une standardisation rigoureuse et la prise de nombreuses précautions largement décrites et discutées, au fil des années, dans les publications de Jean-Edouard Desmedt.

Celui-ci fut le premier en 1963 à disposer en Belgique d'un des appareillages les plus perfectionnés de cette époque, appelé Mnémotron ou « CAT » en anglais pour « Computer of Average Transients ».

Ces potentiels électriques évoqués par stimulation somesthésique sont formés d'une grande série de composantes dont la nomenclature utilise une convention internationale simple, soit N pour négatif et P pour positif avec indication de la latence moyenne du pic de la composante. On parlera ainsi des composantes P9, N11, P20 etc., composantes bien connues actuellement mais faisant encore l'objet de nombreuses discussions dans la littérature.

Ce fut le mérite de Jean-Edouard Desmedt et de son école d'identifier, parmi les composantes « précoces » du profil hybride de ces potentiels, les contributions d'une série de générateurs nerveux mis en jeu séquentiellement par la volée sensorielle afférente, depuis le plexus brachial jusqu'au cortex pré- et post-rolandique, en passant par la moelle épinière et le tronc cérébral.

Ces recherches d'une complexité technique extraordinaire nécessitèrent dans un premier temps de multiplier les sites d'enregistrement par l'utilisation d'électrodes situées non seulement sur le cuir chevelu mais aussi au niveau de la peau du cou ou même à l'intérieur de l'œsophage.

Enfin, ces enregistrements ne prirent toute leur valeur qu'en les mettant en corrélation avec les résultats obtenus grâce à l'adaptation de techniques nouvelles d'une part, de « gradiométrie magnétique » étudiant les champs magnétiques associés et, d'autre part, « d'imagerie numérique » permettant de dresser de véritables cartographies des champs de potentiel recueillis, le tout en corrélation avec les confrontations anatomo-cliniques permises par les scanners X ou à résonance magnétique nucléaire chez des patients porteurs de lésions focalisées.

À côté de ces composantes précoces survenant dans les trente à quarante premières millisecondes, Jean-Edouard Desmedt mettra en évidence, avec d'autres, des composantes plus tardives : P40, P100, P140, P300, appelées « cognitives », reflétant la mise en jeu de mécanismes sous-jacents aux activités intellectuelles, par exemple de perception, d'analyse, de décision, etc. faisant encore l'objet de nombreuses recherches dans ce domaine en pleine expansion de la psychobiologie. A simple titre d'exemple combien intéressant, la composante P40 de localisation corticale, pariétale,

controlatérale, et survenant trop tôt (40 millisecondes) que pour pouvoir être mise en relation avec un processus cortical d'analyse du stimulus cible, ce qui semblerait indiquer que l'aire pariétale primaire est préparée anticipativement, en vue d'une élaboration perceptuelle consciente ultérieure plus efficace.

Cette moisson particulièrement abondante de résultats obtenus pendant trente ans de travail ne peut être détaillée dans un éloge académique forcément court. Ces recherches décrites dans près de quatre cents publications dans les revues les plus prestigieuses, dans de nombreux chapitres de traités mais aussi dans des livres majeurs réalisés sous sa direction, lui valurent une consécration nationale et internationale. Elles attirèrent dans son laboratoire de nombreux élèves, belges et étrangers, venus des quatre coins du monde.

En septembre 1971, il fut chargé de l'organisation et de la Présidence à Bruxelles, du 4^e International Congress of Electromyography sous les auspices de l'International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.

Ce fut un très grand succès comme en témoigne la présence de deux Prix Nobel et de nombreux experts dans les domaines, tant de la neurophysiologie fondamentale que de la neurophysiologie clinique. Il continuera par la suite, parallèlement à son activité de recherche, à organiser de nombreux symposia et à publier, comme éditeur, d'importants livres et traités comme les trois volumes parus en 1973 sous le titre général : « New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology » et, par la suite, les « Progress in Clinical Neurophysiology ». En 1983, il publiait comme Editeur le 39^e volume de la série « Advances in Neurology » et consacré au « Motor Control Mechanisms in Health and Diseases ».

Cette brillante activité scientifique fut récompensée de nombreux prix dont nous retiendrons plus spécialement ceux qui lui furent octroyés par l'Académie royale de Belgique, l'Académie royale de Médecine de Belgique, l'Académie nationale de Médecine de France et surtout le prix « Francqui » en 1972, le prix international de Physiopathologie « Dautrebande » en 1979 et enfin le prix scientifique « Joseph Maisin » décerné par le F.R.S.M. sur avis d'un jury international, pour la période de 1981-1985. Remarquons d'ailleurs qu'il avait déjà été lauréat de la « Chaire Francqui » près de l'Université de Liège pour la période de 1969-1970.

Enfin, il était Docteur « Honoris Causa » des Universités de Strasbourg et de Palerme.

Il fut élu Correspondant de notre Académie en 1969, puis membre titulaire en 1976. Il était également membre titulaire de la classe des Sciences de l'Académie royale de Belgique, membre étranger de l'Académie nationale de Médecine de France, membre de l'Accademia Nazionale dei Lincei et Fellow de la Royal Society of Medicine de Grande-Bretagne.

Membre de très nombreuses sociétés scientifiques belges, européennes, américaines ou asiatiques, il participa très activement aux travaux de la World Federation of Neurology,

de l'International Brain Research Organization (IBRO) sous les auspices de l'UNESCO ainsi que de la Fédération internationale des sociétés d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie clinique dont, consécration ultime, il fut Président pour la période 1985-1989.

Le Professeur Desmedt était Grand Officier de l'Ordre de Léopold et de l'Ordre de la Couronne.

Cette longue énumération, quoique partielle, serait fastidieuse si elle ne montrait que ces prix et titres divers se sont échelonnés durant toute sa carrière, phénomène mettant en évidence son exceptionnelle continuité dans le domaine scientifique.

« L'homme de science, disait-il, formé à la dure école de la remise en question continuelle des ses hypothèses et de ses résultats, vit journellement ces alternatives. »

Jean-Edouard Desmedt fut admis à l'éméritat en 1991. C'eût été mal connaître l'homme que de penser qu'il allait arrêter toute activité scientifique. Mais sa compétence en électromyographie et dans le domaine des potentiels évoqués allait faire de lui un acteur de choix dans le domaine de l'expertise clinique. N'avait-il pas déjà créé en 1972 une licence en Évaluation du dommage corporel dans le cadre de la Faculté de Médecine de l'Université de Bruxelles ? Il avait en outre publié en 1982 chez Masson (Paris) avec C. Lambert, un livre intitulé « L'Évaluation neurologique du dommage corporel ».

Mes chers Collègues,

Il est de coutume dans ces éloges académiques de parler de l'enseignant et de l'homme. Jean-Edouard Desmedt fut nommé en effet chargé de cours en 1961, Directeur de l'Unité de Recherche sur le Cerveau en 1962 et Professeur ordinaire en 1967 à l'Université libre de Bruxelles.

Notre collègue Arsène Burny et moi-même l'avons peu connu comme enseignant car nous avons été de ses contemporains et non de ses élèves, même comme collaborateur scientifique. Il avait la réputation de donner un enseignement clair et concis, continuellement actualisé par les dernières avancées de la science. Sur le fond, comme le soulignait un de ses anciens étudiants, « il volait très haut », enthousiasmant les meilleurs, voire orientant les vocations vers les Sciences neurologiques expérimentales et/ou cliniques.

Les examens pouvaient être très brefs et comme un étudiant s'étonnait de ce que l'examen oral avait été trop rapidement mené, Jean-Edouard Desmedt lui avait répondu en boutade qu'il avait déjà obtenu 23 sur 20 et qu'il n'était pas nécessaire de prolonger l'interrogatoire ni d'augmenter sa cote. Par contre, certains le craignaient, et je me souviens d'un futur doctorant étranger inquiet de le voir dans son jury de thèse. Ce qui était une erreur car il était aussi enthousiaste pour défendre un travail original que, dirons-nous, « sévère » pour juger les imperfections d'un travail mal réfléchi qu'il pouvait « casser » en quelques remarques incisives et décisives.

C'était d'ailleurs une caractéristique de sa personnalité. Il n'hésitait jamais à dire ce qu'il pensait. On dirait aujourd'hui qu'il n'avait pas la langue de bois. Il n'eut pas que des amis évidemment.

Jean-Edouard Desmedt montrait une certaine réserve dans ses relations humaines, du moins à première vue, car quand on le connaissait un peu, son visage s'éclairait d'un sourire et il pouvait alors montrer dans la conversation la même passion que celle qu'il éprouvait dans l'exercice de sa recherche ou devant un objet d'art, en particulier, d'art « premier ». Il était très heureux de montrer un magnifique masque aztèque découvert à Teotihuacan, près de Mexico, mais acquis chez un antiquaire new-yorkais.

Jean-Edouard Desmedt aimait d'ailleurs se comparer aux artistes, en particulier aux peintres. C'est ainsi que dans son allocution de remerciements, devant sa Majesté le Roi, lors de la remise du Prix Francqui, il déclarait : « Le cheminement du chercheur me paraît très proche de l'artiste, du peintre par exemple, qui étend le registre de nos perceptions en nous faisant voir le monde d'une manière nouvelle... »

Il poursuivait : « Mais l'œuvre de l'artiste sera vue pendant des siècles et pourra être reconnue même après sa mort. La contribution de l'homme de science n'a qu'une valeur temporaire car demain la frontière aura été poussée plus loin et les enjeux sont différents. »

Et là, il se trompait, car son nom est entré dans l'histoire de la Neurophysiologie clinique.

L'Académie souhaitait rappeler aujourd'hui, de façon solennelle, la carrière scientifique de ce grand Monsieur des Neurosciences, non seulement belges, mais aussi mondiales.

*
* *

Lectures

I

CONTRIBUTION DE LA MORT IMMUNOGÈNE À L'EFFICACITÉ DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

par

G. KROEMER (Institut Gustave Roussy – Paris) (*) et coll. (**)

1. Introduction

Malgré un diagnostic de plus en plus précoce et des infrastructures médicales en amélioration continue, la perspective d'une guérison complète du cancer demeure incertaine. L'incidence des cancers ne cesse d'augmenter, ce qui se traduit par l'impérative nécessité de développer de nouvelles thérapies anticancéreuses de seconde et troisième génération.

Pendant longtemps, il a été considéré comme acquis que les traitements anticancéreux conventionnels tels que la radiothérapie et la chimiothérapie provoquaient la mort cellulaire tumorale directement et que le succès thérapeutique ne demandait aucune intervention de la part du système immunitaire. La participation du système immunitaire dans la réponse à la chimiothérapie n'a pas été envisagée, car la plupart des chimiothérapies anticancéreuses affectent sans distinction les cellules tumorales et les cellules saines qui prolifèrent rapidement, dont celles du système immunitaire, ce qui donne lieu à un effet immunosuppresseur. En principe, la mort cellulaire, y compris celle des cellules cancéreuses, déclenche une réponse immunitaire ou inflammatoire. En effet, les cellules mortes attirent les phagocytes qui peuvent procéder à leur élimination silencieuse, participant ainsi à l'homéostasie. De plus, les cellules mourantes peuvent émettre des signaux afin d'être remplacées, comme dans le cas de la cicatrisation, ou afin d'alerter le système immunitaire, dans le cas où la mort cellulaire est associée à la présence de pathogènes extérieurs. Le système immunitaire

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

(**) M^{mes} et MM. Sandy Adjemian^{1,2}, Mickaël Michaud^{1,2}, Isabelle Martins^{1,2}, Oliver Kepp^{1,2}, Abdul Qader Sukkurwala^{1,2}, Laurie Menger^{1,2}, Erika Vacchelli^{1,2}, Yuting Ma^{1,3}, Laurence Zitvogel^{1,3,8,9}, and Guido Kroemer^{*1,2,4-8}.

peut aussi éliminer les cellules en voie de transformation maligne¹. Grâce aux récentes avancées scientifiques dans le domaine de l'immunologie antitumorale, nous savons désormais que la radiothérapie et certains agents chimiothérapeutiques comme les anthracyclines, peuvent provoquer une mort cellulaire tumorale dite immunogène. Des expérimentations *in vivo* ont révélé que lors de la mort cellulaire immunogène, une réponse immunitaire spécifique est déclenchée contre les cellules cancéreuses résiduelles²⁻³. Tandis que la plupart des interventions chimiothérapeutiques tuent les cellules tumorales *via* une voie apoptotique, morphologiquement et fonctionnellement homogène, un sous-groupe d'agents possède la capacité de stimuler un type de mort cellulaire immunogène qui peut être opposé à la mort cellulaire non immunogène classique⁴.

2. La mort cellulaire immunogène

2.1. Plusieurs thérapies induisent la mort cellulaire immunogène

La xénogreffe de lignées cellulaires humaines dans des souris immunodéficientes, suivie par une chimiothérapie, néglige *a fortiori* toute influence du système immunitaire sur le résultat thérapeutique. Nous avons comparé l'effet de différents traitements anticancéreux conventionnels sur des tumeurs murines transplantées chez des souris immunocompétentes et immunodéficientes dépourvues de certaines populations de lymphocytes, telles que les cellules T CD8⁺, ou de certaines cytokines, telles que l'interféron- γ . Ainsi, nous avons pu démontrer que les tumeurs proliférant chez les souris immunocompétentes répondaient mieux à un traitement aux anthracyclines ou à l'oxaliplatine que les mêmes tumeurs implantées chez des souris immunodéficientes. Dans un autre type d'expérience, dit de vaccination, nous traitons des cellules tumorales *in vitro* avec les anthracyclines ou l'oxaliplatine, et contrôlons qu'environ 70 % des cellules sont en voie d'apoptose. Nous les injectons alors sous la peau de souris immunocompétentes et observons que ces souris développent une immunité protectrice. L'injection de cellules vivantes, une semaine après celle du vaccin composé par des cellules tumorales mourantes, n'induit pas la formation de tumeurs. Cet effet de vaccination disparaît lorsque nous vaccinons des souris déficientes pour l'interféron- γ ou son récepteur. Il disparaît de même quand nous remplaçons les anthracyclines ou l'oxaliplatine par d'autres agents tels que le cisplatine ou la mitomycine C, bien que ces derniers soient capables d'induire l'apoptose des cellules tumorales avec une efficacité similaire. Nous concluons de ce type d'expérience que le traitement

¹ Institut Gustave Roussy, Villejuif, France ; ² Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U848, Villejuif, France ; ³ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1015, Villejuif, France ; ⁴ Metabolomics Platform, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France ; ⁵ Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France ; ⁶ Pôle de Biologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France ; ⁷ Université Paris René Descartes, Paris, France ; ⁸ Center of Clinical Investigations in Biotherapies of cancer CICBT 507, Villejuif, France ; ⁹ Faculté de Médecine de l'Université Paris-Sud XI, Le Kremlin-Bicêtre, France.

chimiothérapeutique repose sur l'induction d'une mort cellulaire immunogène qui convertit les cellules cancéreuses mourantes en vaccin spécifique déclenchant une réponse immunitaire contre les cellules tumorales résiduelles⁵. Ces données mettent donc en évidence un lien entre le type de mort cellulaire induite par la chimiothérapie et l'efficacité du traitement.

2.2. Signaux caractéristiques de la mort cellulaire immunogène

La nature des molécules exposées à la surface ou libérées détermine les caractéristiques des cellules mourantes. Ces molécules sont responsables du type de cellules phagocytaires attirées à proximité des cellules mourantes, ainsi que de leur activation ou différenciation, et déterminent ainsi le résultat de l'inflammation. La réponse immunitaire dirigée contre les cellules mourantes peut être représentée par le modèle d'une clé : les différentes molécules exposées ou sécrétées par la cellule mourante seraient symbolisées par les dents de cette clé, tel un code spatio-temporel transmis par un ensemble de molécules qui débloquent la serrure, c'est-à-dire l'immunité avec la phagocytose, l'apprêtement antigénique et la polarisation.

3. Calréticuline

Un événement précoce après le traitement avec des inducteurs de la mort cellulaire immunogène est l'exposition de la calréticuline à la surface des cellules mourantes. Cette protéine du réticulum endoplasmique fonctionne comme un signal *eat-me* pour les cellules dendritiques. Un traitement non immunogène tel que le cisplatine ou la mitomycine C ne provoque pas l'exposition de la calréticuline. Il est cependant possible de restaurer l'immunogénicité de la mort en adsorbant la calréticuline recombinante à la surface des cellules mourantes. L'exposition de la calréticuline après traitement immunogène est le résultat d'un processus complexe qui comprend trois modules différents : un module de stress du réticulum endoplasmique, un module apoptotique puis un module de translocation de la protéine à la surface de la cellule. Un défaut dans cette voie de signalisation empêchant le voyage de la calréticuline du réticulum endoplasmique à la membrane plasmique rend les traitements immunogènes tels que les anthracyclines et l'oxaliplatine inefficaces pour induire une réponse du système immunitaire².

4. High-mobility-group box 1 (HMGB1)

Une deuxième étape caractéristique de la mort cellulaire immunogène est la libération d'HMGB1 par la cellule mourante. HMGB1 est une protéine qui, lorsqu'elle est présente dans le noyau, interagit avec la chromatine. Elle est sécrétée dans le milieu extracellulaire lors de nécrose ou d'apoptose tardive, agissant alors comme un facteur de l'inflammation. HMGB1 interagit avec un récepteur de surface, le *toll-like receptor 4* (TLR4), présent sur les cellules dendritiques et facilite l'apprêtement

antigénique grâce à l'inhibition de la dégradation lysosomale du cargo phagocytaire. Cet effet de TLR4 requiert l'intervention de la protéine adaptatrice MyD88. Nous avons pu montrer que l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie est dépendante de TLR4 chez la souris. De plus, nous avons trouvé que le polymorphisme Asp299Gly de TLR4, qui est présent chez 12 % des caucasiens et qui réduit son interaction avec HMGB1, compromet l'efficacité de la chimiothérapie dans les cancers du sein, avec une progression accélérée du cancer chez les patients porteurs de la mutation³.

5. ATP

La libération d'ATP constitue un troisième signal immunogène qui va activer le récepteur purinergique P2RX7 sur les cellules dendritiques. La liaison de l'ATP sur le récepteur P2RX7 entraîne l'activation de l'inflammasome NLRP3, un complexe multi-protéique comprenant NLRP3, la protéine adaptatrice ASC (apoptosis-associated speck-like protein), ainsi que la caspase-1. L'activation de ce complexe conduit à la sécrétion d'interleukine-1 β (IL-1 β) qui stimule la production d'interféron- γ (IFN- γ) par les cellules T CD8⁺. Les déficiences du récepteur de l'IL-1 β , de NLRP3, de caspase-1 ou de l'IL-1 β entraînent l'incapacité à activer les cellules T CD8⁺, ainsi que la résistance des tumeurs à la chimiothérapie. Nous avons aussi montré que des patientes atteintes de cancer du sein et présentant un allèle conduisant à une perte de fonction de P2RX7 (Glu496Ala), présentaient une réponse à la chimiothérapie significativement réduite⁶.

6. La chimiothérapie immunogène conduit au succès thérapeutique

Une chimiothérapie immunogène convertit les cellules tumorales mourantes en vaccin antitumoral qui, grâce à l'émission de signaux immunogènes, alerte le système immunitaire, provoquant une réponse spécifique impliquant vraisemblablement des lymphocytes CD8⁺ producteurs d'interféron- γ qui contrôlent la croissance tumorale. Cependant, plusieurs défauts dans cette voie à différents niveaux peuvent mener à l'échec thérapeutique. Ceux-ci peuvent être liés à un facteur thérapeutique dans le cas où l'agent chimiothérapeutique induit intrinsèquement une mort non immunogène, ou peuvent être liés à un facteur tumoral si les cellules tumorales résistent à l'induction de la mort cellulaire ou meurent de façon non immunogène. Un problème inhérent à l'hôte, comme une perception déficiente de l'immunogénicité, de même qu'un défaut dans l'interface tumeur-hôte (suite à la présence de cellules ou de facteurs immunosuppresseurs par exemple), peuvent aussi empêcher une réponse immunitaire antitumorale et donc conduire à l'échec thérapeutique (Fig. 1).

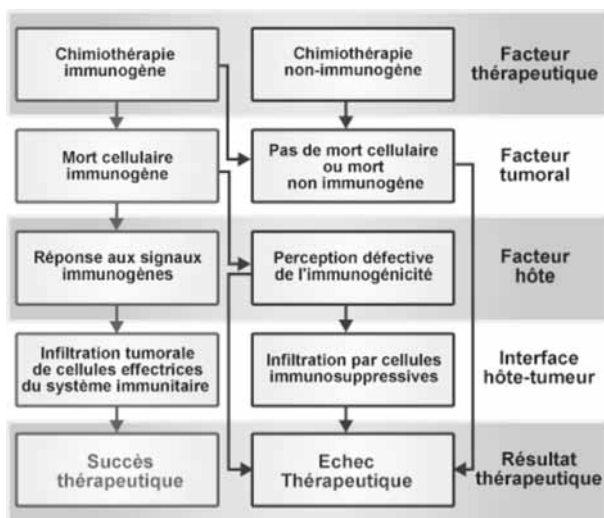


Fig. 1

Événements nécessaires au succès d'une chimiothérapie impliquant une réponse antitumorale du système immunitaire. Afin d'être efficace, la chimiothérapie doit être immunogène, c'est-à-dire induire une réponse immunitaire. Tout défaut relatif à la thérapie, l'hôte, la tumeur ou l'interface hôte-tumeur, peut entraîner l'échec thérapeutique.

6.1. Défauts liés à la thérapie

Pour pallier les défauts liés à la thérapie, nous avons cherché à identifier les chimiothérapies immunogènes et celles non immunogènes. Par ailleurs, nous avons essayé de restaurer l'immunogénicité des thérapies défailtantes. Grâce à une technique de vidéo-microscopie à fluorescence robotisée, nous avons pu suivre les étapes de la mort cellulaire immunogène après traitement chimiothérapeutique. Ainsi, avec des cellules exprimant la calréticuline fusionnée avec la *green fluorescent protein* (GFP), nous avons pu suivre le voyage de cette protéine du réticulum endoplasmique jusqu'à la surface de la cellule, premier signal de la mort cellulaire immunogène. En utilisant des cellules exprimant la protéine de fusion HMGB1-GFP, nous avons pu mesurer la libération d'HMGB1 lors d'un traitement immunogène. Celle-ci s'effectue en deux étapes avec, dans un premier temps, une libération du noyau vers le cytoplasme, puis dans un second temps, vers le milieu extracellulaire. De la même façon, nous avons mesuré la formation de granules de stress avec des cellules exprimant G3BP-GFP, G3BP étant une endoribonucléase associée à RasGAP (GTPase-Activating Protein). Nous avons ainsi pu déterminer les différences entre les inducteurs de la mort cellulaire immunogène représentés par la mitoxantrone et l'oxaliplatine, et les inducteurs de la mort non immunogène tels que le cisplatine. Alors que le cisplatine provoque une libération d'HMGB1 et d'ATP, il n'entraîne pas d'exposition de la calréticuline à la membrane plasmique, ni la formation de granules de stress. Ces propriétés du cisplatine

corrèlent donc avec son incapacité à induire une mort cellulaire immunogène. Nous avons ensuite réalisé un criblage d'une chimiothèque composée de molécules agissant sur la transduction de signal dans le but de trouver des agents capables d'agir en synergie avec le cisplatine pour provoquer l'exposition de la calréticuline. Nous avons ainsi identifié la thapsigargine, un inducteur de stress du réticulum endoplasmique, comme un agent restaurant l'exposition de la calréticuline ainsi que l'immunogénicité de cellules cancéreuses traitées par le cisplatine⁷. Ces résultats illustrent l'importance du stress du réticulum endoplasmique pour l'immunogénicité de la mort cellulaire ainsi que la possibilité de trouver de nouvelles combinaisons de molécules pour améliorer les chimiothérapies existantes.

6.2. Défauts inhérents à la tumeur

Les cellules tumorales peuvent présenter des anomalies qui peuvent empêcher l'émission des signaux immunogènes. Ainsi nous avons trouvé que les tumeurs incapables d'exposer la calréticuline à la surface suite à un traitement aux anthracyclines deviennent incurables. Ce résultat a été obtenu dans un modèle de cancer colorectal chez la souris. La réponse aux anthracyclines des tumeurs rendues déficientes pour la protéine ERP57, qui est indispensable pour la translocation de la calréticuline vers la membrane plasmique, est fortement diminuée *in vivo*. Elle peut néanmoins être reconstituée par l'injection intratumorale de la calréticuline, pourvu que la souris porteuse de la tumeur possède un système immunitaire fonctionnel⁸. De la même façon, nous avons trouvé une corrélation positive entre l'exposition de la calréticuline à la surface des myéloblastes malins, la production d'interféron-g par les lymphocytes T autologues mis en contact avec ces myéloblastes et la réponse aux anthracyclines chez les patients atteints par une leucémie aigüe myéloïde⁹. Nous soupçonnons que d'autres défauts dans l'émission de signaux d'immunogénicité (comme par exemple la sécrétion d'ATP) pourraient empêcher le déclenchement d'une réponse antitumorale et ainsi aggraver le pronostic des patients.

6.3. Défauts de l'hôte

Les défauts de la perception de l'immunogénicité peuvent aussi empêcher la stimulation du système immunitaire et ainsi participer à l'échec thérapeutique. Nous avons déjà mentionné les exemples des allèles perte-de-fonction de TLR4 et de P2XR7 qui accélèrent la rechute des cancers mammaires ou colorectaux après un traitement adjuvant avec les anthracyclines ou l'oxaliplatine^{3,5,6}. Actuellement, nous essayons ainsi d'établir une signature immunitaire pour prévoir l'effet des anthracyclines dans une thérapie néoadjuvante pour le cancer du sein. Nous soupçonnons l'existence d'un grand nombre de défauts dans la perception de la mort cellulaire immunogène et que ceux-ci puissent avoir un effet néfaste sur la réponse aux chimiothérapies à long terme.

6.4. Défauts liés à l'interface tumeur-hôte

Nous cherchons à comprendre si la perception de la mort cellulaire immunogène entraîne une modulation de l'infiltration des cellules du système immunitaire. Plusieurs études ont démontré l'importance de la réponse immunitaire lors de la chimiothérapie³⁻⁹. Nous avons récemment démontré que la chimiothérapie induisait un changement de profil de chimiokine et cytokine dans la tumeur avec notamment la production d'interleukine 17 (IL-17) par les cellules T γ/δ , une sous-population de lymphocytes T. En utilisant des anticorps neutralisant IL-17A ou IFN- γ/δ , nous avons pu observer une accélération de la croissance des tumeurs traitées par la doxorubicine. Ces résultats ont été confirmés par l'utilisation d'anticorps bloquant le récepteur à l'IL-17A (IL-17RA) ainsi que des souris déficientes pour l'IL-17. Cette étude suggère l'importance de ces cytokines pour une réponse optimale à la chimiothérapie. Afin d'approfondir le rôle des cellules T γ/δ , nous avons démontré que l'absence de chaîne TCR δ (souris TCR $\delta^{-/-}$) ainsi que la déficience en cellules T V. $\gamma 4$ et V. $\gamma 6$ (souris V. $\gamma 4/6^{-/-}$), induisaient une réduction significative de l'efficacité de la chimiothérapie. De plus, le transfert adoptif de cellules T γ/δ produisant de l'IL-17 provenant de souris naïves, et non de souris IL17A^{-/-} ou IL-1R1^{-/-}, ont amélioré l'effet de la chimiothérapie. Ceci montre donc l'importance de ces cellules T γ/δ , et de leur capacité à sécréter IL17A et à répondre à l'IL-1 β . Nous avons donc pu proposer une hiérarchie des cytokines impliquées dans les réponses immunitaires anticancéreuses provoquées par la chimiothérapie, commençant tout d'abord par la sécrétion d'IL-1 β par les cellules dendritiques, qui stimule la production d'IL-17 par les cellules T γ/δ . Ceci engendre ensuite la production d'IFN- γ par les cellules T CD8⁺ α/β . Nous avons aussi pu montrer que la production d'IL-17 par les cellules T γ/δ dépend du récepteur aryl hydrocarbon (AhR), un facteur de transcription connu pour améliorer la production d'IL-17 par les cellules T γ/δ . En effet, en bloquant AhR, nous avons observé une diminution de l'efficacité de la doxorubicine¹⁰. Ces résultats suggèrent l'importance d'une interface tumeur-hôte fonctionnelle au niveau du système immunitaire, afin d'obtenir un traitement chimiothérapeutique efficace.

7. Conclusion

L'ensemble de ces études montre que la chimiothérapie immunogène peut dans certains cas conduire au succès thérapeutique dès lors que la voie de signalisation menant à la réponse du système immunitaire est intacte. Ainsi, le moindre défaut, qu'il soit lié à la thérapie, à l'hôte ou à la tumeur, risque d'engendrer l'échec de la thérapie. Il est donc nécessaire d'identifier l'ensemble de ces défauts possibles et de les corriger afin d'obtenir un traitement efficace. Pour cela, de nombreux outils sont dorénavant à notre disposition. L'oncogénomique et la génétique immunologique renseignent sur les gènes potentiellement oncogènes et leur influence sur la réponse immunitaire. La pharmacologie et la pharmacogénomique permettent d'étudier l'interaction du traitement avec l'organisme de l'hôte, en prenant compte de son patrimoine génétique. Les techniques de biologie cellulaire tumorale et de *microarray* histologique peuvent

apporter des informations essentielles sur les processus protéiques à l'œuvre dans la tumeur. Tout cela, renforcé par une surveillance vigoureuse de l'activité immunitaire du patient, nous donne une vue globale sur ce dernier et sa maladie. Le rassemblement de ces différentes techniques de biologie devrait nous permettre une compréhension plus avancée des relations complexes hôte-thérapie-tumeur menant vers un diagnostic personnalisé et une amélioration des thérapies actuelles. Nous espérons que nos études permettront une avancée dans cette direction.

RÉSUMÉ

Contribution de la mort immunogène à l'efficacité de la chimiothérapie anticancéreuse

La mort cellulaire immunogène, caractérisée par l'exposition de la calréticuline à la surface de la cellule mourante, la libération de la protéine nucléaire high mobility group box 1 (HMGB1) et la sécrétion d'ATP, permet de stimuler le système immunitaire. Nous avons mis en évidence l'importance que revêt l'induction de ce type de mort cellulaire pour la réussite de certaines chimiothérapies anticancéreuses. Cependant, plusieurs défauts dans la voie de signalisation de la mort cellulaire immunogène peuvent conduire à l'échec thérapeutique. Ceux-ci peuvent être inhérents à la thérapie, la tumeur, l'hôte ou encore à l'interface tumeur-hôte. Il convient donc de comprendre ces lacunes afin de pouvoir les restaurer et ainsi optimiser l'efficacité des chimiothérapies.

SUMMARY

Contributions of immunogenic cell death to the efficacy of anticancer chemotherapy

Immunogenic cell death, characterized by calreticulin exposure on the surface of the dying cell, release of the nuclear protein high mobility group box 1 (HMGB1), and release of ATP, enables stimulation of the immune system. We outlined the importance of this kind of cell death for the success of some anticancer chemotherapies. However, defects in the immunogenic cell death signalling pathway can lead to therapeutic failure, apparently because anticancer immune responses must contribute to the efficacy of chemotherapeutic regimens. These defects can be related to the therapy, the tumour cell, the host or the tumour-host interface. It is necessary to characterize these defects to restore and improve the efficacy of anticancer chemotherapies.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZITVOGEL L., KEPP O., KROEMER G., *Decoding cell death signals in inflammation and immunity*, Cell 140,798-804 (2010).
2. OBEID M., TESNIERE A., GHIRINGHELLI F., FIMIA GM., APETOH L., PERFETTINI J.L., CASTEDO M., MIGNOT G., PANARETAKIS T., CASARES N., METIVIER D., LAROCLETTE N., VAN ENDERT P., CICCOSANTI F., PIACENTINI M., ZITVOGEL L., KROEMER G., *Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death*, Nat. Med., 13,54-61 (2007).
3. APETOH L., GHIRINGHELLI F., TESNIERE A., OBEID M., ORTIZ C., CRIOLLO A., MIGNOT G., MAIURI MC., ULLRICH E., SAULNIER P., YANG H., AMIGORENA S., RYFFEL B., BARRAT F.J., SAFTIG P., LEVI F., LIDEREAU R., NOGUES C., MIRA J.P., CHOMPRET A., JOULIN V., CLAVEL-CHAPELON F., BOURHIS J.L., ANDRÉ F., DELALOGUE S., TURSZ T., KROEMER G., ZITVOGEL L., *Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy*, Nat. Med., 13,1050-9 (2007).

4. CASARES N., PEQUIGNOT MO., TESNIERE A., GHIRINGHELLI F., ROUX S., CHAPUT N., SCHMITT E., HAMAI A., HERVAS-STUBBS S., OBEID M., COUTANT F., METIVIER D., PICHARD E., AUCOUTURIER P., PIERRON G., GARRIDO C., ZITVOGEL L., KROEMER G., *Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death*, *J. Exp. Med.*, 202,1691-701 (2005).
5. TESNIERE A., SCHLEMMER F., BOIGE V., KEPP O., MARTINS I., GHIRINGHELLI F., AYMERIC L., MICHAUD M., APETOH L., BARAULT L., MENDIBOURE J., PIGNON J.P., JOOSTE V., VAN ENDERT P., DUCREUX M., ZITVOGEL L., PIARD F., KROEMER G., *Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin*, *Oncogene*, 29,482-91 (2010).
6. GHIRINGHELLI F., APETOH L., TESNIERE A., AYMERIC L., MA Y., ORTIZ C., VERMAELEN K., PANARETAKIS T., MIGNOT G., ULLRICH E., PERFETTINI J.L., SCHLEMMER F., TASDEMIR E., UHL M., GÉNIN P., CIVAS A., RYFFEL B., KANELLOPOULOS J., TSCHOPP J., ANDRÉ F., LIDEREAU R., McLAUGHLIN NM., HAYNES N.M., SMYTH MJ., KROEMER G., ZITVOGEL L., *Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1beta-dependent adaptive immunity against tumors*, *Nat. Med.*, 15,1170-8 (2009).
7. MARTINS I., KEPP O., SCHLEMMER F., ADJEMIAN S., TAILLER M., SHEN S., MICHAUD M., MENDER L., GDOURA A., TAJEDDINE N., TESNIERE A., ZITVOGEL L., KROEMER G., *Restoration of the immunogenicity of cisplatin-induced cancer cell death by endoplasmic reticulum stress*, *Oncogene* (2010).
8. WEMEAU M., KEPP O., TESNIÈRE A., PANARETAKIS T., FLAMENT C., DE BOTTON S., ZITVOGEL L., KROEMER G., CHAPUT N., *Calreticulin exposure on malignant blasts predicts a cellular anticancer immune response in patients with acute myeloid leukemia*, *Cell. Death and Disease* (2010).
9. PAGES F., BERGER A., CAMUS M., SANCHEZ-CABO F., COSTES A., MOLIDOR R., MLECNIK B., KIRILOVSKY A., NILSSON M., DAMOTTE D., MEATCHI T., BRUNEVAL P., CUGNENC PH., TRAJANOSKI Z., FRIDMAN WH., GALON J., *Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer*, *N. Engl. J. Med.*, 353, 2654-66 (2005).
10. YUTING MA, LAETITIA AYMERIC, CLARA LOCHER, STEPHEN R. MATTAROLLO, NICOLAS F. DELAHAYE, PABLO PEREIRA, LAURENT BOUCONTET, LIONEL APETOH, FRANÇOIS GHIRINGHELLI, NOËLIA CASARES, JUAN JOSÉ LASARTE, GORO MATSUZAKI, KOICHI IKUTA, BERNARD RYFFEL, KAMEL BENLAGH, ANTOINE TESNIÈRE, JULIE DÉCHANET-MERVILLE, NATHALIE CHAPUT, MARK J SMYTH, GUIDO KROEMER, LAURENCE ZITVOGEL, *Contribution of IL-17 producing $\gamma\delta$ T cells to the efficacy of anticancer chemotherapy*, *J. Exp. Med.* (2011).

(INSERM, U848, Institut Gustave Roussy, PR1, 39, rue Camille Desmoulins, F-94805 Villejuif, France.)

*
* * *

Discussion

M. A. Burny. – Toutes mes félicitations pour ce joli travail. L'exposition de calréticuline par exemple dépend-elle du type cellulaire ?

Les cellules infiltrant les tumeurs ne sont-elles par parfois des Treg ?

M. G. Kroemer. – Les anthracyclines induisent l'exposition de calréticuline aussi bien sur les cellules tumorales que sur les fibroblastes d'embryon de souris que nous avons testés. Nous soupçonnons donc qu'il n'y a pas de différence fondamentale entre cellules transformées et cellules non transformées.

Les cellules infiltrant les tumeurs sont bien évidemment parfois des Treg. La fréquence de ces cellules Treg a un effet pronostique négatif sur certaines tumeurs.

M. J. Boniver. – La « mort cellulaire naturelle » que l'on observe dans certains cancers, comme le lymphome de Burkitt ou le carcinome à petites cellules bronchopulmonaires, stimule-t-elle cette cascade immunogénique ?

M. G. Kroemer. – C'est une excellente question pour laquelle je n'ai pas de réponse. On peut effectivement soupçonner qu'au moins dans certains cas la « mort naturelle » pourrait être de nature immunogénique.

M. Fr. Meunier. – Vous avez montré la différence entre oxaliplatine et le cisplatine. Le cisplatine guérit plus de 90 % des cancers du testicule. Comment expliquer l'efficacité du cisplatine ?

M. G. Kroemer. – Je n'ai pas la réponse à cette question intrigante. On peut soupçonner que les cancers du testicule soient particulièrement antigéniques et que cette propriété explique leur taux de guérison très élevé. Est-ce que le cisplatine peut induire une mort immunogénique dans ce cancer particulier ? Nous ne le savons pas, mais la question mérite définitivement d'être explorée en priorité.

M. Th. Godfraind. – L'observation que les anthracyclines agissent sur les tumeurs cancéreuses comme agents immunogènes est fort importante pour la chimiothérapie cancéreuse. L'action cardiotoxique des anthracyclines est une complication grave de ces chimiothérapies. Pourriez-vous préciser quelles sont les doses actives et la durée de leur effet immunogène ? Observez-vous une augmentation de l'indice thérapeutique des anthracyclines ?

M. G. Kroemer. – Excellente question. Nous soupçonnons en effet que l'effet immunogénique des anthracyclines peut être obtenu à des doses non cardiotoxiques, spécialement si les chimiothérapies sont combinées avec des immunothérapies visant à stimuler la réponse anticancéreuse. Nous espérons montrer une amélioration de l'indice thérapeutique des anthracyclines dans le contexte de l'immunothérapie.

M. G. Casimir. – Les sujets âgés n'ayant pas développé de cancer pourraient bénéficier d'un profil particulièrement favorable des différents gènes que vous avez étudiés : a-t-on des données sur cet aspect, sachant que l'inflammation (notamment

démontrée par le lien entre le taux d'IL-6 et de TNF et la longévité chez les centenaires) est liée à la durée de vie ?

M. G. Kroemer. – Il y a eu effectivement des études visant à réduire les taux d'IL-6 et de TNF biologiquement actifs à l'aide d'anticorps neutralisants qui montrent chez la souris une réduction des cancers induits par des conditions d'inflammation chronique. À ma connaissance, il n'existe pas encore d'études montrant un effet similaire chez l'homme.

M. B. Van den Eynde. – Vous avez expliqué à la fin de l'exposé que, dans votre système, la production d'interleukine-17 par les lymphocytes $T\gamma/\delta$ était indépendante de la présence du récepteur aryl-hydrocarbène (AhR). Avez-vous une idée du ligand qui est responsable de l'activation du récepteur AhR dans votre modèle ? Merci.

M. G. Kroemer. – Nous ne connaissons pas encore la nature exacte du ligand du récepteur aryl-hydrocarbène (AhR). Néanmoins, nous soupçonnons fortement que ce sont les cellules mourantes elles-mêmes qui produisent un tel ligand permettant l'induction de l'interleukine-17 par les lymphocytes $T\gamma/\delta$, étant donné que les cellules mourantes peuvent stimuler ce phénomène *in vitro*, en présence de cellules dendritiques et que ce phénomène peut être bloqué par un antagoniste pharmacologique de l'AhR.

*

* *

II

LES CELLULES SOUCHES CANCÉREUSES

par

J. BONIVER, membre titulaire, et coll. (*)

Lorsqu'un cancer est diagnostiqué, la prise en charge thérapeutique implique que l'on connaisse d'une part le type histologique de la tumeur et d'autre part les sites anatomiques atteints (bilan d'extension).

Les tumeurs bien localisées pourront bénéficier de traitements à visée curative par chirurgie, accompagnée ou non, selon les cas, de radiothérapie, voire de chimiothérapie.

Lorsque les tumeurs sont disséminées d'emblée (comme les leucémies) ou lorsque les patients présentent des métastases au moment du diagnostic, le traitement de base est habituellement la chimiothérapie. Celle-ci peut être à visée curative, comme dans certaines leucémies/lymphomes et quelques tumeurs solides (ex. : les tumeurs dérivées des cellules germinales), mais dans la majorité des cas, la chimiothérapie ne réussit pas à éradiquer complètement la maladie, même si des rémissions complètes, parfois de longue durée, peuvent être observées.

Cet insuccès thérapeutique peut s'expliquer entre autres par la faible sensibilité de certains types de tumeurs à la chimiothérapie, par l'incapacité des agents de la chimiothérapie à détruire les cellules qui ne sont pas engagées dans le cycle cellulaire, par l'émergence de cellules résistantes à la chimiothérapie en cours de traitement... Il faut ajouter que la toxicité assez importante de la plupart des agents utilisés en chimiothérapie anticancéreuse en limite l'utilisation, l'escalade thérapeutique pouvant s'avérer trop toxique pour les fonctions vitales du patient.

Ainsi, les cellules qui ont échappé aux effets cytostatiques ou cytotoxiques de la chimiothérapie seront à l'origine des récives de la maladie cancéreuse.

La découverte des médicaments « ciblés » (ou « intelligents ») qui visent à bloquer une voie biochimique qui n'est anormale que dans les cellules cancéreuses est un grand espoir pour réaliser de grandes avancées dans le domaine thérapeutique. Toutefois, comme on va le constater, les résultats obtenus ne sont pas aussi bons qu'espérés.

(*) M. Michaël HERFS

L'exemple le plus démonstratif est celui de l'Imatinib qui est utilisé depuis quelques années dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Dans ce type de leucémie, on sait depuis longtemps que les cellules leucémiques sont porteuses d'une translocation chromosomique, le chromosome Philadelphie, qui entraîne un réarrangement génique *bcr-abl* ; ce nouveau gène de fusion est exprimé dans les cellules leucémiques ; il code pour une phosphotyrosine kinase qui interfère avec le contrôle de la prolifération, de l'apoptose et de l'adhérence cellulaires et est ainsi responsable de la cancérisation du clone leucémique. Le traitement des patients atteints de LMC par l'Imatinib a entraîné une véritable révolution de leur prise en charge. En effet, la plupart d'entre eux entrent en rémission complète lorsqu'on suit dans le sang les cellules leucémiques ou de façon plus fine, par biologie moléculaire, les transcrits *bcr-abl*. Toutefois, il persiste chez la grande majorité des patients des transcrits dans le sang et lorsque le traitement est interrompu, on observe une rechute très rapide de la leucémie.

Des auteurs américains (1,2) ont été intrigués par la cinétique de diminution du taux des transcrits de *bcr-abl* en cours de traitement et ont établi des modèles mathématiques. A l'aide de ces derniers, ils ont conclu que les cellules qui persistent lors d'une rémission complète et qui sont à l'origine de la récurrence lorsqu'on arrête le traitement, sont des cellules qui, au sein du clone leucémique, doivent être équivalentes aux cellules souches multipotentiels hématopoïétiques. Ces résultats ont remis à jour le concept de cellules souches cancéreuses. Une telle hypothèse avait été évoquée antérieurement sur la base d'expériences de xénotransplantation de cellules cancéreuses qui démontraient que seule une infime sous-population d'un clone cancéreux peut donner naissance à un cancer en cas de transfert à un autre sujet (3).

Cette notion de cellules souches cancéreuses, pour bien comprendre son implication dans la biologie des tumeurs malignes et l'impact que cela peut avoir sur l'efficacité thérapeutique, impose que l'on rappelle ce que sont les cellules souches dans la biologie cellulaire normale.

Certaines d'entre elles, les « cellules souches totipotentiels », donnent naissance à un individu complet (ex. : l'œuf fécondé). Les « cellules souches pluripotentiels » [ex : les cellules souches embryonnaires ou les cellules souches induites (ipSC)] peuvent générer des cellules appartenant à plusieurs feuilletts embryonnaires (ectoderme, endoderme, mésoderme). Les « cellules souches multipotentiels » quant à elles peuvent produire plusieurs types cellulaires différents au sein d'une même lignée. Ce sont les cellules souches que l'on trouve dans tous les organes chez le sujet adulte (les cellules souches somatiques) et dont le prototype est la cellule souche multipotentielle hématopoïétique. Toutes ces cellules souches multipotentiels partagent un certain nombre de caractéristiques comme :

- l'autorenouvellement,
- les divisions asymétriques,
- la quiescence,
- l'interaction avec un microenvironnement tissulaire spécifique (les niches),
- la capacité de donner naissance à plusieurs types cellulaires,

- un phénotype membranaire spécifique (marqueurs de différenciation),
- l'utilisation de voies de signalisation différentes de celles des cellules de leur descendance.

Ces propriétés biologiques particulières font que ces cellules souches paraissent protégées contre des agressions exogènes et endogènes, comme les radicaux libres, et constituent dès lors un potentiel de réserve essentiel à la régénération tissulaire en cas de lésion. Elles semblent aussi résister, dans une certaine mesure, aux mécanismes inducteurs de la sénescence cellulaire (pour revue : 4).

Si on en revient aux cellules souches cancéreuses, et dans le cas de la LMC, aux cellules souches leucémiques, y a-t-il d'autres arguments en faveur de leur existence ? Le fait que le chromosome Philadelphie soit présent, non seulement dans toutes les cellules leucémiques, mais aussi dans des cellules sanguines non leucémiques chez les patients et dans les leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes qui surviennent lors de la progression de la maladie, ne peut s'expliquer que si le chromosome Philadelphie est présent dans des cellules leucémiques ayant des propriétés de cellules souches multipotentielles hématopoïétiques. D'ailleurs, on a pu isoler chez des patients atteints de LMC des cellules ayant le phénotype de cellules souches multipotentielles hématopoïétiques et porteuses du chromosome Philadelphie. Ces cellules sont quiescentes et, dans un test de xénotransplantation, sont capables de transférer la LMC à des receveurs. Comme on pouvait s'y attendre (voir les modèles mathématiques évoqués plus haut), ces cellules sont résistantes à l'Imatinib (5). On peut ainsi comprendre que, suite à l'arrêt du traitement par Imatinib, elles soient recrutées et entraînent la récurrence leucémique.

Il est évident que si l'on connaît les mécanismes qui sous-tendent cette résistance, sans doute pourrait-on mettre en place des traitements complémentaires, qui rendraient ces cellules souches leucémiques sensibles à l'Imatinib. L'état de quiescence de la majorité des cellules souches leucémiques pourrait du moins en partie expliquer cette résistance. D'où des modèles expérimentaux qui visent soit à inhiber les mécanismes qui maintiennent ces cellules en quiescence (6), soit à activer leur entrée dans le cycle cellulaire (7). D'autres approches visent à agir sur les voies de signalisation particulières des cellules souches, par exemple celles qui sont liées à leurs capacités d'autorenouvellement. Une récente revue fait le point sur ces approches innovantes qui pourraient bientôt aboutir à un traitement curatif de la LMC (8).

S'il existe donc de nombreux arguments en faveur de l'existence de cellules souches multipotentielles cancéreuses au sein du clone leucémique dans la LMC, en est-il de même dans d'autres leucémies et dans les tumeurs solides ?

Pour répondre positivement à cette question, il faut que l'on trouve dans les tumeurs en question des cellules qui, tout en étant cancéreuses, présentent les propriétés de cellules souches multipotentielles somatiques telles que rappelées plus haut. Il faut aussi démontrer leur capacité spécifique à transférer la tumeur dont elles sont issues dans un test de xénotransplantation, d'où le nom de « tumour initiating cells » ou « tumour propagating cells » qui leur a été donné.

De nombreux articles ont été publiés au cours de ces dernières années apportant des arguments en faveur de l'existence de telles cellules souches cancéreuses dans un certain nombre de tumeurs solides, comme celles du côlon, de la prostate, de la glande mammaire et dans les glioblastomes. Dans d'autres types de cancers et dans certaines leucémies autres que la LMC, il apparaît que les cellules cancéreuses les moins différenciées ne sont pas des cellules souches multipotentielles, mais des progéniteurs, c'est-à-dire des cellules qui ne sont pas douées de multipotentialité.

Certains auteurs contestent même l'existence de cellules souches multipotentielles cancéreuses. Une revue récente par J. Dumont et ses collaborateurs (9) est une intéressante discussion à ce propos.

Une autre question intéressante est de savoir si, en admettant qu'il existe réellement des cellules souches multipotentielles cancéreuses, les cellules qui sont à l'origine du clone cancéreux et qui ont donc été les cellules cibles des stimuli cancérogènes, se trouvent parmi les cellules souches multipotentielles normales. A nouveau, dans les tumeurs comme la LMC, on peut apporter de bons arguments à cette façon de voir. Il est possible aussi que dans certains cas, les cellules cibles soient des cellules plus différenciées que les cellules souches multipotentielles, par exemple des progéniteurs, mais qu'à la suite du processus de cancérisation, elles se différencient pour acquérir le phénotype de cellules souches multipotentielles (pour revue : 10).

Quelle que soit l'issue des débats actuels, on trouve dans les leucémies et les tumeurs solides des cellules cancéreuses qui ont des propriétés biologiques particulières, semblables à celles de cellules souches multipotentielles. Ces propriétés biologiques permettent de comprendre la résistance de la plupart des tumeurs cancéreuses à un traitement curatif par la chimiothérapie, qu'elle soit classique ou ciblée. Aussi, si on comprend mieux les voies de signalisation qui sous-tendent les propriétés biologiques particulières de ces cellules, on peut espérer développer des nouveaux médicaments à visée curative, tout en sachant que le combat contre le cancer est « a long and winding road ».

RÉSUMÉ

Dans les tumeurs, les cellules néoplasiques montrent des signes de différenciation et de maturation plus ou moins importants et une grande partie d'entre elles sont engagées dans le cycle cellulaire (« fraction de croissance ») et sont ainsi cibles de la radiothérapie et de la chimiothérapie conventionnelle. Toutefois, dans la majorité des cancers, la guérison ne peut pas être obtenue par ces moyens thérapeutiques. De multiples mécanismes ont été évoqués pour expliquer cette résistance.

Depuis quelques années est née l'hypothèse de la présence, au sein des tumeurs, de cellules cancéreuses présentant les caractéristiques des cellules souches multipotentielles correspondantes et qui ont dès lors été dénommées « cellules souches cancéreuses ». Etant donné que les cellules souches multipotentielles présentent des mécanismes de signalisation différents de ceux des cellules plus différenciées, ceci pourrait expliquer, au moins partiellement, les échecs des traitements oncologiques actuellement disponibles. Si la présence de telles cellules souches cancéreuses semble bien démontrée dans certains cancers, comme la leucémie myéloïde chronique, elle fait encore l'objet de débats dans d'autres cas.

Le modèle des cellules souches cancéreuses pose plusieurs questions importantes comme la nature des cellules qui sont à l'origine de la tumeur (la cellule souche somatique est-elle la cible de la cancérisation ?), l'impact

de ce modèle pour la compréhension de la biologie des tumeurs et de leur résistance aux traitements ainsi que, et surtout, son intérêt potentiel pour développer des thérapies à visée curative, dans les cas où elles n'existent pas encore. Ces questions sont discutées en prenant comme exemple la leucémie myéloïde chronique.

SUMMARY

In tumours, a significant fraction of neoplastic cells are engaged in the cell cycle (growth fraction) and are therefore targets for radiation therapy and chemotherapy. Unfortunately, in most disseminated cancers, such treatments cannot lead to complete cure. Many different mechanisms have been described to explain this resistance.

The hypothesis of the existence of "cancer stem cells" has been recently proposed. Indeed, the tumour would contain a small subpopulation of cancer cells displaying the phenotypical characteristics of multipotential stem cells. Since such cells display different signalling pathways compared with more differentiated cells, this might explain at least partially the resistance to treatments.

Chronic myeloid leukaemia is a good model in favour of cancer stem cells, but the presence of such cells in all types of cancers is still a matter of debate.

Several questions emerge: is the multipotential stem cell, the cell of origin of cancer? What is the relevance of the cancer stem cell paradigm for understanding cancer cell biology and to envision new therapeutic, hopefully curative, therapies? The case of chronic myeloid leukaemia is used to discuss these questions.

BIBLIOGRAPHIE

1. MICHOR F., HUGHES T.P., IWASA Y., BRANFORD S., SHAH N.P., SAWYERS C.L., NOWAK M.A., *Dynamics of chronic myeloid leukaemia*, Nature, 435, 1267-1270 (2005).
2. HUNTLY B.J.P., *Summing up cancer stem cells*, Nature, 435, 1169-1170 (2005).
3. LAPIDOT T., SIRARD C., VORMOOR J., MURDOCH B., HOANG T., CACERES-CORTES J., MINDEN M., PATERSON B., CALIGIURI M.A., DICK J.E., *A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation in SCID mice*, Nature, 367, 645-648 (1994).
4. NAKA K., HIRAO A., *Maintenance of genomic integrity in hematopoietic stem cells*, Int. J. Hematol., 4, 434-439 (2011).
5. GRAHAM S.M., JORGENSEN H.G., ALLAN E., PEARSON C., ALCORN M.J., RICHMOND L., HOLYOAKE T.S., *Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukaemia are insensitive to STI571 in vitro*, Blood, 99, 319-325 (2002).
6. ITO K., BERNARDI R., MOROTTI A., MATSUOKA S., SAGLIO G., IKEDA Y., ROSENBLATT J., AVIGAN D.E., TERUYA-FELDSTEIN J., PANDOLFI P.P., *PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells*, Nature, 453, 1072-1078 (2008).
7. ESSERS M.A.G., OFFNER S., BLANCO-BOSE W.E., WAIBLER Z., KALINKE U., DUCHOSAL M.A., TRUMPP A., *IFN-alpha activates dormant haematopoietic stem cells in vivo*, Nature, 458, 904-908 (2009).
8. TESTA U., *Leukemia stem cells*, Ann. Hematol., 90, 245-271 (2011).
9. MAENHAUT C., DUMONT J.E., ROGER P.P., VAN STAVEREN W.C.G., *Cancer stem cells: a reality, a myth, a fuzzy concept or a misnomer? An analysis*, Carcinogenesis, 2, 149-58 (2010).
10. VISVADER J.E., *Cells of origin in cancer*, Nature, 469, 314-322 (2011).

(Travail de revue réalisé par Jacques BONIVER, professeur ordinaire honoraire à l'université de Liège, et Michaël HERFS, chargé de recherches du FNRS, laboratoire de Pathologie expérimentale (Professeur P. DELVENNE), GIGA-CANCER, Université de Liège).

*

* *

Discussion

M. J. Dumont. – Je vous félicite pour votre excellente mise au point. Vous avez analysé le concept de *cancer stem cells* dans les tumeurs solides, qui au minimum peut nous expliquer un ensemble de concepts non prouvés. Par contre, l'existence de population de cellules résistantes à la thérapeutique est, comme l'a dit Monsieur Boniver, une voie importante de la recherche sur la thérapeutique du cancer.

M. J. Boniver. – Je vous remercie. Je connais évidemment le débat à propos de l'existence de cellules souches cancéreuses dans les tumeurs solides. L'article que vous avez publié récemment avec vos collaborateurs dans *Carcinogenesis* (2010) est une remarquable revue de ce débat. Comme vous, je pense que le point le plus important est de constater qu'il y a dans les cancers des cellules résistantes aux traitements actuellement disponibles, probablement parce qu'elles fonctionnent à l'aide de voies de signalisation particulières, communes à celles des cellules souches multipotentielles, ce qui ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques.

M. G. Kroemer. – La combinaison de l'Imatinib et de l'interféron- α améliore la réponse thérapeutique des leucémies chroniques myéloïdes (Preudhomme *et al.* N. Engl. J. Med. 363 :2511-2521, 2010). Il est possible que cet effet soit dû à l'effet immuno-stimulateur de l'interféron- α , puisque – au moins dans le contexte des GIST (gastrointestinal stromal tumors), l'effet de l'Imatinib implique une activation du système immunitaire.

M. J. Boniver. – Je pense comme vous que lorsque l'on constate un effet anticancéreux, il faut d'une part envisager les effets directs des agents utilisés sur les cellules cancéreuses, mais aussi des effets indirects, tels que la stimulation des réactions immunitaires ; une telle hypothèse n'est toutefois pas discutée dans l'article de Prudhomme et collaborateurs.

M. A. Ferrant. – La cellule souche de la leucémie myéloïde chronique est réputée être Ph⁺. Toutefois, il existe des transformations blastiques qui sont Ph⁻. Existerait-il des cellules souches de la leucémie myéloïde chronique Phi⁻ ?

M. J. Boniver. – Il est possible que ces crises blastiques proviennent de la cancérisation de cellules hématopoïétiques qui n'appartenaient pas au clone cancéreux de la leucémie myéloïde chronique.

*

* *

Communications du Bureau et correspondance

Aux communications du Bureau, le Secrétaire perpétuel annonce la parution des numéros 5-6 et 7-8-9 du volume 165/Année 2010, qui ont été envoyés précédemment aux membres. Leur contenu est approuvé par l'Assemblée.

Il signale que le Prof. W.J. Malaisse, atteint par la limite d'âge, a demandé à garder son droit de vote, demande approuvée par le Bureau.

Il annonce de la part de M^{me} V. Halloin, Secrétaire générale du F.N.R.S., l'existence d'un nouveau Prix le « Tinnitus Prize » destiné à financer un projet de recherches dans le domaine des acouphènes. L'objectif du financement accordé est de développer un projet de recherche qui se distinguera par son originalité, dans le domaine des acouphènes (neurologie, imagerie médicale, oto-rhino-laryngologie, psychologie). Les candidatures doivent parvenir au F.N.R.S. pour le 15 avril 2011.

*
* *

Le Prof. J. Boniver présente ensuite le rapport de la Commission de Comptabilité, qui est approuvé à l'unanimité des membres présents.

*
* *

Séance publique du 30 avril 2011

SÉANCE PUBLIQUE DU 30 AVRIL 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. H. Beaufay, G. Primo, A. Govaerts, L.-C. Pouplard, T. Godfraind, P. Vanderhoeft, Ch. van Ypersele de Strihou, membres honoraires ;

MM. J. Brotchi, J.-B. Otte, G. Fillet, L. Angenot, M. Hanocq, U. Gaspard, M^{me} F. Portaels, MM. G. Meulemans, L. Hue, L. Delattre, J.-F. Beckers, B. Van den Eynde, P. Van Canghai, A. Ferrant, A. Scheen, M^{me} Fr. Meunier, membres titulaires ;

MM. P. Lekeux, Ch. Delloye, G. Casimir, P. Coulie, D. Giet, M^{me} A. Noël, MM. O Ferron, J.-C. Renault, I. Salmon, membres ordinaires.

*
* *

MM. E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, A. André, M. Abramow, P. Lefèbvre, membres honoraires ; M. Lamy, M. Wéry, A. Dresse, Th. de Barys, M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, G. Rorive, J. Boniver, J.-M. Boeynaems, Y. Pirson, R. Kramp, membres titulaires, J. Content, R. Vanwijck, F. Houssiau, S. Louryan, J.-C. Pector, J. Klastersky, A. Albert, J. Donnez, Y. Englert, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

*
* *



Professeur Albert LOUSSE
(1913-2010)

ÉLOGE ACADÉMIQUE DU PROFESSEUR A. LOUSSE

par

L.-C. POUPLARD, membre honoraire

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Mesdames, Messieurs,

Notre Collègue Albert Lousse est décédé le huit septembre dernier dans sa nonante-huitième année. Il était membre de notre Académie depuis 1954 et en assura la présidence en 1982.

C'est un honneur pour moi de pouvoir évoquer ici sa mémoire et de rendre hommage à celui qui fut Recteur et qui pendant de nombreuses années manifesta un inlassable dévouement à la cause de la Faculté de Médecine vétérinaire.

Candidat en Sciences avec grande distinction à l'U.L.B. en 1933, il est proclamé Docteur en Médecine vétérinaire en juillet 1937, toujours avec grande distinction. Il obtient son certificat d'aptitudes spéciales à l'enseignement vétérinaire trois mois plus tard et le 1^{er} janvier 1938, il est nommé assistant à la chaire de physiologie. Il fait la campagne de 1940 comme lieutenant vétérinaire de réserve. Après la capitulation de l'armée belge, il regagne aussitôt Bruxelles par ses propres moyens, et son attachement à l'école de Cureghem est tel que, sur le périlleux chemin du retour, il ne peut s'empêcher de passer au 45 rue des Vétérinaires avant même de rentrer chez lui, dans sa maison de Waterloo.

A Cureghem, une lourde charge l'attend. Le Professeur Bertrand est mort au champ d'honneur et, à l'âge de 27 ans, Albert Lousse est placé à la tête du service de physiologie. Avec sa nomination au rang de Professeur ordinaire en octobre 1945 commence pour lui une période particulièrement féconde sur le plan scientifique. Pendant dix ans, il va se consacrer sans compter à son enseignement et à la recherche. Nous savions tous qu'à l'époque le service de physiologie n'avait pas d'heure de fermeture et que la lumière restait allumée bien tard dans son vaste bureau. Il est un des premiers de notre Faculté à obtenir d'importants crédits de l'I.R.S.I.A., lesquels lui permettront de conduire, avec une rigueur peu commune à cette époque, des recherches de haut niveau sur les bases physiologiques du rationnement azoté des bovins.

Dans ce domaine, il allait affronter de grandes difficultés expérimentales liées à l'espèce animale choisie. Mais sa compétence se doublait d'une remarquable ingéniosité technique : son étable à bilan azoté constituait en Belgique une grande innovation et a fait l'admiration de tous. Ses travaux allaient notamment permettre, d'une part, de définir une ration azotée physiologiquement économique chez les bovins et d'établir,

d'autre part, l'importance des aliments de complément. Il démontra aussi que la digestibilité des protéines varie en raison directe de leur concentration dans la ration et que rétention et digestibilité sont inversement influencées par le même facteur. Il arriva dès lors à cette constatation qu'il existait pour les protéines une concentration liminaire au-dessous de laquelle les répercussions intestinales rendent illusoire les spéculations sur la dilution.

Cette concentration liminaire, il devait la préciser par ses expériences et démontrer que c'est dans la zone des teneurs en protéines allant de 6 à 9 % que le rendement azoté était le plus intéressant.

Mais un événement inattendu va venir l'arracher à ses travaux. En 1955, il est nommé Recteur de l'école de Médecine vétérinaire. Il va longuement hésiter à accepter ce poste auquel il n'était nullement préparé. Cependant, son sentiment du devoir ne lui permet pas de se dérober.

Devenu Recteur un peu par hasard, il devait se montrer tellement digne de cette fonction que, dès 1958, ses Collègues allaient lui témoigner leur confiance par un vote presque unanime. Cette confiance lui restera acquise jusqu'à la fin de sa carrière.

Pendant toute la période précédant le rattachement à l'U.Lg. et au cours de laquelle il occupa la fonction de Recteur, c'est-à-dire de 1955 à 1969, il a tout fait pour augmenter le prestige de l'école et pour agrandir son cadre d'enseignants et de scientifiques. C'est notamment grâce à son insistance auprès du département de l'Education Nationale que l'on a vu cette école devenir Faculté en 1964. Cette période va nous révéler la personnalité d'Albert Lousse : la profondeur de sa sagesse, son sens de la mesure, son inlassable dévouement à la cause de la Faculté, mais aussi l'incomparable éclat qu'il savait donner à toute manifestation publique.

C'est avec une certaine nostalgie que les plus anciens parmi nous se souviennent des prestigieuses ouvertures des années académiques et, tout particulièrement, des cérémonies commémoratives qui devaient marquer en 1961 le 125^e anniversaire de l'école de Médecine vétérinaire de l'Etat. Son talent d'orateur faisait l'admiration de tous.

Dans ses discours, ses allocutions, il savait cultiver l'art de séduire par la naturelle élégance de son langage intimement liée à la solidité de la construction du texte. Son étonnante faculté de pouvoir, dans n'importe quelle circonstance, faire de brillantes improvisations a souvent donné des complexes à plusieurs d'entre nous !

Lorsque je lui ai succédé comme Doyen, pendant les années d'intimité que j'ai eu le bonheur de partager avec lui, il m'a souvent fait bénéficier de ses conseils. Fin psychologue, il m'informait toujours avec bienveillance du caractère, de la loyauté et du dévouement de chacun de mes Collègues. Avec le recul, je sais aujourd'hui que son jugement était sans faille !

En 1969, notre incorporation à l'Université de Liège allait changer considérablement la destinée de notre Faculté. Les négociations et les discussions furent longues et laborieuses. L'adhésion du Recteur Lousse ne fut pas immédiate mais, comme tous les convertis tardifs, il allait faire preuve d'une foi enthousiaste et inébranlable en un avenir meilleur pour une Faculté dont le sort était lié désormais à celui d'une grande Université.

Au moment du rattachement, la Faculté de Médecine vétérinaire pouvait à juste titre s'enorgueillir de son niveau scientifique et cette admission constituait pour elle une sorte de consécration. En outre, devenir la 6^e Faculté à Liège signifiait la participation à la vaste expansion universitaire, la fin d'un certain isolement et la possibilité de bénéficier pleinement des échanges interfacultaires tellement enrichissants. Enfin, le rattachement nous permettait d'espérer un transfert rapide au Sart-Tilman.

Nous ne savions pas à cette époque que la fin des années d'abondance était proche et qu'une crise allait bientôt entraîner des conséquences graves pour le monde universitaire. En devenant Doyen, Albert Lousse n'allait trouver aucun allègement à ses charges, bien au contraire. Combien de fois est-il revenu à des heures tardives dans son foyer...

Membre du Conseil d'administration de l'Université jusqu'en 1981, il a toujours maintenu un contact permanent et bénéfique entre l'Université et sa lointaine Faculté. Aux séances de Conseil, il parlait peu mais toujours à bon escient : ses interventions étaient toujours longuement et soigneusement préparées et il savait se faire écouter.

De plus, il avait la redoutable réputation de toujours obtenir ce qu'il voulait. Il allait déployer une grande habileté pour mener à bien notre transfert au Sart-Tilman malgré de nombreux écueils, tels les projets du Ministre Humblet qui, à un moment, mirent grandement en danger notre rattachement. La pose de la première pierre de la nouvelle Faculté en 1980, événement auquel il voulait donner un grand retentissement, était plus qu'une cérémonie : c'était une manière de sceller définitivement la destinée de notre Faculté, si chère à son cœur. Le rattachement à l'Université ne pouvait plus être remis en question !

En 1983, monsieur le Professeur Lousse est admis à l'éméritat. Il avait vécu dans sa chère Faculté pendant cinquante années : en tant qu'étudiant d'abord, assistant ensuite, puis successivement chargé de cours, Professeur, Recteur et enfin Doyen, ce qui constitue un record !

Si sa carrière fut brillante, son plus grand mérite restera la manière dont il a su diriger la Faculté pendant vingt-sept années. Il a représenté pour ceux de ma génération une sorte de père qui se chargeait de tous nos problèmes, de tous nos soucis. Grâce à lui, nous avons pu garder l'esprit libre et assurer notre mission d'enseignant et de chercheur, tout en conservant d'une certaine façon une part de l'insouciance de la jeunesse. Nous avons pris l'habitude de nous reposer entièrement sur lui pour toutes

les questions qui ne concernaient pas directement notre charge. Nous étions sûrs d'être dans de bonnes mains !

Je tiens à exprimer à la famille du Recteur Albert Lousse mes plus sincères condoléances. Je voudrais lui dire enfin que celui qui nous a quittés après une longue vie a représenté pour plusieurs d'entre nous une période particulièrement heureuse de notre existence.

*

* *

Lectures

I

LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX DE L'INCONTINENCE URINAIRE D'EFFORT FÉMININE : OÙ EN SOMMES-NOUS EN 2011?

par

D. WALTREGNY (U.Lg.) (*)

1. Introduction : Définition du problème

L'incontinence urinaire, définie par la perte involontaire d'urine par le méat urétral, représente un trouble urinaire très fréquent chez la femme. En effet, sur base de nombreuses études épidémiologiques, on estime que $\pm 10\%$ des femmes vivant dans nos pays industrialisés souffrent de cette condition qui a des répercussions indéniables sur leur qualité de vie et occasionne un coût certain, tant pour les patientes (achat de protections, langes, médications non remboursées...) que pour les organismes assureurs (prise en charge pharmacothérapeutique, physiothérapeutique et chirurgicale).

On distingue classiquement deux types d'incontinence : l'incontinence *vésicale* (ou *par impériosités*) secondaire à une hyperactivité du détrusor et l'incontinence *urétrale* (ou *d'effort*) qui est la résultante soit d'une hypermobilité cervico-urétrale soit d'une insuffisance sphinctérienne. Ces différents types d'incontinence répondent à des mécanismes distincts et peuvent parfois être associés dans les formes mixtes. Nous nous intéresserons ici uniquement à l'incontinence urinaire d'effort (IUE) liée à une hypermobilité uréthro-cervicale.

Plusieurs facteurs favorisant le développement de l'IUE féminine sont largement suspectés : âge avancé et parité élevée, gros poids des enfants à la naissance, accouchement dystocique, obésité, tabagisme et bronchopneumopathie chronique, sollicitation excessive des muscles abdominaux (activités sportives intenses, kiné abdominale), troubles hormonaux (ménopause), antécédents chirurgicaux dans la sphère uro-génitale, prise de médicaments agissant au niveau du système vésico-sphinctérien urinaire, radiothérapie pelvienne... Ces éléments sont systématiquement recherchés lors de l'anamnèse et précisés par les examens cliniques et paracliniques.

2. Aspects physiopathologiques et cliniques de l'incontinence urinaire d'effort par hypermobilité uréthro-cervicale

L'IUE chez la femme se caractérise sur le plan anamnestique par des fuites d'urine synchrones de l'effort générant une augmentation de la pression intra-abdominale (en cas de toux, rire...). Cliniquement, elle se manifeste par des fuites d'urine en jet survenant lorsqu'il est demandé à la patiente, en position gynécologique ou debout avec une vessie remplie, de tousser (« cough test »). Ces fuites sont associées à une hypermobilité cervico-urétrale dans la majorité des cas : il y a « descente » ou prolapsus de la paroi vaginale antérieure en regard de la région cervico-urétrale lors du test de toux. Rarement, l'urètre et le col vésical sont fixés, non hypermobiles ; dans ce cas, les fuites à l'effort résultent d'une insuffisance du sphincter urétral incapable de coapter complètement la paroi urétrale (non envisagé ici).

Comme pour de nombreuses autres pathologies en médecine, la connaissance des mécanismes qui sous-tendent le développement de l'IUE constitue un élément clé de la mise au point des stratégies de prévention et de traitement de celle-ci.

Les théories permettant d'expliquer l'IUE par hypermobilité uréthro-cervicale ont évolué au cours des cinquante dernières années. De la théorie de Goran Enhörning dite de « l'enceinte abdominale » (Fig. 1), on est passé à la théorie de John DeLancey dite du « hamac sous-urétral » (Fig. 2). La théorie d'Enhörning voulait que la continence soit assurée à partir du moment où les pressions abdominales à l'effort sont intégralement transmises à la région péri-sphinctérienne. Dans la théorie de DeLancey, la continence est assurée par les moyens de fixité de l'urètre et du col vésical, appelés hamac sous-urétral, lorsqu'ils sont intacts.

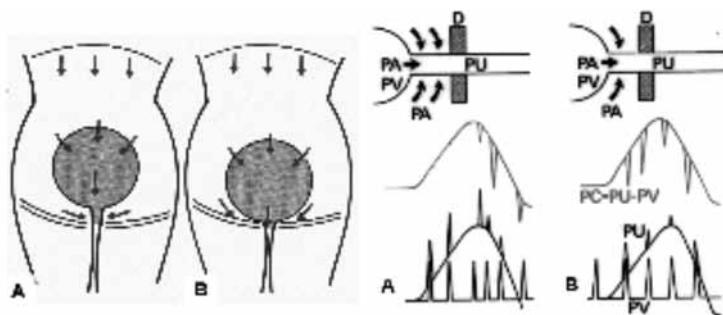


Fig. 1

Le « défaut de transmission » selon Goran Enhörning. A : Urètre en position normale : il y a bonne transmission de la pression abdominale à l'urètre. B : Exclusion de l'urètre de l'enceinte abdominale manométrique : il y a défaut de transmission. Lorsque le bas appareil se trouve en position anatomique, l'augmentation de la pression abdominale se transmet sur l'urètre et la vessie ; le gradient reste positif. Lorsque l'urètre se trouve en dehors de l'enceinte abdominale, la pression ne se transmet plus à l'urètre et le gradient est inversé, la pression abdominale (PA) devenant supérieure à la pression urétrale (PU) ; il s'ensuit une

fuite immédiate. Le profil urétral dynamique (urétrocysto-manométrie simultanée) est l'investigation urodynamique de choix pour la mise en évidence d'un défaut de transmission. Un cathéter est retiré progressivement de la vessie vers le méat urétral, demi-centimètre par demi-centimètre. A chaque interruption, un effort de toux est demandé et les pressions de l'urètre (PU) et de la vessie (PV) sont enregistrés en continu. Si la pression de clôture (PU-PV) s'inverse, il s'agit d'une incontinence par défaut de transmission.

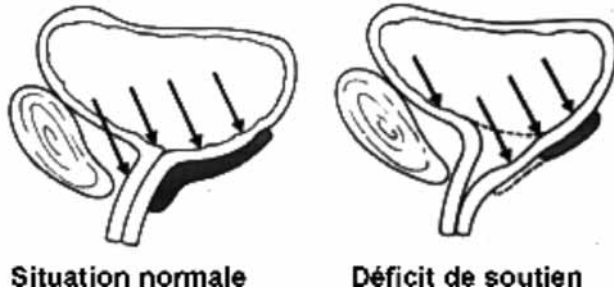


Fig. 2

Le « hamac sous-urétral » de John DeLancey. Les moyens de fixité du col vésical et de l'urètre assurent la continence à l'effort par un mécanisme de soutien cervico-urétral.

En outre, Jean de Leval avait montré au début des années 80 que les mécanismes de continence impliquent l'existence d'un « point fixe » urétral, véritable pivot de rotation ou de coudure urétrale (« kinking ») situé à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur de l'urètre (Fig. 3). La correspondance anatomique de ce « point fixe » est l'aponévrose périnéale moyenne. Sous l'angle physiopathologique, un déficit de soutènement de l'urètre serait associé à la perte du « point fixe », contribuant ainsi à la fuite d'urine à l'effort.

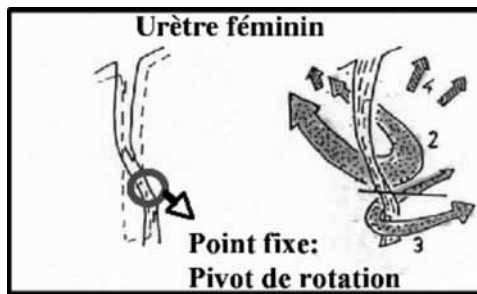


Fig. 3

Le « point fixe » de Jean de Leval. Le « point fixe » sépare deux segments urétraux distincts, l'un inférieur et l'autre supérieur. Lors de l'interruption de la miction, le segment supérieur de l'urètre est attiré vers l'avant alors que le segment inférieur, plus court, est attiré en arrière, et ce à la faveur des muscles périnéaux (releveurs de l'anus et bulbo-caverneux). Ces mouvements urétraux autour du point de rotation jouent un rôle important dans les mécanismes responsables de la continence.

Cette théorie a été élégamment confirmée par les travaux du gynécologue suédois Ulf Ulmsten qui a mis au point une technique chirurgicale efficace dont le but était de restaurer les moyens de fixité ou de soutien de l'urètre dans sa portion moyenne par l'intermédiaire d'une bandelette synthétique placée sous l'urètre². Cette bandelette sous-urétrale a été appelée bandelette vaginale sans tension ou « Tension-free Vaginal Tape » (TVT). Comme le suggèrent les travaux de de Leval, les bandelettes sous-urétrales pourraient restaurer la structure aponévrotique périnéale derrière l'urètre, sous-développée chez la femme (par rapport à l'homme) en raison de l'hiatus uro-génital, et qui pourrait être altérée par la grossesse ou l'accouchement¹. La fuite urinaire à l'effort apparaît ainsi comme la résultante d'une *hypermobilité de l'urètre par défaut anatomique du soutien sous-urétral* permettant à l'urètre de pouvoir s'adosser pour se collaber (Fig. 4).

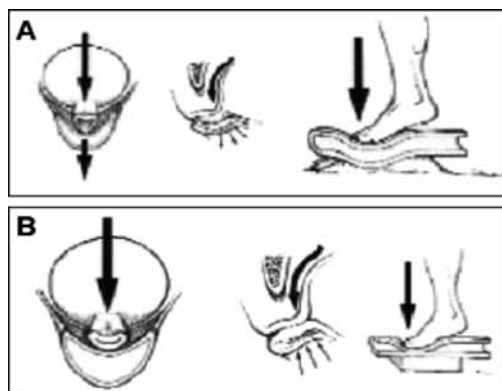


Fig. 4

La théorie de la « dalle » sous-urétrale devenue « sable ». A : Incontinence urinaire d'effort par altération de la « dalle » sous-urétrale devenue « sable » ne permettant plus à l'urètre de s'adosser pour se collaber. B : Maintien (ou restauration) de la continence par un bon soutien sous-cervico-urétral, en cas d'hyperpression abdominale.

En cas d'IUE liée à une hypermobilité cervico-urétrale, deux tests cliniques sont réalisés systématiquement. Il s'agit de la manœuvre de Bonney et du test de soutènement urétral. Ces manœuvres, décrites comme des manœuvres de corrections de l'incontinence, cherchent à faire disparaître les fuites constatées à l'effort en reproduisant ce que ferait une intervention chirurgicale de correction de l'IUE. Ces manœuvres ont évolué avec les connaissances de la physiopathologie de l'IUE. La manœuvre de Bonney permet de « resuspendre », à l'aide de deux doigts ou deux mors d'une pince, les culs-de-sac vaginaux dans l'enceinte abdominale, entraînant avec eux vers le haut le col vésical. Cette manœuvre reproduit ou simule la technique de colposuspension dont la plus connue est la colposuspension de Burch (amarrage des culs-de-sac vaginaux de part et d'autre du col vésical et de l'urètre proximal aux ligaments de Cooper) (Fig. 5). La manœuvre de soutènement urétral (ou « stress test ») consiste à soutenir l'urètre moyen en plaçant les deux mors d'une pince ou deux doigts de part et d'autre de l'urètre moyen (1 cm à 1,5 cm derrière le méat) et empêche l'hypermobilité de l'urètre lors des efforts de toux.

Cette manœuvre de soutien de l'urètre moyen vise à reproduire ce que font les procédures utilisant une bandelette sous-urétrale pour la correction de l'IUE, à savoir la restauration d'un soutien postérieur de l'urètre moyen. Les manœuvres de Bonney et de soutènement urétral sont dites positives lorsqu'elles font disparaître la fuite lors de l'effort. Ces tests très simples ont en fait un double intérêt. D'une part, ils objectivent une composante d'IUE par déficit de soutènement cervical et/ou urétral et d'autre part, ils permettent de préjuger du succès d'une cure chirurgicale, à savoir une colposuspension en cas de manœuvre de Bonney positive et la mise en place d'une bandelette sous-urétrale en cas de test de soutènement urétral positif. En cas de prolapsus associé, il est indispensable de rechercher à nouveau des fuites à l'effort après avoir refoulé le (les) prolapsus associé(s) qui peu(ven)t masquer une incontinence latente (« incontinence masquée »).

3. Traitement de l'incontinence urinaire d'effort par hypermobilité urétrale

3.1. Colposuspension et bandelettes sous-urétrales rétropubiennes

Pour l'incontinence urinaire d'effort modérée, une kinésithérapie périnéale est souvent prescrite en première intention et sera parfois suffisante. Elle peut être répétée dans le temps si elle est efficace. En cas d'échec de la kinésithérapie et/ou face à une IUE importante par hypermobilité cervico-urétrale, l'implantation d'une bandelette sous-urétrale sera préconisée plutôt qu'une colposuspension dont les indications sont actuellement en perte de vitesse (Fig. 5). On sait aujourd'hui que ces deux approches ont une efficacité similaire. Néanmoins, la colposuspension apparaît plus volontiers responsable d'obstruction infra-vésicale post-opératoire et la durée d'hospitalisation est plus longue.

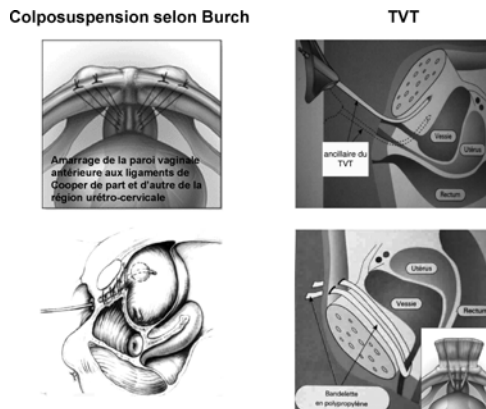


Fig. 5

Colposuspension et TVT (« Tension-free Vaginal Tape »). La colposuspension de Burch, réalisée par voie ouverte ou, éventuellement, laparoscopique, a longtemps constitué le traitement de référence. Des complications sont possibles, en particulier l'obstruction à la vidange vésicale. Aujourd'hui, la technique de colposuspension a été largement supplantée par la technique des bandelettes rétropubiennes placées sans tension (TVT).

En 1996, Ulf Ulmsten révolutionne le traitement chirurgical de l'IUE en décrivant sa technique « mini-invasive » du TVT². Cette technique permet de placer par voie rétropubienne, sous l'urètre moyen et sans tension, une bandelette synthétique faite de polypropylène (Fig. 5). Depuis la description originale du TVT par Ulmsten il y a 15 ans, plus d'un million de TVTs ont été insérés dans le monde. Aujourd'hui, la technique de colposuspension a été largement supplantée par la technique du TVT. Même si les deux approches ont une efficacité similaire, les durées d'intervention et d'hospitalisation et le coût sont toutefois moindres pour le TVT. De plus, la colposuspension serait associée à un risque plus élevé d'obstruction infra-vésicale. Le suivi médian de dix ans dont nous disposons aujourd'hui montre, d'une part, que le TVT n'entraîne pas de complications tardives (par exemple érosion vaginale ou infection prothétique), d'autre part, que le taux de continence postopératoire reste proche de 80 %³.

Le TVT reste encore pour beaucoup aujourd'hui le traitement de référence de l'IUE. Le passage par voie rétropubienne peut provoquer des lésions des organes pelviens, en particulier de la vessie. Une cystoscopie peropératoire destinée à s'assurer de l'intégrité de la vessie est donc de mise. Des lésions intestinales ou des gros vaisseaux ont également été décrites. Elles sont heureusement plus rares mais l'opérateur doit toujours les garder à l'esprit.

Les bandelettes synthétiques sont idéalement constituées de polypropylène avec maillage large, monofilamenteux. L'ancrage initial des bandelettes dans les tissus est basé sur leur effet « velcro »; dans les deux à trois semaines qui suivent leur implantation, les bandelettes, qui ont induit une réaction inflammatoire transitoire, sont entourées de cellules myofibroblastiques qui ont sécrété un certain nombre de protéines extracellulaires, dont le collagène. La bandelette est ainsi très solidement fixée dans les tissus et reconstitue véritablement un « ligament sous-urétral ».

3.2. *Bandelettes sous-urétrales transobturatrices*

En 2001, une voie transobturatrice est proposée par un urologue français, Emmanuel Delorme, pour la mise en place chirurgicale des bandelettes sous-urétrales⁴. Les résultats cliniques initiaux ainsi que plusieurs travaux anatomiques ont suggéré que cette approche pourrait être plus sécurisante que la voie rétropubienne (Fig. 6). L'approche transobturatrice (« TOT » pour « transoburator tape ») décrite par Delorme utilise une voie 'out-in', au cours de laquelle la bandelette est insérée au travers des trous obturateurs, de dehors en dedans. Le but recherché avec la voie transobturatrice 'out-in' était de réduire le risque de passage dans la cavité pelvienne et donc le risque de plaie vésicale, intestinale ou vasculaire (riche vascularisation de l'espace rétropubien ou espace de Retzius).

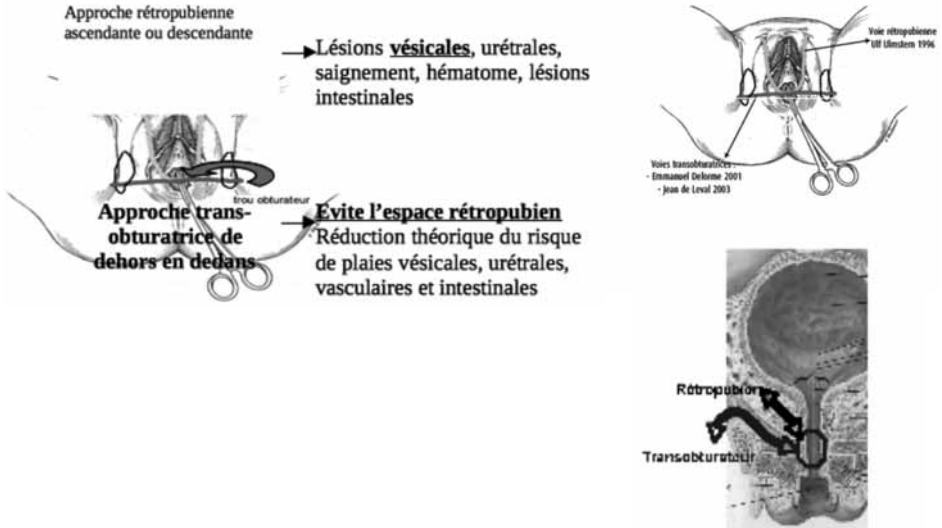


Fig. 6

Comparaison des bandelettes rétropubiennes et transobturatrices. L'approche transobturatrice vise à éviter l'espace rétropubien qui est traversé par les ancillaires utilisés pour placer les bandelettes rétropubiennes. Sur base de plusieurs méta-analyses récentes, il apparaît que les voies rétropubienne et transobturatrices génèrent des taux similaires de continence postopératoire ($\pm 85-90\%$) à moyen terme.

Nous avons rapidement réalisé que l'approche transobturatrice représentait une alternative attractive à l'approche rétropubienne. Cependant, nous avons d'emblée pensé que cette approche pourrait être associée à un risque de perforations vésicales et urétrales⁵. De nombreuses données cliniques et des résultats de dissections anatomiques ont confirmé notre présomption selon laquelle l'approche transobturatrice de dehors en dedans peut occasionner des lésions vésicales et urétrales. Certains auteurs préconisent dès lors une cystoscopie systématique à la fin de cette procédure afin de vérifier l'intégrité de la vessie et de l'urètre⁶.

Afin de minimiser l'incidence de telles complications et afin d'assurer l'insertion précise et constante de la bandelette, nous avons développé une nouvelle approche chirurgicale, le TVT transobturateur de dedans en dehors (TVT-O), qui utilise des instruments chirurgicaux spécifiques et au cours de laquelle la bandelette synthétique est insérée depuis la région sous-urétrale, au travers des trous obturateurs, vers la région des plis de la cuisse, sans entrer à aucun moment de la procédure dans l'espace pelvien^{7,9}. Plusieurs études anatomiques menées par différents groupes dont le nôtre¹⁰ ont confirmé que la bandelette transobturatrice de dedans en dehors ne pénètre pas l'espace pelvien et est située à distance du nerf obturateur et de ses branches antérieure et postérieure, du nerf dorsal du clitoris, et de la branche antérieure de l'artère obturatrice (Fig. 7).

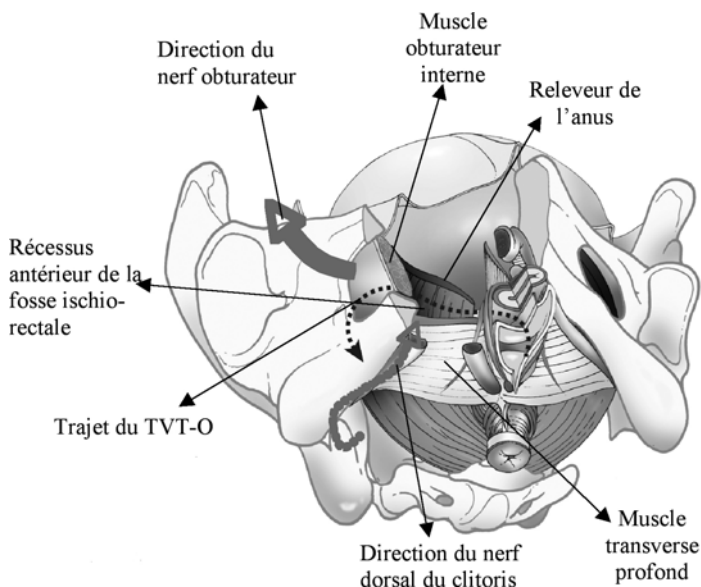


Fig. 7

Trajet anatomique de la bandelette transobturatrice de dedans en dehors (TVT-O). Plusieurs études anatomiques sur cadavres ont évalué le trajet du TVT-O au sein des tissus. Le trajet est strictement périnéal (infra-pelvien). La bandelette passe dans la prolongation la plus antérieure du récessus ischio-rectal, limité au-dessus par le muscle releveur de l'anus et en bas par le muscle transverse profond. Elle est située à distance du nerf dorsal du clitoris et du nerf obturateur.

Les procédures transobturatrices ont fait l'objet de nombreux travaux cliniques démontrant leur efficacité et leur innocuité à moyen terme^{11, 12}; elles ont depuis été largement adoptées par de nombreux urologues et gynécologues⁸. Plusieurs méta-analyses récentes ont retrouvé des taux de guérison subjective de l'IUE similaires ($\pm 85\% - 90\%$) pour les procédures transobturatrices et rétropubienne ascendante (TVT)^{13, 14}. Néanmoins, par rapport au TVT, les troubles mictionnels postopératoires (en particulier dysurie et urgenturie) sont moins fréquents et les pertes sanguines, les perforations vésicales et la durée opératoire sont réduites. En outre, plusieurs travaux ont suggéré que la voie de dedans en dehors (TVT-O) est associée à un risque moindre de lésion du bas appareil urinaire (vessie et urètre) et de perforation vaginale par rapport à la voie de dehors en dedans (TOT)^{15, 17}.

3.3. Bandelettes sous-urétrales plus courtes

Les procédures rétropubiennes et transobturatrices peuvent engendrer des douleurs postopératoires. Après mise en place d'une bandelette transobturatrice, la douleur est typiquement décrite par la patiente au niveau de la région interne de la base de la cuisse. Elle est temporaire dans la grande majorité des cas, disparaissant le plus

souvent complètement dans les 15 premiers jours postopératoires^{7,18}. Son incidence est similaire après TOT ou TVT-O¹⁴.

Les douleurs de cuisse après procédure transobturatrice peuvent être dues à la pénétration des ciseaux de dissection et/ou des ancillaires dans les structures musculaires (muscles obturateurs et adducteurs) et aponévrotiques (membrane obturatrice) et/ou induites par une réaction inflammatoire tissulaire de type réaction contre corps étranger due à la présence de la bandelette de polypropylène dans ces mêmes tissus. Sur base de nombreux travaux anatomiques, une origine neurogène liée à une lésion d'une branche du nerf obturateur est très peu probable si la technique opératoire est respectée.

Afin de réduire l'incidence et la sévérité des douleurs de cuisse postopératoires ainsi que le risque - plus théorique que clinique - de lésion neurogène obturatrice, plusieurs firmes commercialisent aujourd'hui des « mini » bandelettes (« mini slings ») dont la longueur n'excède habituellement pas 8 cm et qui sont placées sous l'urètre par une seule incision vaginale (« single incision slings ») sans point de sortie ou d'entrée au niveau des cuisses. Etant donné la longueur réduite de ces bandelettes, afin d'en assurer l'ancrage dans les tissus, des modifications ont été apportées à leur extrémité : addition de matériel de type 'harpon' ou 'ancre' ou modification des caractéristiques du matériel prothétique. A ce jour, il n'a pas été démontré de manière formelle dans des essais cliniques randomisés que ces mini bandelettes sont aussi efficaces que les bandelettes traditionnelles ; certaines d'entre elles apparaissent même moins sécurisantes (exemple : risque accru de saignement).

Afin de réduire les douleurs de cuisse postopératoires liées à la technique TVT-O, nous avons opté pour une stratégie différente de celle poursuivie dans le contexte du développement des « mini slings ». En effet, nous avons changé la technique TVT-O en y apportant deux modifications simples : la bandelette est plus courte (12 cm), sans aucune modification des caractéristiques de celle-ci, et la dissection utilisée pour introduire cette bandelette est réduite (la membrane obturatrice est perforée uniquement par l'ancillaire du TVT-O). Nos travaux anatomiques ont montré que cette bandelette plus courte est insérée dans les muscles obturateurs et la membrane obturatrice et épargne dans une large mesure le muscle grand adducteur¹⁹. Les bénéfices hypothétiques de la réduction de la longueur de la bandelette et de l'importance de la dissection incluent : des douleurs moindres et un risque réduit de lésion neurogène obturatrice. Afin de tester ces hypothèses, nous avons réalisé un essai clinique prospectif randomisé qui a inclus au total 175 patientes opérées en 2007 et 2008¹⁸. Un protocole d'anesthésie (générale ou caudale) et d'analgésie postopératoire standardisé a été suivi et les douleurs de cuisse ont été évaluées par les patientes grâce à une échelle visuelle analogique, le soir de l'intervention, le lendemain matin, ainsi qu'aux visites postopératoires à un, six et douze mois. Aucune patiente n'avait un prolapsus vaginal associé nécessitant correction chirurgicale. La chirurgie d'incontinence était ainsi isolée afin de ne pas confondre douleurs liées à la correction de l'IUE et douleurs liées à la correction du prolapsus. Les caractéristiques des patientes (âge, index de masse corporelle, antécédents chirurgicaux, données urodynamiques, type d'anesthésie, etc...) étaient similaires dans le groupe

TVT-O original et le groupe TVT-O modifié. Aucune complication peropératoire n'a été déplorée et dans le suivi nous avons observé une rétention urinaire dans chaque groupe. Une seule érosion vaginale a été observée, dans le groupe TVT-O original. Après un an de suivi, l'évolution postopératoire des symptômes urinaires (IUE, urgenturie, pollakiurie/nycturie, dysurie) était similaire dans les deux groupes. Les taux de guérison de l'IUE (test à la toux négatif avec absence de fuite rapportée par la patiente au cours des quatre semaines avant consultation) étant de 91.7 % et 90.7 % après la technique TVT-O originale et la technique TVT-O modifiée, respectivement. Le débit maximal et le résidu postmictionnel étaient également similaires, de même que les scores de qualité de vie évaluée grâce à un auto-questionnaire validé. Les douleurs de cuisse postopératoires étaient par contre significativement moins fréquentes et moins importantes parmi les patientes ayant bénéficié de la technique TVT-O modifiée. Ces différences étaient observées uniquement dans la période postopératoire immédiate. Aux visites à six et douze mois, plus aucune patiente ne se plaignait de douleur de cuisse. L'incidence des douleurs de cuisse était réduite de $\pm 35\%$ dans le groupe procédure modifiée par rapport au groupe procédure originale. En termes de sévérité de la douleur, les scores moyens selon l'échelle visuelle étaient de ± 2.2 dans le groupe technique originale et de ± 1.1 dans le groupe technique modifiée, soit une réduction de $\pm 50\%$ (0 correspondant à l'absence de douleur et 10 à la pire douleur imaginable). En outre, la consommation d'antalgiques de classe I (paracétamol) administrés à la demande était aussi significativement moindre dans le groupe technique modifié. Cette étude a été la première à démontrer qu'une bandelette sous-urétrale transobturatrice plus courte, non modifiée (*in extenso* sans addition d'artifices de type « harpon » ou « ancre »), est aussi efficace que la bandelette transobturatrice de référence TVT-O pour traiter l'IUE par hypermobilité cervico-urétrale, mais est associée à des douleurs postopératoires immédiates moindres. Ces travaux introduisent également pour la première fois le concept du « midi sling » plutôt que celui des « mini slings ».

En conclusion, l'évolution du traitement de l'IUE au cours des quinze dernières années s'est faite vers l'utilisation à large échelle des bandelettes sous-urétrales d'abord rétropubiennes puis transobturatrices. Ces deux approches génèrent des taux de guérison similaires à moyen terme mais les bandelettes transobturatrices sont associées à moins de complications. Les « minibandelettes » n'ont pas démontré d'avantage notable par rapport aux bandelettes traditionnelles ; un certain nombre d'entre elles seraient même moins efficaces et plus dangereuses. Nous avons récemment introduit le concept du « midi sling » transobturateur et démontré que ce type de bandelette, aussi efficace et sécurisant que la bandelette originale (TVT-O), est associé à moins de douleurs postopératoires.

RÉSUMÉ

L'incontinence urinaire d'effort (IUE) féminine est principalement liée à une hypermobilité cervico-urétrale. Les bandelettes synthétiques placées sans tension sous l'urètre pour corriger cette hypermobilité ont révolutionné le traitement chirurgical de l'IUE féminine depuis quinze ans. La technique rétropubienne, à

savoir le « tension-free vaginal tape » (TVT), a été mise au point en 1996. Elle génère des taux de guérison de l'IUE élevés mais est associée à un risque de saignement intrapelvien et de perforation vésicale et intestinale. La voie transobturatrice de dedans en dehors, développée il y a huit ans dans notre Institution, connaît une diffusion mondiale. La technique est simple et reproductible et l'incidence des complications péri- et post-opératoires est réduite. Les taux de guérison de l'incontinence d'effort sont de près de 90 % après 3-5 ans de suivi, similaires à ceux obtenus après pose d'une bandelette par voie rétropubienne. Nous avons récemment amélioré notre technique originale en utilisant une bandelette plus courte tout en réduisant la dissection nécessaire pour l'insertion de celle-ci. Après un suivi minimal d'un an, cette nouvelle technique apparaît aussi efficace et sécurisante que la technique transobturatrice 'traditionnelle' mais occasionne moins de douleurs de cuisse post opératoires. Nous introduisons ainsi pour la première fois le concept du " midi sling " transobturateur.

SUMMARY

Female stress urinary incontinence (SUI) is mainly due to an excessive mobility of the cervico-urethral complex. Synthetic tapes placed without tension underneath the urethra to correct this hypermobility have revolutionized the surgical treatment of female SUI for the past fifteen years. The retropubic approach, namely the " tension-free vaginal tape " (TVT), was designed in 1996. It generates high SUI cure rates but is associated with a risk of intrapelvic bleeding and bladder and intestine perforation. The inside-out transobturator approach, which was developed eight years ago in our Institution, has since been used worldwide. The surgical technique is simple and reproducible and the incidence of peri- and post-operative complications is reduced. SUI cure rates are $\pm 90\%$ after a 3-5 years follow-up, similar to those obtained after the retropubic route. We have recently improved our original technique by using a shorter tape while, at the same time, minimizing the dissection required for its insertion. After a one year minimum follow-up, this new technique appears as safe and efficient as the traditional transobturator technique but is associated with reduced post-operative groin pain. We introduce for the first time the concept of the transobturator " midi sling ".

BIBLIOGRAPHIE

1. DE LEVAL J., *The striated sphincter of the urethra in female urinary incontinence*, Acta Urol. Belg., 52,180-6 (1984).
2. ULMSTEN U., HENRIKSSON L., JOHNSON P., VARHOS G., *An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence*, Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct., 7,81-5 (1996).
3. NILSSON C.G., PALVA K., REZAPOUR M., FALCONER C., *Eleven years prospective follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of stress urinary incontinence*, Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct., 19,1043-7 (2008).
4. DELORME E., *Transobturator urethral suspension : mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women*, Prog. Urol., 11,1306-13 (2001).
5. DE LEVAL J., *Re : Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence : transobturator vaginal tape inside-out de Leval J. Eur. Urol. 2003;44,724-30.*, Eur. Urol., 46,134-137 (2004).
6. DE LEVAL J., WALTREGNY D., *New surgical technique for treatment of stress urinary incontinence : TVT-Obturator : New developments and results*, Surg. Tech. Int., 14,212-221 (2005).
7. DE LEVAL J., *Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence : transobturator vaginal tape inside-out*, Eur. Urol., 44,724-30 (2003).
8. DE LEVAL J., BONNET P., WALTREGNY D., *TVT-O, a novel minimally invasive technique for the treatment of female stress urinary incontinence from development to clinical experience*, Rev. Med. Liege, 62, 86-94 (2007).

9. WALTREGNY D., DE LEVAL J., *The TVT-obturator surgical procedure for the treatment of female stress urinary incontinence : a clinical update*, Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct., 20, 337-48 (2009).
10. BONNET P., WALTREGNY D., REUL O., DE LEVAL J., *Transobturator vaginal tape inside-out (TVT-O) for the surgical treatment of female stress urinary incontinence : Anatomical considerations*, J. Urol. 173,1223-8 (2005).
11. WALTREGNY D., REUL O., MATHANTU B., GASPAR Y., BONNET P., DE LEVAL J., *Inside out transobturator vaginal tape for the treatment of female stress urinary incontinence : interim results of a prospective study after a 1-year minimum followup*, J. Urol., 175, 2191-5 (2006).
12. WALTREGNY D., GASPAR Y., REUL O., HAMIDA W., BONNET P., DE LEVAL J., *TVT-O for the treatment of female stress urinary incontinence : results of a prospective study after a 3-year minimum follow-up*, Eur. Urol., 53, 401-8 (2008).
13. NOVARA G., ARTIBANI W., BARBER M.D., CHAPPLE C.R., COSTANTINI E., FICARRA V., HILTON P., NILSSON C.G., WALTREGNY D., *Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence*, Eur. Urol., 58, 218-38 (2010).
14. OGAH J., CODY J.D., ROGERSON L., *Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women*, Cochrane Database Syst. Rev.: CD006375 (2009).
15. LATTHE P.M., SINGH P., FOON R., TOOZS-HOBSON P., *Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence : a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials*, BJU Int. (2009).
16. ABDEL-FATTAH M., RAMSAY I., PRINGLE S., HARDWICK C., ALI H., *Evaluation of transobturator tapes (E-TOT) study : randomised prospective single-blinded study comparing inside-out vs. outside-in transobturator tapes in management of urodynamic stress incontinence : short term outcomes*, Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 149,106-11 (2010).
17. TAMUSSINO K., HANZAL E., KOLLE D., TAMMAA A., PREYER O., UMEK W., BJELIC-RADISIC V., ENZELSBERGER H., LANG P.F., RALPH G., RISS P., *Transobturator tapes for stress urinary incontinence : Results of the Austrian registry*, Am. J. Obstet. Gynecol., 197,634 e1-5 (2007).
18. DE LEVAL J., THOMAS A., WALTREGNY D., *The original versus a modified inside-out transobturator procedure : 1-year results of a prospective randomized trial*, Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct., 22,145-56 (2010).
19. HINOUL P., BONNET P., KROFTA L., WALTREGNY D., DE LEVAL J., *An anatomic comparison of the original versus a modified inside-out transobturator procedure*, Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. in press (2011).

(Service d'Urologie, CHU de Liège).

*
* *

Discussion

M. U. Gaspard. – Merci pour cet excellent exposé.

Dans le cadre du TVTO, à quel niveau de risque doit-on s'attendre en ce qui concerne les problèmes d'érosion tissulaire à travers les grandes études internationales sur le TVTO ?

M. D. Waltrégnny. – A ce jour, plus de 50 études cliniques internationales ont évalué les résultats de la technique TVT-O pour le traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine. Les érosions vaginales sont peu souvent rapportées mais non systématiquement recherchées. Dans le contexte des bandelettes transobturatrices, les érosions peuvent survenir au niveau de l'incision vaginale médiane ou, plus fréquemment, au niveau des sillons latéraux. Le facteur de risque principal d'érosion vaginale au niveau du vestibule latéral est sans doute d'ordre technique, lié à une procédure mal menée, à savoir une dissection trop proche de la paroi vaginale antérieure ou à une perforation du sillon au cours de la dissection. Cette dernière éventualité est néanmoins rare ; sur près de 8000 patientes opérées de TVT-O et répertoriées dans la littérature (\pm 50 études évaluées), le taux de perforation vaginale intra-opératoire ne dépasse pas 0.4 %. Ce risque est plus élevé lorsque la voie de dehors en dedans est utilisée. Les taux rapportés d'érosion vaginale sont inférieurs à 0.5 %. Il convient d'insister, outre les aspects techniques de l'acte chirurgical qui peuvent favoriser l'érosion vaginale, sur les caractéristiques physico-chimiques de la bandelette de polypropylène insérée. Toutes les bandelettes sous-urétrales ont des propriétés distinctes en termes de poids, porosité, maillage, élasticité... L'expérience clinique et les données précliniques sont essentielles pour le choix de la bandelette optimale.

M. P. Van Cangh. – Quelle est la place des traitements conservateurs ?

– Quelle est le rôle respectif de l'urologue et du gynécologue ?

M. D. Waltrégnny. – En cas d'incontinence urinaire d'effort féminine, de manière générale, il convient dans un premier temps d'orienter la patiente vers la kinésithérapie, sauf si l'incontinence est sévère, auquel cas la mise en place d'une bandelette peut être envisagée. La chirurgie est le plus souvent réservée aux patientes chez lesquelles la physiothérapie est inefficace ou lorsque la patiente refuse cette option thérapeutique. Avant l'intervention, la patiente doit être correctement informée des bénéfices et inconvénients de la chirurgie. La prise en charge de l'incontinence urinaire d'effort féminine et, plus largement, des pathologies du plancher pelvien, doit être assurée par des cliniciens urologues ou gynécologues formés à tous ses aspects, incluant la mise au point diagnostique, les aspects chirurgicaux, le suivi des patientes et la prise en charge des complications.

*

* *

UTILITÉ DU DÉPISTAGE ET DU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE EN 2011

par

B. TOMBAL (U.C.L.) (*)

1. Les Faits

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent de l'homme âgé de plus de cinquante ans, mais pas la première cause de mortalité par cancer. En 2005, plus de 9500 cas de cancer de la prostate ont été recensés en Belgique et, en 2004, le cancer de la prostate était responsable de 1771 décès¹. Les causes et facteurs de risque du cancer de la prostate ne sont que partiellement connus. Une alimentation riche en viande et grasse et pauvre en fruits et légumes est une cause favorisante. Il existe un risque de transmission héréditaire important si le frère ou le père est atteint d'un cancer de la prostate, surtout si le diagnostic avait été posé avant l'âge de soixante-cinq ans. Des anomalies génétiques prédisposant au cancer de la prostate ont été identifiées, elles peuvent être recherchées sur une prise de sang. Les cancers héréditaires ne sont pas plus agressifs, mais ils surviennent plus tôt dans la vie.

La transformation de cellules prostatiques normales en cellules cancéreuses est un phénomène très fréquent qui survient chez plus de 30 % des hommes. Nombre de ces transformations malignes ne vont pas évoluer ou alors extrêmement lentement, on parle alors de *cancer indolent*. Parmi les formes plus agressives, seules 10 à 30 % vont évoluer localement, essaimer par voie lymphatique et osseuse, développer des métastases et entraîner le décès du patient, en l'absence de traitement.

L'introduction du dépistage par l'antigène prostatique spécifique, mieux connu sous le nom de PSA, dans les années quatre-vingt, a profondément influencé l'épidémiologie de la maladie. Le PSA permet d'identifier les hommes à risque d'être porteurs ou de développer un cancer de la prostate alors qu'ils ne présentent aucun symptôme de la maladie. La réalisation de biopsies prostatiques chez ces patients permet de diagnostiquer des cancers localisés à des stades très débutants. La propagation de l'utilisation du PSA a donc été logiquement suivie par une explosion des traitements radicaux, dits aussi curatifs, et en particulier de la chirurgie. La justification de cette attitude agressive est et reste basée sur la « croyance populaire » que tout cancer va entraîner obligatoirement le décès du patient et que différer le traitement va entraîner une « perte de chance » injustifiable eu égard aux standards éthiques de la médecine moderne. Cette évolution avait d'ailleurs été anticipée en 1993 par Geoff Chisholm, alors Editeur en Chef du très sérieux *British Journal of Urology* : “ *There is now the prospect*

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

of a prostatectomy holocaust, unless acceptable data can resolve this debate ". A l'échelle belge, bien que plus de la moitié des 9000 patients diagnostiqués soient âgés de plus de septante ans, 3500 prostatectomies radicales sont réalisées chaque année.

Aujourd'hui, le dosage systématique du PSA est entré dans la pratique médicale quotidienne et rien ne semble l'en déloger, même pas un rapport très négatif et très médiatisé du KCE en mai 2006. La question pourtant reste entière : recommander un dosage du PSA à un homme de cinquante ans parfaitement asymptomatique va-t-il réduire ses chances de mourir du cancer de la prostate et, si oui, à quel prix en terme d'altération de sa qualité de vie ? C'est à cette question que nous allons essayer de répondre.

2. Les études

Il aura fallu attendre près de vingt ans pour confirmer que le dépistage par PSA et le toucher rectal diminuent le risque de décès par cancer de la prostate. La publication des résultats de l'*European Randomized study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), conduite chez plus de 180.000 hommes pendant plus de dix ans, a démontré que le diagnostic précoce diminuait le risque de mourir d'un cancer de la prostate de 20 %².

Mais cette étude illustre également les limites du dépistage systématique. Dans cette population d'hommes asymptomatiques, le risque de mourir du cancer de la prostate est très faible, de trois, six décès pour 1000 hommes en neuf années de suivi moyen. Ce risque est réduit à deux, neuf décès pour 1000 hommes si un dépistage systématique est offert à partir de cinquante ans, soit un bénéfice individuel de 0,7 pour 1000 hommes. Il faut donc recommander le dépistage à 1410 hommes pour éviter un décès par cancer prostatique. À noter qu'une étude américaine, initiée quelques années après l'ERSPC, n'a pas démontré de bénéfice de survie.

Dans l'étude ERSPC, on considère un dépistage positif (suspect) en cas de toucher rectal positif ou de valeur de PSA > 3 ng/ml. Durant les dix ans de l'étude, 28 % des hommes seront confrontés à cette annonce et encouragés à poursuivre les examens complémentaires. Ces hommes parfaitement asymptomatiques deviennent dès lors à ce moment des patients inquiets. Pour les rassurer ou malheureusement confirmer la présence d'un cancer, une biopsie de la prostate sera nécessaire. Compte tenu des techniques modernes, 25 % à 40 % des biopsies révéleront la présence d'un cancer. Mais cela signifie donc que trois quarts à deux tiers des biopsies réalisées sont inutiles et sources potentielles de complications : hématurie, hémospemie, douleur, et parfois infections. Une étude récente réalisée sur 75190 patients canadiens révèle un taux d'hospitalisation pour complications sur biopsie de 1,9 %, dont 72 % pour infection, et une mortalité dans les trente jours de 0,09 %. En Belgique, près de 20.000 biopsies sont réalisées chaque année. Le premier défi est donc de développer des tests plus spécifiques pour réduire le nombre de biopsies superflues.

Dans l'étude ERSPC, un cancer prostatique a été diagnostiqué chez 8,2 % des hommes soumis au dépistage systématique, contre 4,8 % des patients qui avaient été randomisés dans le bras contrôle. Au delà de l'augmentation du nombre de cancers diagnostiqués, ce sont les caractéristiques de ces cancers qui posent question. Parmi les tumeurs identifiées dans le groupe soumis au dépistage, 65 % sont des tumeurs impalpables (T1) et 72 % dont des tumeurs bien différenciées, peu agressives (Gleason <7), alors que dans le bras contrôle de l'ERSPC ces cancers représentent respectivement 54 % et 48 % des cas diagnostiqués. Parmi ces formes de cancers localisés de bas grade, nombreux sont les cancers « indolents » peu susceptibles de progresser au point de se manifester cliniquement et infléchir la survie des patients. Ces formes indolentes représentent jusqu'à 30 % des patients dans les séries modernes³. Bien que l'on puisse discriminer sur base de nomogrammes les cancers indolents des cancers agressifs, le stress induit chez les patients et les médecins reste néanmoins très important et beaucoup de ces cancers seront ainsi traités agressivement. Une publication récente de la section rotterdamoise de l'ERSPC a ainsi révélé que seul un patient sur cinq atteint d'une tumeur indolente se voyait offrir l'option d'une « surveillance active », attitude passive consistant à surveiller l'évolution du cancer en répétant les biopsies pour n'intervenir qu'en cas de progression³. Pourtant, les effets secondaires des traitements radicaux restent préoccupants, et ce malgré les progrès récents dans les techniques chirurgicales, avec par exemple l'introduction de la robotique, ou de la radiothérapie, avec le développement de la curiethérapie et des techniques de conformations. Par exemple, sur base d'une étude publiée en 2009 par Chen évaluant la qualité de vie après traitement radical d'un cancer prostatique localisé, on peut estimer que pour sauver la vie d'un patient, il faut rendre incontinents cinq à quinze hommes et induire une dysfonction érectile chez vingt à quarante autres⁴. Le second défi est donc de développer des tests pour évaluer l'agressivité des cancers localisés et ainsi réduire le taux de surtraitement.

3. Peut-on améliorer l'indication de biopsie de la prostate et l'identification des cancers agressifs ?

3.1. Le test ProgenSA PCA3®

DD3/PCA3 est un gène spécifique du cancer de la prostate découvert en 1995. Contrairement au PSA, PCA3 est surexprimé 66 fois plus dans les cellules cancéreuses que dans les cellules normales. Le test commercial ProgenSA® PCA3 (Gen Probe, USA) utilise cette spécificité de PCA3 pour essayer d'améliorer le diagnostic précoce du cancer de la prostate. La technique est simple. Des cellules prostatiques sont prélevées sur un échantillon urinaire obtenu après un massage prostatique standardisé. Les expressions relatives de PSA et PCA3 sont mesurées par des techniques d'amplification géniques quantitatives (PCR). Un ratio d'expression élevé en faveur de PCA3 indique la présence probable de cellules cancéreuses dans la prostate. Pour le patient, il s'agit donc d'un test

simple, non douloureux et très peu invasif. Le test ProgenSA PCA3 n'est pas remboursé et coûte 250€ à 400€ en fonction du laboratoire.

L'utilité du test a été démontrée avant une première biopsie et après une première série de biopsies négatives, en cas d'une élévation persistante du PSA^{6,7}. L'étude européenne coordonnée par Haese a étudié l'utilité du PCA3 chez 199 hommes candidats à une seconde biopsie de prostate après une première biopsie négative. Un cancer a été détecté chez 49 patients (25 %). Le taux de biopsies positives augmente avec le score PCA3. A la valeur de 35, la sensibilité du test est de 57 % et la spécificité de 73 %. Pratiquement, un score PCA3 \geq 35 multiplie par 2.5 la chance d'une biopsie positive ; 41 % des hommes avec un PCA \geq 3 avaient une biopsie positive⁷. L'utilité du test PCA3 pour challenger une indication de première biopsie reste sujette à plus de réserve. En effet, l'utilisation d'un seuil de PCA3 va inmanquablement manquer des cancers de la prostate. Il reste donc à démontrer que les cancers ignorés sont majoritairement des cancers indolents.

L'intégration de PCA3 dans les algorithmes décisionnels permet aussi d'aider à la différenciation cancer indolent/cancer agressif. Nakanishi *et al.* ont étudié les score PCA3 de 59 patients opérés d'un cancer de la prostate⁸. Le score PCA3 est statistiquement corrélé au volume tumoral et au score de Gleason (6 vs. \geq 7), permettant ainsi de discriminer les tumeurs de « faible volume/bas grade » (< 0,5 cm³ et Gleason 6) des cancers plus agressifs. Une étude similaire a été réalisée en Europe et a confirmé qu'une valeur élevée de PCA3 chez un patient qui, par ailleurs, présentait des caractères d'indolence, devait faire suspecter la présence d'une tumeur plus agressive⁹.

Dès 2008, notre centre a évalué l'impact pratique de l'intégration du PCA3 dans une stratégie de décision de biopsies sur 78 patients consécutifs. Si la décision de biopsie avait été prise sur base d'un PCA3 > 35, 44 % des biopsies auraient été évitées et sept cancers auraient été ignorés, dont deux potentiellement agressifs. Si la valeur de 29 avait été choisie, 36 % des biopsies auraient été évitées et trois cancers auraient été évités, tous indolents.

3.2. PSA phi®, un nouveau test sanguin

Le PSA *phi*, pour Prostate Health Index, est le dernier venu des tests prostatiques. Son gros avantage est d'être un test sérique facilement réalisable et donc *a priori* destiné aussi au généraliste. Dans la mesure où le test se greffe sur une plate-forme de dosage du PSA libre et total déjà largement utilisée en Belgique (Access® Hybritech®, Beckman Coulter INC), son coût devrait être inférieur au PCA3 et avoisiner les 70€.

La technologie PSA *phi* est basée sur le dosage d'un précurseur du PSA, le [-2]proPSA. Le [-2]proPSA est un produit de dégradation imparfaite du proPSA. Plusieurs études ont démontré que le [-2]proPSA était produit en plus grande quantité en cas de cancer, en particulier en cas de cancer agressif. Le PSA *phi* combine dans une équation la valeur du PSA total, du PSA libre et du [-2]proPSA afin de fournir au clinicien une valeur unique. Plusieurs études récentes ont confirmé la valeur du PSA *phi*. Le B *et al.* ont réalisé une

étude rétrospective chez 63 patients candidats à une biopsie de prostate avec un PSA total entre 2,5 et 10 ng/ml. Tant le % PSA libre ($p : 0,02$) que le %[-2]proPSA ($p : 0,0006$) permettaient de distinguer les cancers des non-cancers. L'aire sous la courbe des analyses ROC était de 0,50 pour le PSA, 0,68 pour le PSA libre, de 0,76 pour le [-2]proPSA, et de 0,77 pour *phi*. Par ailleurs, deux études récentes confirment l'utilité de ce nouveau marqueur dans l'évaluation de l'agressivité du cancer prostatique. C. Stephan et al. a développé un algorithme prédictif adaptatif (neural network) sur base des données de 475 patients avec un PSA de 2 à 10 ng/ml¹¹. Le modèle utilisant le %[-2]proPSA, le %fPSA, le PSA total et l'âge, obtient une efficacité impressionnante dans l'évaluation du risque de cancer mais aussi dans la prédiction des tumeurs de haut grade. Une autre étude, réalisée par Makarov a étudié la valeur de *phi* chez 71 patients inclus dans un protocole de surveillance active d'un cancer indolent, dont 39 ont démontré une progression de la tumeur sur les biopsies de contrôle¹². Dans cette étude, le ratio %[-2]proPSA / % fPSA était significativement plus élevé chez les patients qui ont progressé à la biopsie de contrôle ($0,87 \pm 0,44$ versus $0,65 \pm 0,36$ pg/mL ; $P = 0,02$).

4. Vers une approche éthique du dépistage

Outre l'intégration de ces tests prometteurs dans la pratique quotidienne, il est capital de développer une approche plus éthique du dépistage, seul gage d'en tirer un bénéfice (identifier le plus tôt possible les cancers agressifs) sans exposer les patients à un risque important d'effet secondaire et donc, limiter le surtraitement.

Informers, pas imposer. La première recommandation est que, compte tenu du risque de surtraitement, les patients doivent être informés des avantages et inconvénients du dépistage *avant* de réaliser le dosage du PSA. Il faut limiter, voir proscrire, la prescription systématique de dépistage chez des patients qui n'en ont pas fait la demande.

Identifier les formes indolentes et promouvoir la surveillance active avec traitement différé de ces cancers. L'affirmation qu'il n'est pas possible d'identifier correctement les cancers peu agressifs ne tient pas la route. En effet, on peut suspecter la présence d'une maladie peu agressive sur base des éléments suivant : un PSA < 15 ng/ml, un score de Gleason < 7, un nombre limité de biopsies positives (1-2) contenant au maximum 20-30 % de cancer. Plusieurs études ont en effet étudié le devenir de ces patients en l'absence de traitement et démontré que 60 à 70 % des patients ne progresseront pas et ce pour des durées de suivi qui dépassent maintenant les dix ans¹³. Un autre élément important est que les patients qui sont traités pour une progression dans un protocole de surveillance active démontrent, à grade et stade égal, des résultats oncologiques similaires aux patients qui ont été traités immédiatement. Ceci permet de rassurer les patients sur l'absence de « perte de chance » liée à une surveillance active.

5. Conclusion

De par sa fréquence et son hétérogénéité, le cancer de la prostate est un problème de santé publique majeure. Malheureusement, l'approche diagnostique et le traitement de ce cancer sont encore souvent basés sur des conceptions anciennes de la maladie qui font fi des données les plus récentes quant à la caractérisation clinique et biologique de la maladie et de la possibilité de surveiller et n'intervenir qu'en cas de progression. Reste à comprendre si cela résulte d'une ignorance de la littérature ou de la volonté de ne pas changer les pratiques en vigueur au risque de modifier en profondeur la pratique quotidienne

RÉSUMÉ

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de cinquante ans. Sa mortalité est néanmoins faible traduisant le fait que la plupart des cancers prostatiques sont peu, voire très peu, agressifs. L'introduction du dépistage systématique par dosage du PSA a profondément modifié l'épidémiologie de la maladie. Certes des cancers potentiellement agressifs sont aujourd'hui diagnostiqués plus tôt mais le prix à payer est la mise en évidence de tumeurs peu agressives, dont le traitement expose les patients à des complications inutiles. C'est la raison pour laquelle le dépistage systématique du cancer de la prostate est aujourd'hui encore extrêmement critiqué. Il est possible pourtant de développer une approche éthique incluant information, identification des cas à risque et introduction des nouveaux tests diagnostiques.

SUMMARY

Prostate cancer is the most prevalent cancer in men aged fifty or more. Resulting mortality, however, is low since most prostatic cancers are slow-growing, non-lethal tumours. The introduction of PSA screening has profoundly impacted on the epidemiology of prostate cancer. Men bearing aggressive disease are diagnosed sooner so that radical treatment can be applied more effectively. But PSA screening also unveils many indolent cancers that would have not threaten the patient if left undiscovered. Systematic treatment of indolent cancers may result into many men being exposed to unwanted side effects. For this reason, the true benefit of PSA screening is still a matter of intense debate. Nevertheless, there is room for an ethical approach of prostate cancer screening, based on information, correct identification of aggressive disease and early integration of new biomarkers.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer Incidence in Belgium, 2004-2005., Belgian Cancer Registry Brussels (2008).
2. SCHRODER F.H., HUGOSSON J., ROOBOL M.J., *et al.*; *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*, N. Engl. J. Med. 360,1320-8 (2009).
3. ROEMELING S., ROOBOL M.J., POSTMA R., *et al.*, *Management and Survival of Screen-Detected Prostate Cancer Patients who Might Have Been Suitable for Active Surveillance*, Eur. Urol., 50,475-82 (2006).
4. CHEN R.C., CLARK J.A., TALCOTT J.A., *Individualizing quality-of-life outcomes reporting : how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function*, Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 27,3916-22 (2009).

5. BUSSEMAKERS M.J., VAN BOKHOVEN A., VERHAEGH G.W., *et al.*, *DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer*, *Cancer Res.*, 59,5975-9 (1999).
6. DERAS I.L., AUBIN S.M., BLASE A., *et al.*, *PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome*, *J. Urol.*, 179,1587-92 (2008).
7. HAESE A., DE LA TAILLE A., VAN POPPEL H., *et al.*, *Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy*, *Eur. Urol.*, 54,1081-8 (2008).
8. NAKANISHI H., GROSKOPF J., FRITSCHÉ H.A., *et al.*, *PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume : implication in selecting candidates for active surveillance*, *J. Urol.*, 179,1804-9; discussion 1809-10 (2008).
9. AUPRICH M., CHUN F.K., WARD J.F., *et al.*, *Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging*, *European Urology* 59,96-105 (2011).
10. Le BV, GRIFFIN C.R., LOEB S., *et al.*, *[-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study*, *The Journal of Urology*, 183,1355-9 (2010).
11. STEPHAN C., STROEBEL G., HEINAU M., *et al.*, *The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL*, *Cancer*, 104, 993-1003 (2005).
12. MAKAROV D.V., ISHARWAL S., SOKOLL L.J., *et al.*, *Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer*, *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15,7316-21 (2009).
13. BASTIAN P.J., CARTER B.H., BJARTELL A., *et al.*, *Insignificant prostate cancer and active surveillance : from definition to clinical implications*, *European Urology*, 55,1321-30 (2009).

(Professeur Bertrand TOMBAL, Service d'Urologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique, Bertrand.tombal@uclouvain.be).

*
* *

Discussion

M^{me} Fr. Meunier. – Qu'en est-il des recommandations pour des hommes âgés de plus de 75 ans ?

M. B. Tombal. – Compte tenu des résultats chez les patients plus jeunes et du risque de surdiagnostic de cancer indolent et de surtraitement, le dépistage systématique des hommes asymptomatiques âgés de plus de 75 ans n'est pas recommandé.

*
* *

Présentation d'ouvrage

La parole est ensuite donnée à M. le Prof. P.-P. Pastoret pour une présentation d'ouvrage intitulée : « Espèces envahissantes. Partie 1 : aspects généraux et biodiversité ; partie 2 : exemples concrets », (Revue scientifique et techniques de l'Office international des Epizooties, 2010, Vol. 29 (1 et 2), édité par MM. P.-P. Pastoret et F. Moutou, dont voici le texte : « L'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE) vient de consacrer deux numéros du volume 29 de sa revue scientifique aux espèces animales envahissantes ; le premier numéro envisage les aspects généraux de la biodiversité, le second fournit des exemples concrets. Ces deux numéros ont été édités par François Moutou et moi-même. Le problème des espèces animales envahissantes intéresse un grand nombre de secteurs comme l'agriculture, la santé animale et la santé publique, la biodiversité et même les sciences humaines. Toutes les régions du globe sont touchées par cette réalité qui peut avoir des effets parfois désastreux. Dans un inventaire réalisé en février 2007, le projet DAISIE (Delivering Alien Invasive Species Inventories for Europe) qui concernait tant les animaux que les végétaux, et était le fruit des efforts concertés de 83 partenaires et 99 collaborateurs, recensait un total de 10.771 espèces étrangères en Europe. Bien entendu, toutes ces introductions d'espèces étrangères n'ont pas les mêmes effets sur la santé ou la biodiversité, mais ce nombre est impressionnant. Il y a beaucoup d'exemples des effets néfastes des espèces envahissantes sur la biodiversité ; on peut citer l'impact de l'introduction du renard roux sur les espèces autochtones d'Australie, ou l'impact de l'invasion par l'écureuil gris sur l'écureuil roux au Royaume Uni. En matière d'impact néfaste en santé publique, on peut citer l'introduction de la variole simienne (Monkeypox) aux Etats-Unis par des sciuridés africains importés comme animaux de compagnie.

Ces deux numéros de la revue fournissent de nombreux autres exemples impliquant un large spectre d'espèces animales allant des insectes aux mammifères. Enfin, il ne faut jamais perdre de vue que l'espèce la plus envahissante, c'est nous-mêmes ».

*
* *

L'Académie approuve ensuite les rapports des différents jurys des prix venus à échéance le 11 janvier 2011.

Les lauréats sont les suivants :

Pour le Prix du concours ordinaire de la sixième Section (2009-2010) ; sur proposition du jury composé de M. G. Meulemans (Président), MM. A. Burny et L. Willems, l'Académie décide d'attribuer le prix au docteur *Claude Saegerman* (U.Lg.), pour son mémoire intitulé : « On demande des recherches sur la fièvre catarrale ovine due au virus de sérotype 8 ».

Pour le Prix du Docteur Frans Jonckheere sur l'Histoire de la Médecine (2008-2010) ; sur proposition du jury composé de MM. B. Lengelé (Président), M^{me} D. Balériaux, M. S. Louryan et M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson ; le prix est attribué au docteur *René Van Tiggelen* (U.C.L.), pour son mémoire intitulé : « Le crâne transparent. Histoire illustrée de la neuroradiologie ».

Pour le Prix Suzanne et Liliane Chermanne (2008-2010) ; jury composé de MM. J.-M. Boeynaems (Président), M. Malaise, J.-C. Renauld et Mme V. Gangji (expert extérieur) ; le prix est attribué au docteur *Bernard Lauwerys* (U.C.L.), pour son mémoire intitulé : « Travaux visant à identifier des nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques dans la polyarthrite rhumatoïde ».

L'Académie approuve les rapports des différents jurys.

Le Pr. J. Frühling présente ensuite le rapport au sujet d'une interrogation par l'Agence Fédérale de Contrôle Nucléaire concernant le chapitre VI du nouvel A.R., au sujet de la Radioprotection générale.

PROJET D'ARRÊTÉ ROYAL RELATIF À LA PROTECTION DE LA POPULATION, DES TRAVAILLEURS ET DE L'ENVIRONNEMENT CONTRE LE DANGER DES RAYONNEMENTS IONISANTS

Introduction

L'Académie royale de Médecine de Belgique a été saisie par l'Agence fédérale de contrôle nucléaire pour émettre un avis au sujet du projet d'arrêté royal relatif à la protection contre les rayonnements ionisants en pratique vétérinaire. Cette demande a été accompagnée par le texte de l'arrêté *in extenso* et par un exposé général contenant des explications sur le sujet.

Les experts de notre Académie ont procédé à une révision systématique, point par point, des différents articles et paragraphes du futur arrêté royal proprement dit. De

plus, nous avons interrogé un spécialiste en médecine vétérinaire, en l'occurrence le Président de notre Compagnie, pour situer les problèmes posés par l'utilisation des rayonnements ionisants dans le contexte de la médecine vétérinaire en général.

Remarques générales

Chapitre I :

D'après le spécialiste en médecine vétérinaire interrogé, qui a étudié la proposition *in extenso*, le contexte général de ce chapitre est trop lourd par rapport à l'enseignement dont bénéficient les élèves en médecine vétérinaire, en candidature et en doctorat, et on peut se poser la question de savoir si tout ceci n'est pas disproportionné par rapport au poids des techniques utilisant des rayonnements ionisants en médecine vétérinaire de routine, sauf en ce qui concerne le radiodiagnostic, où les mêmes principes qu'en médecine humaine doivent prévaloir. En ce qui concerne les études proprement dites des futurs vétérinaires : les étudiants en médecine vétérinaire suivent actuellement pendant leur cursus quarante heures de cours relatifs à la radioprotection, y compris les cours de physique nucléaire donnés dans le cadre du cours de physique générale en candidatures (baccalauréat) et un cours de douze heures spécialement dédié à la radioprotection qui est donné en 3^e doctorat (maîtrise), année terminale. Ajoutons encore, comme exemple, que le service de physiologie de la Faculté universitaire de médecine vétérinaire de l'Université de Liège (seule institution de l'enseignement vétérinaire universitaire francophone en Belgique), qui utilisait les scintigraphies dans le cadre de ses activités expérimentales et de diagnostic, a cessé ce type d'activités. D'autre part, la radiothérapie (p.ex. par iridium) n'est pas utilisée en Belgique pour les animaux de compagnie à l'heure actuelle, ni en milieu universitaire, ni dans les pratiques privées. Cependant, compte tenu des récents événements historiques (25^e anniversaire de Tchernobyl, Fukushima 2011), il est indispensable que les couches les plus larges de la société en général, et des praticiens en particulier, soient au courant des mesures de radioprotection adéquates et optimales afin de pouvoir affronter des situations encore imprévues en Belgique.

Analyse détaillée du texte de l'arrêté royal proposé

Chapitre II :

Art. 1, 5^e alinéa

Il faudrait préciser qui est responsable de l'information correcte des risques de radiations vis-à-vis des personnes qui, en dehors de leur profession, assistent lors d'une exposition d'animaux (à préciser).

Art. 1, 8^e alinéa

Quant à la *maîtrise de la qualité*, il faudrait ajouter que l'évaluation et le maintien au niveau requis de toutes les caractéristiques d'exploitation doit s'inspirer également de pratiques de radioprotection en milieu humain.

Art. 1, 9^e alinéa

Auxiliaire : il faudrait ajouter à la définition : « ...ayant bénéficié d'une formation adéquate ».

De plus, cette définition est vague et incomplète. D'après ce texte, on pourrait s'imaginer que n'importe qui dans n'importe quel contexte peut devenir auxiliaire et ainsi être exposé aux rayonnements ionisants. Une définition rigoureuse de la qualité de cette personne s'impose avant de légiférer au sujet de son exposition aux rayonnements. De plus, il faudrait préciser dans le même paragraphe qui est responsable de leur recrutement et quelle est la formation minimum exigée afin de devenir auxiliaire vétérinaire.

Art. 4, 2^e alinéa, a

Il faudrait inclure dans cette définition pour les nouveaux types de pratique : qui est-ce qui peut les justifier et les imposer et selon quels critères ?

2^e alinéa, c : La question posée ci-dessus au point **a** devrait être explicitée dans le cadre de ce point également.

Art. 5, §5.2, point b

Il faudrait insérer dans ce texte, à la fin de l'alinéa : « ...de celle-ci et s'inspirant de pratique de radioprotection clinique humaine ».

Art. 5, §5.2, point c, 3^e ligne

« leur » devrait être remplacé par une notion concrète pour savoir à qui le praticien donne des instructions.

Art. 6

La recommandation au sujet de la protection des femmes doit concerner aussi bien les femmes professionnellement engagées que celles qui assistent non professionnellement lors d'une exposition vétérinaire.

Art. 7, §7.1

La durée de formation en question devrait être précisée.

Art. 8, §8.2, 3^e alinéa, dernière ligne

...dont huit heures de **travaux** pratiques.

Art. 11, §11.2, 2^e alinéa

Qui est-ce qui justifie la distinction entre « les appareils à rayons X utilisés exclusivement à l'intérieur de l'établissement » et les autres ? Un contrôle, au minimum chaque année, s'impose pour tous les appareils.

Chapitre III :*Radiothérapie et brachythérapie*

Pour les chapitres et sous-chapitres traitant des problèmes lors de l'application vétérinaire de celles-ci, il faudrait peut-être interroger les experts de la Société belge de Radiothérapie (ABRO) afin d'avoir un avis actualisé car, apparemment, cette spécialité en médecine humaine est en pleine évolution.

Pour les mêmes raisons, il faudrait préciser la nature des sources non scellées utilisées en médecine vétérinaire, en mentionnant avec précision le nom exact des produits utilisés avec leurs caractéristiques et leurs doses maximales admises.

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

*
* *

TABLE DES MATIÈRES

Séance publique du 26 mars 2011

Lectures

Éloge académique du Professeur J.E. Desmedt, par A. Burny et G. Franck, membres honoraires et anciens Présidents	123
Contribution de la mort immunogène à l'efficacité de la chimiothérapie anticancéreuse, par G. Kroemer (Institut Gustave Roussy – Paris), invité, et coll.	130
Discussion	139
Les cellules souches cancéreuses, par J. Boniver, membre titulaire, et coll.	141
Discussion	146

*

* *

Communications du Bureau	147
--------------------------------	-----

*

* *

Rapport de la Commission de Comptabilité de l'année 2010, par le Prof. J. Boniver, Président	147
--	-----

*

* *

Séance publique du 30 avril 2011

Lectures

Éloge académique du Professeur A. Lousse, par L.-C. Pouplard, membre honoraire	153
Les traitements chirurgicaux de l'incontinence urinaire d'effort féminine : Où en sommes-nous en 2011 ?, par D. Waltregny (U.Lg.), invité	157
Discussion	169

Utilité du dépistage et du traitement du cancer de la prostate en 2011,
par B. Tombal (U.C.L.), invité..... 170

Discussion..... 177

*
* *

Présentation d'ouvrage..... 177

Rapport des jurys concernant les prix venus à échéance le 11 janvier 2011 178

Rapport au sujet d'une interrogation par l'AFCN concernant le chapitre VI
du nouvel A.R., au sujet de la Radioprotection générale,
par le Prof. J. Frühling,..... 178

*
* *