

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

Séance publique du 28 mai 2011

V. Haufroid

**La pharmacogénétique, une aide précieuse au monitoring
thérapeutique des immunosuppresseurs et des antirétroviraux**

M^{me} V. Gangji

Le traitement des maladies osseuses par thérapie cellulaire

M. J. Frühling

**Compte rendu des activités académiques
durant l'exercice 2010**

*
* *

Séance publique du 18 juin 2011

J.-M. Nogaret

**Cancer du sein : vers une évolution minimaliste
du traitement locorégional**

F. Kridelka

**Gynécologie oncologique pelvienne :
quels progrès véritables pour nos patientes ?**

*
* *

Prix académiques 2008-2010 (échéance le 11 janvier 2011)

Résumés des travaux couronnés par l'Académie

Cl. Saegerman

**Lauréat du Prix du Concours ordinaire de la sixième section
(2009-2010)**

R. Van Tiggelen

**Lauréat du Prix Frans Jonckheere sur l'Histoire
de la Médecine (2008-2010)**

B.R. Lauwerys

Lauréat du Prix Suzanne et Liliane Chermanne (2008-2010)

*
* *

VOLUME 166/ANNÉE 2011

N^{os} 5-6

PÉRIODIQUE MENSUEL

NE PARAISSANT PAS EN AOÛT

PALAIS DES ACADEMIES
1000 BRUXELLES

Séance publique du 28 mai 2011

SÉANCE PUBLIQUE DU 28 MAI 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. Th. Godfraind, P.-J. Kestens, P. Vanderhoeft, Ch. van Ypersele de Strihou, J.-J. Vanderhaeghen, A. Dresse, M. Wéry, membres honoraires ;

MM. M. Lamy, R. Lauwerys, G. Rousseau, J. Fissette, M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, MM. M. Goldman, J. Boniver, J.-C. Schoevaerds, L. Hue, J.-F. Beckers, B. Van den Eynde, Y. Pirson, J.D. Born, A. Ferrant, J. Nève, J.-C. Henquin, J.-L. Balligand, membres titulaires ;

MM. J. Content, N. Clumeck, F. Houssiau, D. Lison, S. Louryan, M^{me} J. Fontaine, MM. O. Devuyst, G. Casimir, R. Reding, J.-C. Renauld, M^{me} I. Salmon, membres ordinaires.

*
* *

MM. E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, A. André, M. Lechat, P. Lefèbvre, membres honoraires ; J. Brotchi, G. Fillet, G. Rorive, M^{me} F. Portaels, MM. J.-M. Boeynaems, P.-J. Van Canghai, R. Kramp, membres titulaires ; J. Crommen, R. Vanwijck, Y. Carlier, J. Klastersky, A. Albert, B. Lengelé, Y. Englert, D. Giet, M. Hamoir, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

*
* *

Lectures

I

LA PHARMACOGÉNÉTIQUE, UNE AIDE PRÉCIEUSE AU MONITORING THÉRAPEUTIQUE DES IMMUNOSUPPRESSEURS ET DES ANTI RÉTROVIRAUX

par

V. HAUFROID (U.C.L.) (*)

1. Préambule :

Le développement de nouvelles molécules actives est une source de progrès continu en pharmacothérapie. Toutefois, la recherche d'une utilisation optimale des molécules existantes constitue une autre voie de progrès.

La pharmacogénétique est la discipline qui a pour objectif d'améliorer la réponse clinique aux traitements médicamenteux (meilleure efficacité thérapeutique et réduction des effets secondaires) en prenant en compte les caractéristiques génétiques des patients lors de la prescription. Les médicaments dont l'index thérapeutique est étroit constituent actuellement le champ d'application privilégié de cette discipline. Ainsi, la combinaison du monitoring thérapeutique (dosage du médicament suivi par une adaptation individualisée de la dose) et de la pharmacogénétique devrait permettre d'améliorer l'utilisation clinique de nombreux médicaments faisant notamment partie des classes pharmacologiques suivantes : anticancéreux, immunosuppresseurs, antiépileptiques, antidépresseurs et anti-infectieux (antibiotiques ou antiviraux).

2. Le monitoring thérapeutique en greffe d'organe :

La mise à disposition des médicaments immunosuppresseurs dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens travaillant dans le domaine de la transplantation d'organe a permis d'améliorer de manière spectaculaire le taux de succès des greffes (foie, rein, poumon, cœur...)

Parmi les médicaments immunosuppresseurs actuellement utilisés pour éviter le rejet, les inhibiteurs de la calcineurine (IC), principalement représentés par la cyclosporine (Neoral Sandimmun®) et plus récemment par le tacrolimus (Prograf®), occupent une place de première importance. Ces médicaments, bien que très efficaces, présentent

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

des effets secondaires non négligeables (néphrotoxicité, complications infectieuses, diabète, neurotoxicité...) et sont caractérisés par un index thérapeutique relativement étroit, ce qui nécessite de contrôler régulièrement leur concentration sanguine (monitoring thérapeutique).

Dans ce contexte, les doses journalières des IC sont ajustées de manière périodique en fonction des concentrations sanguines résiduelles (encore appelées *concentrations de vallée*), mesurées juste avant une nouvelle prise du médicament. La pratique quotidienne du monitoring thérapeutique montre qu'il existe de grandes variations inter individuelles dans les concentrations sanguines de vallée et donc dans les doses journalières nécessaires pour atteindre des taux sanguins se situant dans l'intervalle thérapeutique. En transplantation, il est crucial d'atteindre cet intervalle thérapeutique rapidement pour éviter un rejet précoce (< sept jours).

Peut-on anticiper la variabilité interindividuelle de type pharmacocinétique et ainsi atteindre plus rapidement les concentrations sanguines efficaces et non toxiques du médicament ?

Une part importante de la variabilité interindividuelle au niveau de la pharmacocinétique des immunosuppresseurs semble liée à l'activité des enzymes de biotransformation (isoenzymes du cytochrome P450, en particulier le CYP3A4 et CYP3A5) et de protéines intervenant dans le transport de ces médicaments (notamment la P-glycoprotéine ou P-gp). Comme l'illustre la figure 1, la biodisponibilité par voie orale des IC peut varier de 5 à 40 %, suite à des effets de premier passage intestinal et hépatique.

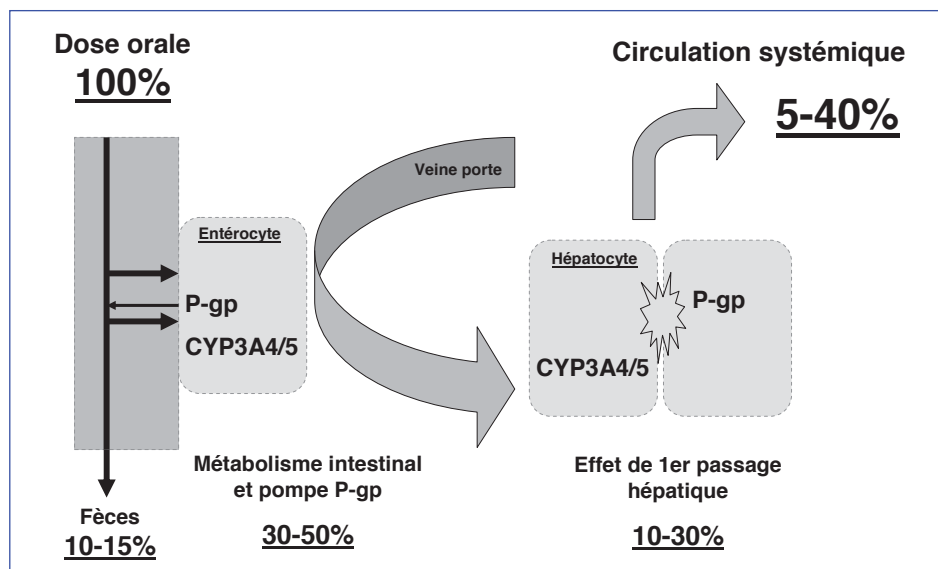


Fig. 1

Biodisponibilité des inhibiteurs de la calcineurine (IC)

Dès le début des années 2000, des études ont suggéré que l'activité du CYP3A5 et de la P-gp était influencée par des polymorphismes génétiques. Dans le cas du CYP3A5, un allèle particulier (CYP3A5*3, 6986G>A) est associé à un défaut d'épissage de l'ARN qui est responsable de l'apparition d'un codon stop prématuré et de la synthèse d'une protéine tronquée d'activité réduite. Ce polymorphisme est très fréquent dans la population caucasienne où 85 % des patients sont porteurs homozygotes (CYP3A5*3/*3) et donc considérés comme métaboliseurs lents pour le CYP3A5. La proportion de métaboliseurs lents chute respectivement à 50 et 15 % chez les Asiatiques et les Africains. En ce qui concerne la P-gp (protéine d'efflux codée par le gène ABCB1), certains polymorphismes génétiques (ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A et 3435C>T en déséquilibre de liaison ainsi que 1199G>A) semblent associés à des différences d'activité de la protéine vis-à-vis de certains substrats spécifiques (p.ex. digoxine, nelfinavir).

Le premier objectif des travaux de recherche réalisés au sein de notre laboratoire était donc d'évaluer l'importance relative de ces polymorphismes génétiques dans la variabilité globale de biodisponibilité des IC. Ensuite, nous avons essayé de proposer des ajustements de doses *a priori*, basés sur les caractéristiques génétiques des patients de manière à atteindre le plus rapidement possible les concentrations sanguines efficaces et non toxiques (individualisation des traitements).

Une première étude pilote a été réalisée dès 2003 (1). Son objectif était de vérifier si les différences interindividuelles observées dans les concentrations de vallée du tacrolimus chez les patients transplantés rénaux à l'état stable pouvaient être expliquées, du moins en partie, par des différences d'origine génétique dans la capacité de l'individu à métaboliser (CYP3A5) et/ou à transporter (ABCB1) ce médicament immunosuppresseur. Ainsi, plusieurs semaines après la greffe rénale, les patients exprimant l'isoenzyme CYP3A5 (CYP3A5*1/*1 ou *1/*3) avaient besoin d'une dose journalière de tacrolimus au moins deux fois plus importante que les patients n'exprimant pas cet isoenzyme (CYP3A5*3/*3) pour atteindre des concentrations sanguines de vallée se situant dans l'intervalle thérapeutique (5-15 ng/ml). Cela se traduisait en pratique par des concentrations de vallée de tacrolimus (ajustées par rapport à la dose reçue) respectivement 3 et 5,8 fois inférieures chez les patients CYP3A5*1/*3 et CYP3A5*1/*1 par rapport aux patients CYP3A5*3/*3. Cette étude démontrait ainsi que le polymorphisme génétique CYP3A5 devait être pris en considération d'autant plus qu'il permettait d'expliquer à lui seul, dans un modèle d'analyse multivariée, environ 45 % de la variabilité interindividuelle observée dans la dose journalière de tacrolimus. Il s'agissait là de la mise en évidence, pour la première fois, d'un facteur génétique influençant de manière hautement significative la pharmacocinétique du tacrolimus chez les patients transplantés (1). Le polymorphisme CYP3A5 semblait, par contre, avoir un impact moins important sur la pharmacocinétique de la cyclosporine, sans doute à cause d'une métabolisation préférentielle de cette substance par l'isoenzyme CYP3A4. De la même manière, les polymorphismes de la P-gp n'influençaient pas significativement les concentrations sanguines des deux IC (contrairement aux concentrations intratissulaires, cf. infra).

Nous avons ensuite conduit une étude complémentaire dont l'objectif était de vérifier si les différences associées au statut CYP3A5 du receveur avaient également un impact sur les concentrations sanguines de vallée dès la première administration du médicament, moment où le risque de rejet aigu est le plus critique. Si cela s'avérait exact, une individualisation des doses en fonction du génotype CYP3A5 pouvait alors être envisagée dès le début du traitement immunosuppresseur. Cette deuxième étude transversale, réalisée elle aussi en transplantation rénale, a en effet confirmé que l'impact du génotype CYP3A5 du receveur sur les concentrations de vallée de tacrolimus s'observait effectivement dès la première administration du médicament (2).

A ce stade, une étude pharmacocinétique plus complète, réalisée chez des volontaires, devait permettre de proposer des doses initiales individualisées en fonction du génotype CYP3A5. Il s'agissait en pratique de vérifier l'impact du polymorphisme CYP3A5 sur les principaux paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus (AUC_{0-24} , CL, Vd, C_{24}) après la première administration d'une dose standard du médicament (0.100 mg/Kg, deux fois/jour) (3). Cette étude sur volontaires (en réalité patients sur liste d'attente de greffe rénale) a tout d'abord confirmé l'influence très significative du génotype CYP3A5 sur les principaux paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus (AUC_{0-24} , CL, Vd, C_{24}) et ceci dès la première administration du médicament. Les volontaires exprimant le CYP3A5 (volontaires CYP3A5*1/*1 ou *1/*3) avaient une AUC_{0-24} représentant seulement 40 % de l' AUC_{0-24} de ceux qui n'exprimaient pas cette isoforme (volontaires CYP3A5*3/*3). Cette étude apportait donc un argument solide justifiant le doublement des premières doses de tacrolimus chez les patients identifiés *a priori* comme étant CYP3A5*1/*1 ou *1/*3 sur les listes d'attente de greffe. Au lieu d'une dose initiale uniquement basée sur le poids corporel du patient (0.100 mg/Kg, 2 fois/jour), les résultats de cette étude démontraient que le dosage initial devait donc également être adapté en fonction du génotype CYP3A5 de la manière suivante : 0.150 mg/Kg, 2 fois/jour chez les patients exprimant le CYP3A5 (patients CYP3A5*1/*1 ou *1/*3) et 0.075 mg/Kg, 2 fois/jour chez les patients n'exprimant pas le CYP3A5 (patients CYP3A5*3/*3) (3). Malgré l'ajustement des doses initiales de tacrolimus, le monitoring thérapeutique restait néanmoins important pour permettre de prendre en compte les paramètres non génétiques influençant les concentrations sanguines du médicament.

Il ne restait plus alors qu'à démontrer l'efficacité clinique de ces ajustements de dose en fonction du génotype CYP3A5. Ceci pouvait être réalisé grâce à la mise en place d'études contrôlées et randomisées en double aveugle dans lesquelles les patients recevaient soit la dose standard du médicament soit la dose ajustée, selon nos propres recommandations, en fonction du génotype CYP3A5. Les résultats de ces études ont été publiés très récemment et ils montrent que les patients faisant partie du groupe avec adaptation de dose atteignent non seulement l'intervalle thérapeutique de manière beaucoup plus rapide mais nécessitent également moins d'adaptation de posologie que les patients faisant partie du groupe contrôle (4). Il y a donc un avantage clair au niveau pharmacocinétique et contrôle des patients.

A l'heure actuelle, ces ajustements de doses, initialement publiés par notre groupe sous la forme de guidelines (3), sont d'application aux Cliniques universitaires Saint-Luc (U.C.L., Bruxelles) ainsi que dans de nombreux autres centres de transplantation au niveau européen et mondial.

De telles observations ne se limitent évidemment pas aux immunosuppresseurs et nous avons, par exemple, publié des données concernant l'influence des polymorphismes génétiques d'un autre cytochrome P450, le CYP2B6, sur les concentrations sanguines en efavirenz, un médicament antirétroviral faisant partie de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (5).

Quel est le comportement pharmacocinétique au niveau des tissus cibles ?

Pour des raisons pratiques évidentes, le monitoring thérapeutique s'effectue la plupart du temps au départ de prélèvements sanguins. Les médicaments sont alors dosés soit dans le sang total soit dans le plasma ou le sérum et ces concentrations doivent être mises en rapport avec les différents biomarqueurs d'efficacité et/ou de toxicité. Or la cible des immunosuppresseurs et des antirétroviraux est essentiellement intracellulaire. Afin de mesurer la dose biologiquement active, directement au niveau des tissus cibles (les lymphocytes pour les deux catégories pharmacologiques envisagées), il a donc d'abord fallu développer et valider des méthodes analytiques relativement pointues basées sur l'utilisation de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Ces méthodes ont été validées pour la quantification intracellulaire du tacrolimus (6) et des antirétroviraux appartenant à la classe des inhibiteurs de la protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (7).

Les rejets histologiques et cliniques étant plus fréquents en transplantation hépatique (vs transplantation rénale), nous avons donc réalisé une étude longitudinale dont l'objectif était d'évaluer la valeur prédictive du dosage de tacrolimus intracellulaire par rapport aux événements de rejet histologique et clinique (8). Cette étude pilote a montré que, contrairement aux taux sanguins, les concentrations intracellulaires de tacrolimus étaient clairement associées aux stades histologiques des rejets ainsi qu'aux paramètres biochimiques caractérisant les rejets cliniques. Ces rejets sont d'autant plus importants que les concentrations intracellulaires sont faibles, ce qui semble traduire l'importance d'une bonne pénétration du médicament au niveau de son site d'action pharmacologique (8).

Par ailleurs, la faible corrélation entre les concentrations sanguines et intracellulaires pour les immunosuppresseurs, mais aussi pour les antirétroviraux, suppose l'existence de mécanisme(s) de régulation faisant en sorte que, pour une concentration plasmatique donnée, la concentration intracellulaire peut varier d'un patient à l'autre. De nombreuses protéines de transport, notamment des protéines d'efflux (P-gp/ABCB1, ABCG2), sont exprimées sur la membrane externe des lymphocytes T et toute modification de leur activité (d'origine génétique ou autre) est susceptible de modifier le rapport des concentrations intracellulaires versus extracellulaires (ou plasmatiques dans le cas des lymphocytes). Grâce à des études réalisées chez des patients sous médication, nous avons ainsi pu

démontrer que des polymorphismes génétiques de la P-gp influençaient les concentrations intracellulaires de tacrolimus (9) alors que les concentrations intracellulaires de lopinavir (antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase) étaient plutôt influencées par des polymorphismes génétiques au niveau d'une autre protéine d'efflux, à savoir ABCC2 (10). Ces données indiquaient donc que différents transporteurs devaient être pris en considération en fonction du médicament envisagé. Enfin, grâce à des études *in vitro* faisant intervenir des modèles cellulaires surexprimant chacune des deux protéines d'efflux, en présence ou non des allèles polymorphiques, nous avons pu confirmer l'origine des associations observées dans les deux études *in vivo*.

Intégration des données génétiques pour une meilleure prise en charge des patients.

Sur base des résultats de recherche publiés par notre groupe, il apparaît que les données génétiques doivent être utilisées de deux manières distinctes et complémentaires :

1. Après administration orale, un effet de premier passage intestinal et/ou hépatique, faisant majoritairement intervenir des enzymes de métabolisation de la famille des cytochromes P450 peut avoir un impact direct sur la biodisponibilité du médicament. Des recommandations de doses peuvent dès lors être proposées d'emblée en fonction des caractéristiques génétiques des patients. Nous avons décrit en détail le cas du polymorphisme génétique CYP3A5 pour le tacrolimus. Une démarche similaire peut être suivie dans le cas de l'efavirenz avec le polymorphisme génétique CYP2B6.
2. Une fois biodisponible et présent dans la circulation générale, le médicament doit atteindre sa cible pour exercer son activité pharmacologique. Nous avons démontré que les concentrations intracellulaires sont directement liées à l'efficacité thérapeutique, du moins dans le cas des transplantations hépatiques. Comme les dosages intracellulaires sont difficilement envisageables dans un contexte de routine clinique, les données génétiques, impliquant cette fois-ci principalement les protéines de transport, permettent d'évaluer, de manière individualisée, ces concentrations intracellulaires sur base des concentrations sanguines obtenues en TDM classique. Ainsi, en présence d'un polymorphisme diminuant l'activité d'efflux de la protéine vis-à-vis de son substrat, une réduction des concentrations sanguines totales pourrait être envisagée, de manière à conserver des concentrations intracellulaires inchangées mais à réduire les concentrations totales et ainsi les risques d'effets secondaires systémiques. Ce *fine tuning* fait actuellement l'objet d'études de modélisation de type pharmacocinétique-pharmacogénétique au sein de notre groupe de recherche (pharmacocinétique de population).

Il est évident que l'utilisation optimale de ces données de type pharmacogénétique doit reposer sur une collaboration étroite et interdisciplinaire entre les cliniciens d'une part, et les spécialistes de laboratoire incluant les analystes, les pharmacologues et les généticiens, d'autre part. Dans ces conditions uniquement, on peut s'attendre à ce que certains médicaments, actuellement sur le marché ou en cours de développement, puissent être utilisés de manière plus efficace et plus sûre, ce qui sera bénéfique, au final, à la fois pour les patients mais également pour la société.

RÉSUMÉ

Certains médicaments, bien que très efficaces, peuvent néanmoins présenter des effets secondaires non négligeables et être caractérisés par un index thérapeutique relativement étroit. Il est alors parfois nécessaire de contrôler régulièrement leur concentration sanguine afin de rechercher le meilleur compromis entre une efficacité thérapeutique optimale et une toxicité réduite. Ce monitoring thérapeutique (TDM) s'applique notamment aux immunosuppresseurs et aux antirétroviraux, respectivement utilisés en transplantation d'organe et dans le traitement des infections par le VIH. Une première voie d'amélioration par rapport au TDM classique consiste à essayer de comprendre l'origine de la variabilité interindividuelle au niveau pharmacocinétique de manière à pouvoir anticiper cette dernière et à proposer des dosages individualisés en fonction des caractéristiques génétiques de chaque patient. Une voie d'amélioration complémentaire consiste à mesurer la dose biologiquement active du médicament, directement au niveau des tissus cibles (les lymphocytes pour les deux catégories pharmacologiques envisagées) et à étudier les facteurs, génétiques ou autres, influençant ce paramètre. En complément au TDM classique, la pharmacogénétique permet donc une meilleure individualisation des traitements médicamenteux.

SUMMARY

Although very effective, some drugs have considerable side effects and are characterized by a relatively narrow therapeutic index. It is therefore sometimes required to regularly check their blood concentration in order to find the best compromise between optimal therapeutic efficacy and reduced toxicity. A therapeutic drug monitoring (TDM) is applied for immunosuppressants used in solid organ transplantation and for antiretrovirals used in the treatment of HIV infections. A first improvement of conventional TDM consists in trying to understand the origin of the inter-individual variability at the pharmacokinetic level in order to anticipate it and to propose individualized dose adjustment according to each patient's genetic characteristics. A complementary improvement consists in measuring the active biological dose of the drug directly in target tissues (lymphocytes for both pharmacological classes considered) and in studying genetic and other factors, influencing this parameter. In complement to conventional TDM, pharmacogenetics therefore allows a better individualization of drug therapy.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAUFROID V., MOURAD M., VAN KERCKHOVE V., WAWRZYNIAK J., DE MEYER M., CHAIB EDDOUR D., MALAISE J., LISON D., SQUIFFLET J.P., WALLEMACQ P., *The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients*, Pharmacogenetics 14 : 147-154, 2004.
2. MOURAD M., WALLEMACQ P., DE MEYER M., BRANDT D., VAN KERCKHOVE V., MALAISE J., CHAIB EDDOUR D., LISON D., HAUFROID V., *The influence of genetic polymorphisms of cytochrome P450 3A5 and ABCB1 on the starting dose- and weight-standardized tacrolimus trough concentrations after kidney transplantation in relation to renal function*, Clin. Chem. Lab. Med. 44 : 1092-1098, 2006.
3. HAUFROID V., WALLEMACQ P., VAN KERCKHOVE V., ELENS L., DE MEYER M., CHAIB EDDOUR D., MALAISE J., LISON D., MOURAD M., *CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates : guidelines from an experimental study*, Am. J. Transplant 6 : 2706-2713, 2006.
4. THERVET E., *et coll.*, *Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing*, Clin. Pharm. Ther. 87 : 721-726, 2010.
5. ELENS L., VANDERCAM B., YOMBI J.C., WALLEMACQ P., LISON D., HAUFROID V., *Influence of host genetic factors on efavirenz plasma and intracellular pharmacokinetics in HIV-1 infected patients*, Pharmacogenomics 11 : 1223-1234, 2010.

6. CAPRON A., MUSUAMBA F., LATINNE D., MOURAD M., LERUT J., HAUFROID V., WALLEMACQ P., *Validation of a liquid-chromatography mass spectrometric assay for tacrolimus in peripheral blood mononuclear cells*, Ther. Drug Monit. 31 : 178-186, 2009.
7. ELENS L., VERITER S., YOMBI J.C., DI FAZIO V., VANBINST R., LISON D., WALLEMACQ P., VANDERCAM B., HAUFROID V., *Validation and clinical application of a high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the quantitative determination of 10 anti-retrovirals in human peripheral blood mononuclear cells*, J. Chromatogr. B 877 : 1805-1814, 2009.
8. CAPRON A., LERUT J., BONACCORSI-RIANI E., LATINNE D., HAUFROID V., WALLEMACQ P., *Tacrolimus levels in peripheral blood mononuclear cells correlate with histological staging of rejection in the early phase after liver transplantation*, Transplant Int., in press.
9. CAPRON A., MOURAD M., DE MEYER M., DE PAUW L., CHAIB EDDOUR D., LATINNE D., ELENS L., HAUFROID V., WALLEMACQ P., *CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms influence tacrolimus concentrations in peripheral blood mononuclear cells after renal transplantation*, Pharmacogenomics 11 : 703-714, 2010.
10. ELENS L., YOMBI J.C., LISON D., WALLEMACQ P., VANDERCAM B., HAUFROID V., *Association between ABCC2 polymorphism and lopinavir accumulation in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients*, Pharmacogenomics 10 : 1589-1597, 2009.

(Louvain centre for Toxicology and Applied Pharmacology (LTAP) – U.C.L.).

*

* *

Discussion

M. L. Hue. – La pharmacogénétique prospective appliquée à 3A5 a permis d'améliorer l'approche thérapeutique. Vous l'avez bien démontré. Par ailleurs, la plupart des protéines P450 sont inductibles. Si c'est le cas pour le Tacrolimus et 3A5, ne faudrait-il pas tenir compte de cette dimension d'induction dans la pharmacogénétique prospective ?

M. V. Haufroid. – En effet, plusieurs médicaments, pouvant être administrés en même temps que le Tacrolimus, sont des inducteurs potentiels du CYP3A4 et du CYP3A5. Les glucocorticoïdes en sont d'ailleurs l'exemple type en transplantation d'organe. Ce phénomène d'induction est important à prendre en considération dans la pratique clinique. C'est la raison pour laquelle les ajustements de dose, proposés de manière prospective en fonction du génotype *CYP3A5*, ne dispensent en aucune façon de l'obligation de suivre les concentrations sanguines du médicament par l'intermédiaire d'un suivi thérapeutique pharmacologique (TDM pour les Anglo-Saxons). Néanmoins, ces ajustements permettent déjà d'atteindre plus rapidement l'intervalle thérapeutique et de réduire la fréquence des modifications de dose. Dans ce contexte, la pharmacogénétique doit être considérée comme une approche complémentaire au TDM. La prise en compte de la dimension d'induction pourrait effectivement être intégrée à l'avenir dans le choix de la dose initiale de Tacrolimus, en complément avec le génotype *CYP3A5*, mais aucune donnée quantitative n'existe pour l'instant dans ce domaine.

M. Th. Godfraind. – Ma question s'inscrit en continuité avec celle du Professeur Hue. Eu égard à la sensibilité des CYP 3A et de ABCB1 à divers facteurs environnementaux, j'aimerais connaître quels sont les protocoles suivis pour éviter au long cours les réactions de rejet ou la toxicité rénale.

M. V. Haufroid. – Afin de réduire l'incidence des épisodes de rejet ou de toxicité rénale, les cliniciens suivent actuellement, de manière régulière, les concentrations sanguines du médicament et adaptent les doses suivantes en fonction des concentrations mesurées (TDM). Bien entendu, cette approche prend en compte les variations d'activité des CYP3A et de ABCB1, que ces variations soient d'origine environnementale ou génétique. Néanmoins, en fonction de l'activité des protéines de transport, et en particulier de ABCB1, des concentrations intracellulaires différentes peuvent être atteintes chez différents patients, et ce malgré le fait que les concentrations sanguines soient équivalentes. C'est la raison pour laquelle, afin de diminuer encore l'incidence de toxicité rénale, certaines recommandations proposent actuellement de réduire les doses des inhibiteurs de la calcineurine ou de passer à un régime médicamenteux sans inhibiteur de calcineurine chez les patients possédant un génotype rénal *ABCB1* caractérisé par une diminution d'activité d'efflux de la P-glycoprotéine.

M. A. Dresse. – Merci pour cette recherche qui peut avoir des répercussions pratiques importantes. J'ai une question ponctuelle au sujet du Tacrolimus. Pourriez-vous préciser quelle est la demi-vie plasmatique du Tacrolimus chez les métaboliseurs lents et rapides ?

M. V. Haufroid. – Dans la population caucasienne, la demi-vie sanguine du Tacrolimus est de douze heures en moyenne, raison pour laquelle ce médicament est administré deux fois par jour. Cette demi-vie sanguine est par contre très variable d'un patient à l'autre (variation décrite de 3,5 à 40,6 heures). Bien que les données de demi-vie sanguine en fonction du génotype *CYP3A5* soient très rares à ma connaissance, il est assez logique de penser que la demi-vie sanguine devrait être plus faible, en moyenne, chez les métaboliseurs rapides (*CYP3A5* exprimeurs) par rapport aux métaboliseurs lents (*CYP3A5* non exprimeurs) sauf si le volume de distribution devait lui aussi varier avec le statut génétique *CYP3A5*. Dans ce sens, une publication a rapporté une demi-vie moyenne de 12,3 h pour les métaboliseurs lents (n=9) et de 9,1 h pour les métaboliseurs rapides (n=7).

M. N. Clumeck. – Vos travaux sur l'Efavirenz sont tout à fait intéressants, et recourent les observations cliniques. En tant que cliniciens, nous nous heurtons à l'industrie pharmaceutique qui met à notre disposition des « fixed-dose-combinations » qui ne permettent pas ces adaptations de doses. Il restera dans le futur à convaincre les industries pharmaceutiques d'entrer dans cette nouvelle approche plus ciblée mais également plus compliquée pour elles. Qu'en pensez-vous ?

M. V. Haufroid. – Je suis entièrement d'accord avec vous. L'industrie pharmaceutique n'est pas encore tout à fait prête pour ces adaptations de dose en fonction des caractéristiques génétiques des patients, du moins pour les médicaments actuellement sur le marché. Dans le cas particulier du Tacrolimus, il a d'ailleurs fallu attendre qu'au moins une quarantaine d'articles scientifiques soient publiés sur le sujet pour que l'industrie pharmaceutique commence enfin à prendre en considération l'approche pharmacogénétique et l'individualisation des doses du médicament. Outre la difficulté pratique liée à cette individualisation des doses, je pense que l'industrie pharmaceutique craint également un impact négatif sur la prescription à partir du moment où une (trop) grande variabilité interindividuelle de type pharmacocinétique est mise en évidence pour un médicament donné. Mais il est évident que la mise en pratique de ces adaptations de dose devra passer par une collaboration avec l'industrie pharmaceutique dans un climat de confiance mutuelle.

M. R. Reding. – Merci pour cet exposé très éclairant. Ma pratique de clinicien de transplantation concerne surtout la greffe pédiatrique par donneur vivant parental. Existe-t-il des données sur l'impact de l'analyse pharmacogénétique réalisée chez le donneur vivant ? Et comment combiner, dans ce contexte, les résultats pharmacogénétiques du donneur et du receveur ?

M. V. Haufroid. – Probablement pour des raisons éthiques, les études pharmacogénétiques en transplantation pédiatrique sont beaucoup plus rares qu'en transplantation adulte. Néanmoins, les données disponibles en transplantation hépatique chez l'enfant (avec donneur vivant parental) confirment que les patients qui expriment le *CYP3A5* ont besoin d'une dose de Tacrolimus environ deux fois plus importante pour atteindre l'intervalle thérapeutique des concentrations sanguines par rapport aux patients qui n'expriment pas le *CYP3A5*. Comme c'est le cas également pour les adultes,

la transplantation hépatique en pédiatrie est un modèle plus complexe car il faut à la fois tenir compte du génotype du donneur (activité CYP3A5 hépatique) mais également du génotype du receveur (activité CYP3A5 intestinale) avec des recommandations de dose pouvant parfois aller dans des directions opposées (et s'annulant en quelque sorte). Des modèles sont actuellement en cours de validation pour ces ajustements de dose plus complexes. Pour les autres types de transplantation (poumon, cœur, rein), les recommandations de dose, basées sur le polymorphisme CYP3A5, ne dépendent que du génotype du receveur et sont déjà proposées en routine clinique.

M. M. Lamy. – Vous avez mentionné la codéine parmi les médicaments dont l'effet est dépendant de caractéristiques génétiques. Les anesthésistes-réanimateurs craignent souvent une sensibilité plus grande des patients de race noire aux morphiniques et notamment à leurs effets déprimeurs respiratoires. A-t-on objectivé et documenté par les études pharmacogénomiques cette sensibilité particulière ?

M. V. Haufroid. – La codéine est une prodrogue qui doit être métabolisée en morphine pour être active. Cette bioactivation est, en grande partie, réalisée par le CYP2D6. Alors que 7 % de la population caucasienne doivent être considérés comme métaboliseurs lents pour le CYP2D6 (poor metabolizer ; PM), environ 3,5 % de cette même population sont, au contraire, métaboliseurs ultra rapides pour le CYP2D6 (ultra rapid metabolizer ; UM). On peut donc s'attendre à une activité thérapeutique plus faible de la codéine chez les patients CYP2D6 PM alors que des cas d'intoxication ont été décrits, même après utilisation d'une dose thérapeutique de codéine, chez des patients CYP2D6 UM. Il a également été démontré que la sensibilité aux morphiniques dépend de leur action au niveau des récepteurs opioïdes de type μ , et en particulier du récepteur OPRM1 pour lequel il existe aussi un polymorphisme génétique bien documenté. Par ailleurs, des données épigénétiques montrent que les individus de race noire sont caractérisés par un degré de méthylation plus élevé au niveau du promoteur du gène OPRM1, ce qui pourrait influencer son niveau d'expression et ainsi la sensibilité aux morphiniques.

M. G. Casimir. – Votre exposé est vraiment passionnant et laisse augurer de grands progrès thérapeutiques. Les transplantations chez l'enfant ont des taux de rejet différents de ceux des adultes. Existe-t-il des données de pharmacogénétique chez l'enfant et d'éventuelles explications aux différences observées en relation avec vos observations ?

M. V. Haufroid. – Comme je l'ai mentionné dans la réponse à la question du Professeur Reding, les études pharmacogénétiques en transplantation pédiatrique sont beaucoup plus rares qu'en transplantation adulte. Néanmoins des données existent et confirment, en grande partie, les observations faites en transplantation adulte. Malheureusement, ces données ne permettent pas de rendre compte, à ma connaissance, de différences entre les taux de rejet chez l'enfant et l'adulte.

*

* *

II**LE TRAITEMENT DES MALADIES OSSEUSES
PAR THÉRAPIE CELLULAIRE**

par

M^{me} V. GANGJI (Hôpital Erasme – U.L.B.) (*)

L'ostéonécrose aseptique est une affection osseuse qui se caractérise par des infarctus osseux. Les lésions qui touchent les épiphyses (surtout la tête fémorale) peuvent se fracturer et entraîner une souffrance articulaire majeure, au point de nécessiter la mise en place d'une prothèse totale. Lorsque cette affection touche de jeunes patients, la mise en place d'une prothèse doit être retardée et nécessite des traitements conservateurs¹.

La physiopathogénie de l'ostéonécrose est mal connue. Les hypothèses vasculaires, avec interruption du flux artériel, capillaire ou des sinusoides intra-osseux ou les hypothèses emboliques et de fragilisation osseuse ne permettent pas d'expliquer l'ensemble du tableau allant de l'apparition de la lésion de nécrose à sa progression vers la fracture. Des études comme celle de Johnson et coll. comparent chez le chien le devenir de têtes fémorales totalement dévascularisées. Une moitié de ces têtes est mise dans des conditions de revascularisation optimale, l'autre, au contraire, est maintenue isolée de toute possibilité de revascularisation. Après deux ans et demi, 50 % des têtes fémorales revascularisées se sont effondrées, contrairement aux têtes fémorales nécrotiques non revascularisées. Cependant, au contraire des lésions fracturaires normales où la réaction ostéoblastique explose pour former un cal osseux très rapidement, dans l'ostéonécrose, la réaction ostéoblastique est peu active et lente. Bref, l'ostéonécrose comporte une réponse ostéoblastique inadéquate qui pourrait à elle seule expliquer la survenue de la fracture. D'une part, Hernigou *et coll.* ont rapporté que l'os de la région intertrochantérienne du fémur atteint d'une ostéonécrose sur corticothérapie possédait un nombre diminué de cellules mésenchymateuses². D'autre part, nous avons montré que la capacité de prolifération des ostéoblastes prélevés chez des patients souffrant d'une ostéonécrose était réduite³. Si ces recherches doivent être poursuivies, il n'en reste pas moins que les données acquises confirment le rôle déterminant joué par l'ostéoblaste dans la physiopathologie de cette maladie. C'est ce qui a conduit à formuler l'hypothèse qu'une voie de traitement de l'ostéonécrose pouvait être l'enrichissement de la zone de nécrose par des cellules souches mésenchymateuses en ayant recours à l'injection *in loco* de moelle autologue. La première équipe à faire état des possibilités de traiter l'ostéonécrose, par greffe de moelle autologue, fut celle

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

d'Hernigou en publiant, en 1997, les résultats d'une implantation de moelle dans une ostéonécrose de la tête humérale d'origine drépanocytaire⁴.

Par ailleurs, nous avons étudié, dans une étude contrôlée en double aveugle, l'efficacité de l'implantation de moelle chez des patients souffrant d'une ostéonécrose de la tête fémorale au stade non fracturaire (stade 1-2)⁵. Les hanches ont été traitées, soit par forage et implantation de moelle (groupe moelle), soit par forage uniquement (groupe contrôle). Un prélèvement de 400 ml de moelle est alors réalisé au niveau de la crête iliaque. Cette moelle est ensuite filtrée et concentrée à l'unité de thérapie cellulaire pour obtenir un volume final d'environ 50 ml.

Les résultats de cette étude, après un suivi de 24 et 60 mois, ont montré que l'implantation de moelle permettait de ralentir la progression de la maladie vers le stade 3 (fracturaire). En effet, l'analyse de survie montre une différence significative en faveur du groupe moelle par rapport au moment d'apparition d'une ostéonécrose fracturaire à 24 mois (log rank test ; $p=0.041$) et à 60 mois (log rank test, $p=0.008$). L'implantation de moelle a également permis une diminution de la douleur et des symptômes articulaires. On a observé une diminution significative de la douleur dans le groupe traité par moelle comparé au groupe contrôle à 60 mois ($p=0.009$). De la même manière, l'indice de Lequesne, reflet de la fonction articulaire, diminue significativement à 60 mois dans le groupe traité par moelle comparé au groupe contrôle ($p=0.030$). Même si ces résultats nécessitent d'être confirmés dans une plus grande cohorte de patients, cela justifie que de telles études soient poursuivies avec pour objectif de permettre, par une recolonisation cellulaire, une cicatrisation plus rapide du séquestre nécrotique.

Nous avons ensuite voulu affiner le produit de thérapie cellulaire en l'enrichissant en cellules ostéoformatrices. Nous avons donc développé un système de culture permettant à partir d'une petite quantité de moelle (~40ml) de produire une grande quantité de cellules osseuses. Ce produit de thérapie cellulaire est formé de cellules ostéoformatrices ayant toutes les caractéristiques phénotypiques d'un ostéoblaste trabéculaire. Ce produit, PREOB[®] a fait l'objet d'un dépôt de brevet et est actuellement développé par Bone Therapeutics, spin-off de l'Université Libre de Bruxelles. Ce nouveau produit a été testé dans une étude de phase II dans l'ostéonécrose de la tête fémorale et semble montrer une supériorité par rapport aux cellules souches obtenues à partir de moelle concentrée. Une des autres applications envisagées est le traitement de la pseudarthrose. On appelle pseudarthrose une fracture qui, après six mois, ne consolide pas. Cette absence de cicatrisation osseuse peut survenir dans 5 à 10 % des fractures. Ces pseudarthroses peuvent être hypertrophiques ou atrophiques. Dans la pseudarthrose atrophique, le foyer de fracture est occupé par du tissu fibreux qui ne s'ossifie pas. C'est provoqué par une insuffisance de vascularisation ou d'ostéogenèse dont les facteurs étiologiques sont multiples et complexes. Nous avons donc entrepris une étude pilote incluant quinze patients ayant une pseudarthrose atrophique. Un prélèvement de moelle osseuse est réalisé sous anesthésie locale au niveau de la crête iliaque postérieure. La moelle prélevée est ainsi traitée et mise en culture pour obtenir le produit de thérapie cellulaire PREOB. Les premiers résultats sont très encourageants

avec consolidation du cal après en moyenne 4,8 mois (3-8 mois) pour treize des quinze patients traités. Aucun effet secondaire majeur lié au produit de thérapie cellulaire n'a été observé.

La thérapie cellulaire dans les maladies osseuses semble être une nouvelle approche thérapeutique prometteuse dont l'avenir est le traitement par l'utilisation de cellules différenciées en la cellule d'intérêt.

RÉSUMÉ

L'ostéonécrose de la tête fémorale est une maladie rare qui touche de jeunes patients et se manifeste par l'apparition d'une zone de nécrose au niveau de la tête fémorale. Les conséquences de cette maladie sont la perte de la résistance de l'os et le collapsus de la tête fémorale. L'ostéonécrose provoque alors d'importantes douleurs et une perte de fonction nécessitant la mise en place d'une prothèse totale de hanche. Depuis toujours, on considérait l'ostéonécrose comme une maladie exclusivement vasculaire, avec compression ou section de vaisseaux de la tête fémorale et apparition de la lésion de nécrose. Nous avons abordé la physiopathogénie de cette affection sous l'angle osseux et avons démontré, avec d'autres équipes, que la quantité de cellules souches mésenchymateuses, précurseurs des cellules osseuses était réduite chez ces patients ainsi que le nombre et l'activité des cellules ostéofonmatrices, les ostéoblastes.

Nous avons donc initié une étude contrôlée en double aveugle étudiant l'efficacité de l'implantation, dans la zone de nécrose, de cellules souches obtenues à partir de moelle osseuse concentrée. Cette étude a montré que ce traitement permettait de réduire la progression de la maladie vers le stade fracturaire et d'améliorer la symptomatologie douloureuse des patients. Nous avons ensuite essayé d'affiner ce traitement en apportant directement la cellule d'intérêt, c'est-à-dire l'ostéoblaste. Nous avons donc développé un nouveau produit de thérapie cellulaire osseux, PREOB[®], formé principalement d'ostéoblastes. Ce produit a été testé dans une étude de phase II dans l'ostéonécrose de la tête fémorale et semble montrer une supériorité par rapport aux cellules souches obtenues à partir de moelle concentrée. Ce produit de thérapie cellulaire fait aujourd'hui l'objet d'un développement clinique dans le cadre de Bone Therapeutics, spin-off de l'Université libre de Bruxelles. D'autres maladies osseuses, telle la pseudarthrose sont caractérisées par une activité réduite des cellules souches, incapables de faire face au besoin de remodelage osseux d'une fracture non consolidée. Des études ont également montré que l'implantation de moelle osseuse concentrée dans le site de fracture permettait d'enclencher la consolidation du cal osseux. Cependant, l'efficacité est dépendante du nombre de cellules souches implantées. Le produit de thérapie cellulaire PREOB est actuellement en cours d'évaluation dans une étude ouverte de phase I dont les premiers résultats semblent prometteurs.

La thérapie cellulaire dans les maladies osseuses est une nouvelle approche thérapeutique prometteuse dont l'avenir est le traitement par l'utilisation de cellules différenciées en la cellule d'intérêt.

SUMMARY

Osteonecrosis of the femoral head is a rare disease that affects young patients and is characterized by the occurrence of a necrotic lesion in the femoral head, loss of mechanical resistance of dead bone and collapse of the femoral head. Patients complain of hip pain and loss of function that could lead to total hip replacement.

So far, osteonecrosis was considered as a vascular disease due to vascular section or compression leading to bone necrosis. We studied the physiopathology of the osteonecrosis considering it as a bone disease. We demonstrated as well as other teams that the number of mesenchymal stem cells, precursors of bone cells and osteoblastic cells, were reduced in patients with osteonecrosis.

We initiated a controlled double blind trial to study the efficacy of stem cells implantation – obtained from concentrated bone marrow – in the osteonecrosis zone. This study showed that bone marrow implantation could delay disease progression to the fractural stage and improve hip pain and joint symptoms.

We then tried to improve this treatment by developing a bone cell therapy product formed of osteoblastic cells. A novel cell therapy product formed of osteoblastic cells, PREOB® was developed. PREOB® was tested in a randomized, controlled phase II trial in osteonecrosis of the femoral head and showed its superiority compared to concentrated bone marrow. Today, this cellular therapy product is developed by Bone Therapeutics, a spin-off company of the “Université libre de Bruxelles”.

Other bone diseases are characterized by reduced activities of stem cells that are unable to meet the need of bone remodelling due to a non-union fracture, for example. Clinical studies also showed that concentrated bone marrow could be implanted into the non-union. However, its efficacy was dependent on the number of implanted stem cells. The cellular therapy product is currently tested in a phase I trial with promising preliminary results.

Cellular therapy for bone diseases is a novel therapeutic approach that evolves from stem cells to the use of the differentiated cells of interest.

BIBLIOGRAPHIE

1. MANKIN H.J., *Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis)*, N. Engl. J. Med. 326(22) :1473-1479, 1992.
2. HERNIGOU P., BEAUJEAN F., LAMBOTTE J.C., *Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis*, J. Bone Joint Surg. Br. 81(2) :349-355, 1999.
3. GANGJI V., HAUZEUR J.P., SCHOUTENS A., HINSEMKAMP M., APPELBOOM T., EGRISE D., *Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head*, J. Rheumatol. 30(2) :348-351, 2003.
4. HERNIGOU P., BERNAUDIN F., [*Course of bone tissue after bone marrow allograft in adolescents with sickle cell disease*], Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot. 80(2) :138-143, 1994.
5. GANGJI V., HAUZEUR J.P., MATOS C., DE MAERTELAER V., TOUNGOUZ M., LAMBERMONT M., *Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study*, J. Bone Joint Surg. Am. 86-A(6) :1153-1160, 2004.

(*Service de Rhumatologie et Médecine Physique, Hôpital Erasme – U.L.B.*).

*

* *

Discussion

M. N. Clumeck. – Merci pour ce bel exposé ! Les images de reconstitution que vous nous avez montrées sont des cals « exubérants ». Qu'en est-il de l'activité ostéoclastique dans ces situations de thérapie génique ?

M^{me} V. Gangji. – En effet, sur les imageries montrées, les cals osseux semblent exubérants. Cependant, nous n'avons pas retrouvé cela dans les études que nous avons menées. L'activité ostéoclastique n'a pas été étudiée spécifiquement dans les études de thérapie cellulaire osseuse.

M. M. Goldman. – Merci pour cette intéressante mise au point sur les efforts que vous poursuivez depuis plusieurs années. Ma première question concerne le potentiel immunogénique des cellules que vous administrez. Peut-on imaginer utiliser des produits cellulaires allogéniques plutôt qu'autologues ? Je voudrais ensuite vous interroger sur le prix du traitement et les perspectives que vous envisagez pour sa prise en charge éventuelle par les mutuelles.

M^{me} V. Gangji. – Le potentiel immunogénique du produit PREOB est actuellement en cours d'évaluation. Les premiers résultats semblent montrer qu'il serait plutôt immunomodulateur. Il est évident que la thérapie cellulaire à l'échelle des sociétés pharmaceutiques évoluera vers le développement de produit allogénique. Le prix du seul produit de thérapie cellulaire actuellement sur le marché, ChondroCelect, est de plus ou moins 20.000 euros et est remboursé par les mutuelles.

M. Ch. Delloye. – Je reprends votre exposé par la fin. Plusieurs remarques :

- 1) Non-union que l'on peut traduire par pseudarthrose, ce n'est pas une faiblesse biologique mais bien mécanique. Un montage, une fixation rigide apportera la consolidation dans la plupart des pseudarthroses (hypertrophiques).
- 2) La physiopathologie de la nécrose de hanche reste mal élucidée. Alors faut-il promouvoir une cellule souche hématopoïétique ou une cellule souche stromale ?
- 3) Où faut-il mettre la suspension cellulaire ? Au centre de la nécrose ou au contraire, en périphérie, là où se trouvent les néocapillaires ?
- 4) Enfin, quel est le devenir de vos patients de la série publiée en 2004 ? Combien ont évolué vers la fracture ?

M^{me} V. Gangji. –

- 1) Je confirme qu'il faut en effet assurer la stabilité parfaite de la fracture pour permettre la formation d'un cal et ce particulièrement pour les pseudarthroses hypertrophiques. Cependant, les études menées au sein de notre laboratoire semblent montrer qu'il y aurait un certain nombre d'anomalies biologiques, comme une diminution du nombre de cellules souches mésenchymateuses et du taux de certains facteurs de croissance ostéogénique.

- 2) En effet, la physiopathogénie de l'ostéonécrose reste encore mal élucidée. Il semblerait qu'il faille plutôt promouvoir la cellule souche mésenchymateuse.
- 3) Idéalement, il faudrait implanter le produit de thérapie cellulaire dans la partie sous-chondrale de la tête fémorale là où apparaissent les fractures.
- 4) J'ai présenté les résultats à soixante mois qui montrent que l'implantation de moelle permet de ralentir la progression de la maladie et d'améliorer les symptômes des patients comparés au groupe contrôle (forage seul).

M. G. Casimir. – Votre exposé est très intéressant et prometteur pour les patients douloureux et très handicapés par des fractures complexes ; y a-t-il une place pour les ostéonécroses aseptiques telles qu'on les rencontre dans la maladie de Legg-Calvé-Perthes ? Y a-t-il une place dans le domaine de la neuropathie diabétique avec ses très graves complications tissulaires et osseuses ?

M^{me} V. Gangji. – En ce qui concerne la maladie de Legg-Calvé-Perthes, il s'agit d'une entité différente du point de vue physiopathologique. Je n'ai pas connaissance de traitement du Legg-Calvé-Perthes par thérapie cellulaire. Il existe en effet une place pour la thérapie cellulaire dans le traitement de l'ostéolyse liée au diabète.

M. J.-B. Otte. – Je vous félicite également pour un exposé intéressant. Je voudrais vous poser deux brèves questions : dispose-t-on de facteurs de croissance spécifiques pour la différenciation à volonté des cellules souches ? L'étude portant sur l'emploi de moelle osseuse concentrée dans l'ostéonécrose de la tête fémorale a été faite sur un mode randomisé en double aveugle. Comment le double aveugle était-il possible du point de vue du praticien puisqu'il y avait prélèvement de moelle osseuse ?

M^{me} V. Gangji. – Il existe en effet des facteurs de croissance spécifiques qui permettent la différenciation ostéoblastique comme l'ostéoprotégérine. L'étude présentée a en effet été réalisée en double aveugle car il y avait un médecin qui réalisait la chirurgie et un autre qui réalisait l'implantation. De plus, le patient qui bénéficiait du forage seul, avait une petite incision réalisée à l'endroit de la ponction de moelle.

M. J.-J. Vanderhaeghen. – Votre intéressante communication me conduit à vous demander la fréquence des altérations hépatiques dans les pathologies fémorales et les publications scientifiques citant ces altérations.

M^{me} V. Gangji. – Dans la population caucasienne, les facteurs étiologiques de l'ostéonécrose de la tête fémorale sont principalement la corticothérapie et l'alcoolisme. L'incidence de l'ostéonécrose dans une population d'alcooliques est de 5 % (Orlic, *et al*, Frequency of idiopathic aseptic necrosis in medically treated alcoholics, Int. Orthop. 14: 383-6, 1990).

M. F. Houssiau. – Les contraintes méconnues sont majeures dans le système musculosquelettique. Ne risquent-elles pas de compromettre l'ancrage prolongé du

tissu néoformé aux tissus de soutien osseux, notamment l'os sous-chondral et de compromettre ainsi les résultats à long terme ?

M^{me} V. Gangji. – Il faudra en effet s'assurer que le tissu osseux néoformé présente toutes les caractéristiques biomécaniques de l'os normal. Les études à long terme seront donc nécessaires.

M. M. Lamy. – A la lumière de vos beaux résultats, y a-t-il encore une place pour l'injection de facteurs de croissance dans les foyers fracturaires rebelles ?

M^{me} V. Gangji. – Les facteurs de croissance osseux restent bien sûr indiqués dans le traitement de la pseudarthrose. Cependant, l'utilisation de ces facteurs de croissance implique une chirurgie ouverte, plus délabrante que l'implantation micro-chirurgicale de produit de thérapie cellulaire.

*

* *

Présentation d'ouvrage

La parole est ensuite donnée à M. le Pr R. Reding pour la présentation de son ouvrage intitulé : *Le roman de Saigon* (333p). Collection : Le roman des lieux et destins magiques. Editions du Rocher, Paris Monaco (mai 2010). Il s'exprime en ces termes : « Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, certains s'en souviendront peut-être, l'occasion m'avait été donnée de tirer en cette Compagnie les leçons et les perspectives de notre programme de coopération médicale au Viêt-nam, illustrée notamment par un film documentaire consacré aux greffes de foie à l'hôpital pédiatrique de Saigon. Ce projet de dix années m'a valu d'effectuer bon nombre de séjours dans cette ville étonnante à bien des égards, et c'est dans un avion en partance pour l'Extrême-Orient qu'a surgi l'idée un peu folle d'écrire un essai littéraire consacré à l'histoire de la capitale du Sud Viêt-nam. Et j'ai le privilège de vous présenter aujourd'hui ce « Roman de Saigon » (paru en mai dernier aux Editions du Rocher, dans la collection Le roman des lieux et destins magiques, animée par Vladimir Fédorovski).

Comme le nom ne l'indique pas, le « Roman de Saigon » n'est aucunement un récit de fiction, mais plutôt la mise en scène d'un parcours historique compliqué, remontant bien avant l'époque de la colonisation française de l'Indochine. Étonnamment, les origines lointaines de la Saigon coloniale sont toujours bien présentes aujourd'hui en France, particulièrement à Paris au Séminaire des Missions étrangères, rue du Bac. Si la Marine française s'installe à Saigon en 1859, c'est d'abord et avant tout pour protéger les missionnaires européens persécutés par les empereurs vietnamiens de Hue. Très vite, un second objectif de conquête, économique celui-là, va s'imposer : le Sud du Viêt-nam constitue le grenier à riz de toute l'Asie du Sud-Est, et l'introduction de l'arbre à caoutchouc ne fera que confirmer ce projet colonial d'exploitation intensive. Saigon devient dès lors, à la fin du XIX^e siècle, le berceau de l'Empire français d'Asie. Les événements dramatiques de la Seconde Guerre mondiale et, en particulier l'occupation japonaise, vont complètement modifier l'équilibre des forces. C'est l'époque, dès 1945, de la déchirure coloniale et de la guerre d'Indochine, puis plus tard de l'affrontement Est-Ouest dans une « Vietnam War » qui fut, de part et d'autre, d'une grande cruauté. Nous avons tous en tête les images pathétiques de l'évacuation précipitée des derniers Américains du toit de l'ambassade des Etats-Unis, à Saigon, en 1975. Depuis, après une longue éclipse au monde, Saigon, rebaptisée Ho Chi Minh Ville, redevient le poumon économique d'un pays en pleine croissance, mais incertain quant à ses perspectives de démocratisation.

Ce livre a exigé un travail documentaire que je n'imaginai pas au départ. Ceci dit, je me suis efforcé d'en faire un récit rythmé, aussi palpitant, je l'espère, que l'histoire tumultueuse de cette ville au destin resté mythique ».

*

* *

COMPTE RENDU DES ACTIVITÉS ACADÉMIQUES DURANT L'EXERCICE 2010

par

le Secrétaire perpétuel, Pr J. FRÜHLING

Le Secrétaire perpétuel, le Pr J. Frühling, présente le compte rendu des activités de l'Académie au cours de l'année 2010, activités dont la synthèse est reprise comme suit :

Monsieur le Président,
Mes chers Confrères,
Chers Collègues,

Pendant l'exercice 2010, l'Académie royale de Médecine de Belgique, son Bureau et son staff administratif, ont assuré comme chaque année le fonctionnement normal de notre Institution, selon sa mission inchangée depuis 170 ans, et réglé selon les Statuts et le ROI, valables depuis juin 2008.

Néanmoins, vu les circonstances exceptionnelles, l'activité de la Compagnie correspondait au maintien des structures et du programme usuels sans pouvoir faire avancer certains dossiers qui, selon l'estimation du Secrétaire perpétuel actuel, devaient être mis en chantier (archivage, informatique...)

Ces arrêts de progrès naturel étaient dus au programme de transformation de nos locaux entrepris par la Régie des bâtiments, en vue de l'organisation, dans le cadre de la Présidence belge, de la réunion du sommet Europe-Asie.

Selon un système de tournante compliqué, la moitié de nos locaux fut successivement occupée au moins jusqu'à la fin des travaux, vers le 18 octobre 2011. Les bureaux de l'Académie étaient carrément fermés pendant deux semaines et demie, à cheval sur les mois de septembre-octobre.

Finalement, le fonctionnement normal de la Compagnie a repris donc mi-octobre 2010, dans les locaux généreusement rénovés. Nous devons rendre hommage à tous les membres du staff de l'Académie d'avoir traversé cette période sans perturbation significative de nos activités habituelles.

Retenons le fait que la deuxième moitié de l'année 2010 a été consacrée, en collaboration avec le Secrétariat général de la Communauté française, au dossier du remplacement de M. J. Dubucq, Directeur de l'Administration de notre Académie qui a quitté, à la date du 14 février 2011, après trente-deux ans de bons et loyaux services, son poste administratif de haute responsabilité.

A l'issue d'un processus régulier et complexe selon les modalités de recrutement du pouvoir organisateur, choisi par une Commission de Sélection et désigné par les hautes instances administratives de la Communauté française, M. A. Buchet, licencié en Histoire de l'U.L.B., a repris la fonction de Coordinateur de nos services administratifs à partir du 14 février 2011, après quelques jours seulement de formation sur le terrain.

Parmi les autres événements généraux de première importance, mentionnons la parution du livre « Aedes Academiaram » en trois langues (français, néerlandais et anglais) consacré à la description et à l'analyse fouillée de l'architecture du Palais des Académies ainsi qu'à l'histoire des cinq Académies, qui y sont hébergées, dont l'A.R.M.B.

L'ouvrage est illustré, entre autres, par les portraits de nos membres défunts les plus illustres au cours du 19^e et du 20^e siècle, de même qu'une brève notice bibliographique d'autres membres de notre Compagnie dont l'œuvre a influencé significativement l'évolution des sciences biomédicales en Belgique.

Retenons encore la prolongation du mandat du Secrétaire perpétuel actuel jusqu'au 30 septembre 2011 ainsi que l'élection de son successeur, le Professeur A. Ferrant, qui entrera en fonction le 1^{er} octobre 2011.

Dès la récupération de nos locaux, la Commission de Communication et le Bureau ont initié le dossier du renouvellement du réseau informatique de l'Académie. Les premiers pourparlers avec différentes firmes spécialisées en vue de la création d'un nouveau site web de notre Compagnie ont débuté en octobre/novembre 2010.

Enfin, suivant la suggestion du Président L. Hue et du Secrétaire perpétuel, ainsi que des différents membres du Bureau, une Commission de « Statuts/ter » a été mise sur pied afin de procéder en 2011-2012 à une deuxième révision de certains points des Statuts et du ROI dont l'application stricte s'avérait problématique au cours des trois exercices écoulés.

*
* *

Selon l'usage, il convient d'évoquer dans la suite la mémoire des membres disparus au cours de l'année 2010 : les Professeurs A. Lamesch, membre honoraire étranger, décédé le 25 janvier 2010, au Luxembourg ; A. Bussard, membre honoraire étranger, décédé le 15 mars 2010, à Saint-Paul-A.M. (France) ; Alb. de Scoville, membre honoraire, ancien Secrétaire perpétuel (1974-2004), décédé le 18 mars 2010, à Liège ; Sir James Black, membre honoraire étranger, décédé le 21 mars 2010, à Londres ; Jean Montreuil, membre honoraire étranger, décédé le 16 juillet 2010, à Villeneuve d'Ascq (France) ; Louis Jeanmart, membre honoraire et ancien Président, décédé le 26 juillet 2010, à Bruxelles ; Albert Lousse, membre honoraire et ancien Président, décédé le 8 septembre 2010, à Waterloo ; Jean Blancou, correspondant étranger, décédé le 10 novembre 2010, à Paris et J.E. Desmedt, membre honoraire, décédé le 23 novembre 2010, à Montigny-le-Tilleul.

*
* *

Retenons encore la disparition survenue pendant l'année 2009, qui nous a été communiquée avec un retard considérable, des Professeurs Maurice Pesez, membre honoraire étranger, décédé le 31 décembre 2009 en France et Edwin G. Krebs, membre honoraire étranger, décédé le 21 décembre 2009 à Seattle (U.S.A.).

*
* *

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

Eloge académique du Professeur J. Leunen, par M. le Professeur G. Meulemans (20 mars 2010) et celui du Professeur Alb. de Scoville, par M. le Professeur J. Frühling, Secrétaire perpétuel (19 juin 2010).

*
* *

Pendant l'exercice 2010, la Compagnie a été dirigée par le Bureau, élu en novembre 2009, dont voici la composition : M. Louis Hue (Professeur émérite de l'Université catholique de Louvain), Président ; M. Paul Pierre Pastoret (U.Lg.), Premier vice-président ; M. Willy Malaisse, (U.L.B.), Second vice-président ; M. Jacques Boniver (U.Lg.), Premier assesseur du Secrétaire perpétuel ; M. Augustin Ferrant (U.C.L.), Second assesseur du Secrétaire perpétuel ; M. Benoît Lengelé (U.C.L.), Délégué des correspondants ; M. Adelin Albert (U.Lg.), Suppléant du Délégué des Correspondants et M. le Pr János Frühling (U.L.B.), Secrétaire perpétuel.

*
* *

Passant en revue les élections de membres ordinaires belges, rappelons les noms des nouveaux membres ordinaires élus le 27 novembre 2010 : M^{me} I. Salmon (Anatomopathologiste ; U.L.B.) ; M. Y. Beguin (Hématologue, U.Lg.) ; M. J.-L. Vanoverschelde (Cardiologie ; U.C.L.) ; M. P. Laterre (Anesthésie – Soins intensifs ; U.C.L.).

*
* *

Au cours de l'année 2010, deux membres titulaires hors cadre ayant atteint la limite d'âge de 75 ans, ont été promus membres honoraires, avec maintien de leur droit de vote : MM. les Professeurs A. Dresse et M. Wéry.

*
* *

En ce qui concerne les séances ordinaires de l'exercice 2010, il convient de rappeler les exposés suivants :

Le 30 janvier 2010, la première lecture fut présentée par Madame A. Belayew (Université de Mons – Hainaut), invitée : « Une activation de gènes en cascade dans la dystrophie musculaire facioscapulo-humérale » ; la seconde conférencière ayant été Madame L. de Leval (Université de Lausanne – Suisse), invitée. Son sujet était la : « Classification moléculaire des lymphomes T ganglionnaires : implications pathologiques et diagnostiques ».

Le 27 février 2010, la tribune fut réservée à Monsieur C. Patrono (Département de Pharmacologie – Rome), invité, qui nous a parlé des : « Cardiovascular effects of low-dose aspirin, traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs » ; suivie de l'exposé de Monsieur P. Lancellotti (C.H.U. – Liège), invité : « Sténose aortique : évolution et facteurs prédictifs ».

Le 20 mars 2010, Madame I. Leclercq (U.C.L.), invitée, nous a parlé de : « Non-alcoholic fatty liver disease » ; la seconde lecture fut présentée par Monsieur L. Van Gaal (University Hospital, Antwerpen), invité : « Metabolic syndrome – from controversies to ectopic fat syndrome ».

Le 24 avril 2010, nous a permis d'entendre la conférence de Monsieur Th. Deonna, (Unité de Neurologie et de Neuroréhabilitation du Centre hospitalier – Lausanne), invité : « Répercussions cognitives et comportementales d'un dysfonctionnement épileptique survenant au cours du développement cérébral » ; ainsi que Monsieur N. Clumeck, (C.H.U. – Hôpital St-Pierre), membre ordinaire, qui nous a parlé de : « La lutte contre le Sida, entre nouveaux paradigmes et inerties ».

Le 29 mai 2010, tandis que Monsieur I. Colin, (U.C.L.), invité, a donné une conférence au sujet des : « The thyroid angiofollicular units, a biological model of functional and morphological integration » ; Monsieur J.E. Dumont, (U.L.B.), membre honoraire, et coll., ont présenté une conférence intitulée : « H2O2, signal, substrate, mutagen and chemorepellent. From physiology to biochemistry and disease ».

Le 19 juin 2010, nous avons entendu Monsieur O. Devuyst, (U.C.L.), membre ordinaire, dont l'exposé fut intitulé : « Water transport across biological membranes : Overton, water channels, and peritoneal dialysis » ; ainsi que Monsieur C. Wagner, (Zurich – Suisse), invité, au sujet des : « New insights into urinary acidification and regulation of acid-base balance ».

Le 2 septembre 2010, a eu lieu un symposium dans le cadre de la Présidence européenne belge 2010, consacré aux problèmes soulevés par le décret européen au sujet de l'expérimentation clinique. (CTD)

A la reprise des activités académiques, **du 4 septembre 2010**, la tribune fut occupée par Monsieur B. Dan, (U.L.B.), invité, qui a parlé de : « Le dialogue neurogénétique illustré par le syndrome du « pantin hilare » d'Angelman » ; suivi de l'exposé de

Monsieur E. Salmon (U.Lg.), invité, qui a présenté une conférence : « Je ne suis pas fou ! (Etudes de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer) ».

Le 11 septembre 2010, a eu lieu la séance solennelle de remise des Prix de l'Académie de la période 2008-2009.

Le 18 septembre 2010, la première partie de la séance a été occupée par Monsieur Th. Krieg, M.D. (University of Cologne – Allemagne), invité, dont la conférence fut intitulée : « Cell-Cell and Cell – Matrix interactions in the skin – implications for tissue repair and chronic wounds » ; la seconde lecture ayant été présentée par Monsieur X. Banse (U.C.L.), invité, et intitulée : « Cross-links du collagène et qualité de l'os ».

Le 23 octobre 2010, nous avons entendu Monsieur P. Meda (Département de Physiologie cellulaire et Métabolisme – Genève), invité, qui nous a parlé des : « Communications cellulaires et régulation des cellules à insuline ».

Le 27 novembre 2010, la tribune fut occupée par MM. D. Franchimont (U.L.B.) et E. Louis (U.Lg.), invités, ayant présenté une conférence au sujet de la : « Génétique des maladies inflammatoires intestinales » ; suivie de l'exposé de Monsieur S. Saussez (Université de Mons), invité : « Cancers des voies aéro-digestives supérieures : incidence élevée en Belgique, nouveau facteur de risque et perspectives thérapeutiques ».

Le 18 décembre 2010, (séance festive programmée par le Président sortant, le Professeur L. Hue), Monsieur M. Georges (U.Lg.), membre ordinaire, a présenté sa conférence intitulée : « Dissection moléculaire de la prédisposition héréditaire à la maladie de Crohn » ; suivi par Monsieur J.-J. Cassiman (K.U.L. – U.Z. – Leuven), invité, qui nous a parlé de : « Quality genetic services for the population, now and in the future ».

*
* *

Si on analyse en détail les sujets exposés, on arrive aux constatations suivantes : huit conférenciers ont traité un sujet clinique, tandis que sept autres pouvaient être inclus dans la catégorie d'application clinique de recherche fondamentale. Six présentations concernaient un sujet de la recherche fondamentale pure.

Quant à la répartition des conférenciers, nous avons salué à la tribune de notre Compagnie six invités étrangers, dont quatre Suisses, un Italien et un Allemand.

Quant aux Universités belges, quatre Collègues faisaient partie de la communauté universitaire de l'U.C.L. et trois appartenaient respectivement à l'U.L.B. et à l'U.Lg. De plus, une conférence a été partagée par un représentant de l'U.L.B. et l'Université de Liège, deux Collègues représentaient l'Université de l'État de Mons – Hainaut. Enfin, nous avons salué un représentant de l'U.I. – Antwerpen et un de la K.U.L.

Enfin, trois personnes parmi les conférenciers faisaient partie de notre Compagnie.

*
* *

Les propositions du Bureau pour la constitution des jurys chargés d'analyser les candidatures aux Prix arrivés à échéance le 11 janvier 2010 furent approuvées en séance le 30 janvier 2010. La liste des lauréats de ces Prix a été approuvée par la Compagnie lors de la séance du samedi 24 avril 2010, et se présente comme suit :

- Prix du Concours ordinaire de la 1^{re} Section (2008-2009) :
 - a) On demande des recherches sur la formation d'épithélia :
Lauréat : M. Christophe E. Pierreux (U.C.L.).
Mémoire : « Contribution personnelle à l'étude de la formation d'épithélia » et « Formation des épithélia de structures tubulaires ».
 - b) On demande des recherches dans le domaine des sciences biomédicales fondamentales :
- Médaille de l'Académie :
Lauréat : M. Arnaud Florins (FUSAGx-U.L.B.).
Mémoire : « Homéostasie du compartiment lymphocytaire périphérique au cours de la leucémogénèse induite par le virus de la leucémie bovine ».
- Prix du Concours ordinaire de la 5^e Section (2008-2009) :
On demande des nouvelles recherches dans les applications de l'électrophorèse capillaire en milieu non aqueux en analyse pharmaceutique et biomédicale :
Lauréate : M^{me} Anne-Catherine Servais (U.Lg.).
Mémoire : « Applications de l'électrophorèse capillaire en milieu non aqueux en analyse pharmaceutique et biomédicale ».
- Prix Alvarenga de Piahy 2009 :
Lauréat : M. Jean-François Collet (U.C.L.).
Mémoire : « Un nouveau système protéique protège les cystéines célibataires contre le stress oxydant ».
- Médaille de l'Académie :
Lauréate : M^{me} Nathalie Vigneron (U.C.L.).
Mémoire : « Peptides antigéniques produits par épissage peptidique dans le protéasome ».
- Prix Docteur Maurice Godin – Maria Savelkoul (2007-2009) :
Lauréat : M. Jean-Baptiste Demoulin (U.C.L.).
Mémoires : « Rôle des récepteurs du PDGF et du FGF dans les cancers ».

*
* *

Le samedi 11 septembre 2010 a eu lieu une séance solennelle de remise des prix et récompenses attribués par l'Académie au cours des précédents exercices : 2007-2009 et 2008-2009, dont voici le programme :

Présentation des rapports scientifiques des boursiers cliniciens-chercheurs FNRS, soutenus par l'Académie royale de Médecine, depuis 2008 :

Dr J. Callenaere (U.L.B.).

Dr Ph. Lemaître (U.L.B.).

- Prix du Concours ordinaire de la 1^{re} Section (2008-2009) :
Lauréat : M. Christophe E. Pierreux (U.C.L.).
- Médaille de l'Académie dans le cadre du Prix de la 1^{re} Section (2008-2009) :
Lauréat : M. Arnaud Florins (FUSAGX-U.L.B.).
- Prix du Concours de la 4^e Section (2007-2008) :
Lauréat : M. Alain Le Moine (U.L.B.).
- Médaille de l'Académie dans le cadre du Prix de la 4^e Section (2007-2008) :
Lauréat : M. François Huaux (U.C.L.).
- Prix du Concours de la 5^e Section (2008-2009) :
Lauréate : M^{me} Anne-Catherine Servais (U.Lg.).
- Prix Alvarenga de Piauhy 2008 :
Lauréate : M^{me} Céline Mascaux (U.L.B.).
- Prix Alvarenga de Piauhy 2009 :
Lauréat : M. Jean-François Collet (U.C.L.).
- Médaille de l'Académie dans le cadre du Prix Alvarenga de Piauhy 2009 :
Lauréate : M^{me} Nathalie Vigneron (U.C.L.).
- Prix quinquennal des sciences pharmaceutiques et thérapeutiques (2004-2008) :
Lauréat : M. Emmanuel Hermans (U.C.L.).
- Prix Docteur Maurice Godin – Maria Savelkoul (2007-2009) :
Lauréat : M. Jean-Baptiste Demoulin (U.C.L.).
- Prix Dr Monique Govaerts (2006-2008) pour l'A.R.M.B.
Lauréat : M. Jean-François Heilier (U.C.L.).
- Prix du Docteur A. Dubois pour la Pathologie tropicale 2009 :
Lauréat : M. Benoît Vanhollebeke (IBMM – U.L.B.).

*

* *

Lors de la première séance de l'année 2010, le Secrétaire perpétuel a remercié en son nom, au nom du Bureau et de la Compagnie, les Collègues qui ont participé un nombre variable d'années aux travaux du Bureau ou d'autres commissions permanentes, à savoir : nos Collègues M^{me} le Professeur J.-A. Stiennon-Heuson (Présidente sortante), M^{me} le Professeur Fr. Meunier, M. le Professeur J.-B. Otte, ainsi que les membres de la Commission de Comptabilité, à savoir : M. le Professeur J. Melon (ancien Président), M. le Professeur feu L. Jeanmart, et M. le Professeur P.-J. Kestens.

Il a félicité les trois nouveaux membres du Bureau, le Pr W.J. Malaisse, second vice-président, le Pr A. Ferrant, second Assesseur du S.P. et le Pr A. Albert, Suppléant du délégué des membres ordinaires.

Il a inclus dans cet hommage M^{me} le Pr D. Balériaux qui venait d'être nommée Présidente de la Chambre francophone du Conseil supérieur des Médecins généralistes et spécialistes.

*
* *

A la date du 20 mars 2010, le Président L. Hue a exposé les propositions de modalités d'application des Statuts et du Règlement d'Ordre Intérieur de la Compagnie, élaborées par la Commission des Statuts/bis au cours des années 2008-2009.

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

*
* *

Lors de la séance le 24 avril 2010, le Président L. Hue a signalé que, suite à la modification des Statuts de l'Académie, le Secrétaire perpétuel est nommé pour une période de cinq ans et, à sa demande, son mandat peut être renouvelé. Le Secrétaire perpétuel actuel arrivant au terme du mandat de cinq ans le 30 septembre 2010 souhaitait postuler en demandant de prolonger son mandat d'une année pour divers motifs explicités dans une lettre circonstanciée. Cette lettre a été lue aux membres du Bureau et c'est à l'unanimité que la demande a été acceptée.

La Compagnie a approuvé lors de la séance du 29 mai 2010 la prolongation du mandat du Secrétaire perpétuel jusqu'au 30 septembre 2011.

*
* *

Le nouveau Secrétaire perpétuel de la Compagnie qui prendra ses fonctions le 1^{er} octobre 2011, a été désigné selon les règles établies par les nouveaux Statuts au cours des séances du 23 octobre et du 27 novembre 2010. Les membres de l'Académie ont désigné avec une majorité plus que significative le Professeur A. Ferrant (U.C.L.) comme Secrétaire perpétuel de l'Académie royale de Médecine de Belgique à partir de la date indiquée ci-dessus.

*
* *

Les avis suivant ont été émis par notre Compagnie au cours de l'exercice 2010 :

1. L'avis au sujet des compétences des sages-femmes. Première partie : La trousse des médicaments des sages-femmes. Rapporteur le Professeur J.-M. Foidart. Texte approuvé par les membres présents lors de la séance du 30 janvier 2010.

2. Le rapport de la Commission « Avis au sujet des soins de patients diabétiques prodigués par les représentants des professions non médicales » présidé par le Professeur P. Lefèbvre, a été approuvé lors de la séance du 27 février 2010.
3. La Commission « Médecine, Société et Ethique » a présenté un document de travail au sujet de l'ostéopathie, sous la présidence du Pr J. Boniver, cette proposition a été approuvée lors de la séance du 27 février 2010.
4. Le rapport de la Commission « Médecine et Société » au sujet de la diminution des études de base de Médecine de sept à six ans, présenté par le Professeur J. Boniver, a été approuvé lors de la séance du 24 avril 2010.
5. Le rapport de la Commission 49/bis, présenté par le Professeur Ch. van Ypersele, a été approuvé lors de la séance du 29 mai 2010.
6. Un avis de l'Académie relatif à une interrogation émise par la « Commission de la Protection de la Vie privée », (rapporteur Pr A. Albert) a été approuvé lors de la séance du 19 juin 2010.
7. Le compte rendu des travaux de la Commission « Présidence européenne », fut présenté par M^{me} le Pr Fr. Meunier, Présidente, et a été approuvé lors de la séance du 19 juin 2010.
8. Un avis concernant une nouvelle modification de l'arrêté royal du 20 juillet 2001 au sujet d'un problème de radioprotection, demandé par l'AFCN, fut présenté par M. le Pr J. Frühling, et approuvé lors de la séance du 18 septembre 2010.

*
* *

La Commission de « Comptabilité » s'est réunie à la date du 17 avril, du 8 juillet et du 2 décembre 2010 (réunion conjointe avec le Bureau).

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

Le Président de cette Commission, le Pr J. Boniver, a présenté le rapport, par ailleurs approuvé, relatif aux comptes et au patrimoine, devant la Compagnie, dans le cadre de la séance le 24 avril 2010.

*
* *

Quant au fonctionnement des différentes Commissions, mentionnons que :

La Commission de « Sélection » s'est réunie en date du 30 mars ; du 12 juin ; du 9 septembre et du 16 octobre 2010.

*
* *

La Commission de « Communication » s'est réunie le 25 janvier ; le 29 mai et le 19 novembre 2010.

*
* *

La Commission « Présidence belge de l'Union européenne – 2010 » (composée de M^{me} la Présidente Fr. Meunier et MM. les Professeurs J. Frühling, P. Lefèbvre, J.-M. Maloteaux, M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, M. J.-L. Vanherweghem), s'est réunie à la date du 2 septembre 2010.

*
* *

La Commission 49/bis « Art de guérir » (composée de MM. les Professeurs Ch. van Ypersele de Strihou, J.-M. Boeynaems, A. Scheen, G. Rorive, S. Louryan et Th. Godfraind), s'est réunie à la date du 23 octobre 2010.

*
* *

La Commission Statut/bis (composée de M^{me} le Professeur J.-A. Stiennon-Heuson et MM. les Professeurs J. Frühling, A. Dresse, Ch. van Ypersele de Strihou, G. Franck, et L. Hue), s'est réunie à la date du 16 janvier 2010.

*
* *

Concernant les réunions intermédiaires de Bureau, elles ont eu lieu les 16 janvier ; 13 février ; 11 mars ; 17 avril ; 5 mai ; 12 juin ; 30 juin ; 9 septembre ; 16 octobre ; 20 novembre ; 2 décembre et le 11 décembre 2010 ; de plus, une réunion de Bureau a eu lieu avant chaque séance plénière de la Compagnie.

*
* *

La réunion de la Commission conjointe « Sages-femmes » a eu lieu en date du 24 avril 2010.

*
* *

La Commission « Médecine, Société et éthique » s'est réunie en date du 17 mars 2010.

*
* *

Les réunions de la Commission « Sénologie » ont eu lieu en date du 2 septembre et le 18 octobre 2010.

*
* *

Malgré les conditions de travail extrêmement défavorables dues aux travaux de transformation de nos locaux pendant neuf mois en vue de la préparation de la réunion Europe-Asie, qui a eu lieu dans le cadre de la Présidence belge européenne, l'équipe administrative a, comme chaque année, accompli avec beaucoup de zèle et de soin ses tâches et a grandement contribué au maintien du fonctionnement normal de notre Institution.

*
* *

Communications du Bureau et correspondance

Aux communications du Bureau, le Secrétaire perpétuel signale que le Prix Francqui sera remis au Pr. P. Vanderhaeghen, membre ordinaire de notre Compagnie, en date du 8 juin au Palais des Académies. Il signale en outre que le Pr P.-P. Pastoret vient d'être élu membre associé de l'Académie nationale de Médecine en France.

*
* *

Le Pr J. Boniver présente ensuite le rapport au sujet des pratiques non conventionnelles.

RAPPORT DE LA COMMISSION « MEDECINE, SOCIETE ET ETHIQUE »

1. RETROACTES

En réponse à une demande européenne datant de 1997, la Loi du 29 avril 1999 (Moniteur belge du 24 juin 1999) relative aux pratiques non conventionnelles dans les domaines de l'art médical, de l'art pharmaceutique, de la kinésithérapie, de l'art infirmier et des professions paramédicales, dite « Loi Colla », visait à établir un cadre légal aux pratiques non conventionnelles en définissant ces pratiques, en enregistrant leurs prestataires et en n'autorisant leur pratique qu'aux prestataires enregistrés. Elle dresse un cadre juridique pour l'homéopathie, l'acupuncture, l'ostéopathie et la chiropraxie. Cette loi n'est pas encore entrée en vigueur. Des arrêtés royaux reconnaissant les organisations professionnelles de praticiens ont cependant été publiés (A.R. du 10 février 2003 et du 10 novembre 2005). Récemment, le SPF Santé publique a interrogé les Doyens des Facultés de Médecine en vue de la constitution de la commission paritaire des pratiques non conventionnelles et des chambres relatives à chacune des pratiques non conventionnelles sus-citées, et ce, pour répondre à la décision du Gouvernement de progresser dans la mise en exécution de la « Loi Colla ».

Pour rappel, en 1998, lors des travaux qui ont précédé l'adoption de la Loi Colla, un groupe de contact rassemblant des représentants des Académies de Médecine et des Facultés de Médecine, en collaboration avec le F.N.R.S., avait élaboré un rapport circonstancié qui, à l'époque, avait été largement diffusé et dont les conclusions, approuvées par les Académies de Médecine, étaient :

« Au terme d'une analyse très fouillée de toutes les études qui ont cherché à établir l'efficacité des diverses pratiques non conventionnelles, le groupe de contact est arrivé aux constatations suivantes :

- 1) La revue de la littérature scientifique consacrée aux quatre pratiques non conventionnelles – homéopathie, acupuncture, chiropraxie, ostéopathie – indique qu'il y a très peu d'éléments qui permettent d'envisager l'inclusion de ces pratiques dans l'arsenal thérapeutique de la médecine dite conventionnelle.
- 2) La quasi-totalité des essais cliniques entrepris selon les protocoles offrant les meilleurs garanties de rigueur scientifique aboutit à conclure : a) soit à l'absence de résultats probants, b) soit à des effets non différents que ceux du placebo, c) soit à des résultats qui, après analyse scientifique, se sont révélés négatifs.
- 3) Les quatre pratiques, homéopathie, acupuncture, chiropraxie, ostéopathie, ne sont pas sans danger, risquant d'entraîner pour certaines d'entre elles des complications irréversibles. Même lorsque des médecins recourent à ces pratiques, garantissant

par leur formation de base et leur formation continuée une capacité de fixer des indications et des limites en fonction d'un diagnostic établi sur des bases scientifiques, ils ne peuvent toujours garantir l'innocuité de la pratique.

- 4) Avant de mettre en vigueur une législation réglementant une pratique non conventionnelle quelconque, il convient de vérifier si les avantages d'une telle pratique l'emportent réellement sur ses inconvénients. Il est suggéré de mettre sur pied dès maintenant des programmes de validation basés sur des études scientifiques incluant de larges populations, études auxquelles collaboreront des spécialistes de ces programmes et praticiens expérimentés dans l'exercice de méthodes non conventionnelles.
- 5) Comme l'évoquent les travaux du Parlement européen en cette matière, il conviendrait de faire précéder toute acceptation des pratiques non conventionnelles par l'établissement de critères scientifiques permettant d'offrir une véritable protection des consommateurs de soins, répondant ainsi à un souci élémentaire de gestion de la santé publique. »

La publication de la « Loi Colla » en 1999, malgré l'avis rappelé ci-dessus, a rendu obsolète la quatrième recommandation contenue dans cet avis, du moins pour ce qui concerne l'homéopathie, l'acupuncture, la chiropraxie et l'ostéopathie.

L'Académie de Médecine a émis depuis lors plusieurs avis concernant de façon directe ou indirecte les pratiques non conventionnelles. Les textes complets de ces avis peuvent être consultés sur le site de l'Académie (www.armb.be).

A titre d'exemple, l'Académie a approuvé le 28 février 2010 un avis concernant l'homéopathie et dont les conclusions étaient :

« – Les études expérimentales et cliniques visant à démontrer une efficacité spécifique des remèdes homéopathiques, malgré leur multiplication, continuent à donner des résultats contradictoires alternant les résultats positifs, négatifs ou neutres, ce qui est attendu de la distribution aléatoire des résultats d'études multiples de qualité hétérogène comparant un placebo à un placebo (une discussion critique détaillée de ces études peut se trouver sur le site de l'académie : <http://www.armb.be>) ;

– En conséquence, et compte tenu du fait que l'homéopathie ne revendique pas le traitement de maladies sévères au pronostic mortel, il n'est pas recommandable de consacrer une partie des budgets publics déjà insuffisants pour la recherche médicale à de nouvelles études expérimentales ou cliniques dans l'espoir vain de « prouver » la spécificité des effets thérapeutiques des remèdes homéopathiques ;

– Le paradigme de la biologie moléculaire est et reste celui qui rend le mieux compte des phénomènes de la vie et de la maladie. Pour le surplus il n'est pas nécessaire d'évoquer un « nouveau paradigme scientifique » pour expliquer les effets favorables, indiscutables, observés avec les remèdes homéopathiques : l'évolution spontanément favorable des maladies bénignes, l'écoute attentive des praticiens et l'effet placebo y suffisent largement ;

– Il n'en reste pas moins vrai que la popularité du recours aux médecines alternatives, en particulier à l'homéopathie, est un fait réel qui démontre que ces pratiques répondent à une demande sociale forte qu'il convient de respecter. Dans ce cadre,

il est effectivement important, pour la sécurité des patients que cette pratique soit réservée à des médecins d'autant qu'il apparaît que les profils de comportement des médecins généralistes pratiquant, en Belgique, l'homéopathie ne divergent pas de ceux des praticiens de la médecine générale conventionnelle en termes de demande d'examens (imagerie et biologie) ni de choix thérapeutiques pour les diagnostics classiques de la médecine conventionnelle, si ce n'est une prescription moindre d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires. Pratiquée dans ce contexte, l'homéopathie ne présente pas de risque en terme de santé publique, à la réserve près que certains homéopathes convaincus par leur « nouveau paradigme alternatif » pourraient négliger les traitements conventionnels efficaces dans des situations comme la prophylaxie des maladies infectieuses par la vaccination, le traitement du SIDA par les antiviraux et du cancer par la chimiothérapie ;

– Quoi qu'il en soit, prenant en compte les difficultés du financement public de la sécurité sociale, la prise en charge, par celle-ci, du coût des remèdes homéopathiques ne devrait pas répondre à des règles différentes de celles qui sont appliquées aux médicaments dit « de confort ». »

Dans ce texte, l'Académie avait choisi d'utiliser le terme « médecines alternatives » (et non pas celui de « pratiques non conventionnelles ») par référence à la littérature scientifique internationale qui a consacré l'appellation : « Complementary and Alternative Medicines » (CAM).

Plus récemment, trois rapports ont été établis par le Centre Fédéral des Soins de Santé (KCE) ; un premier est consacré à l'ostéopathie et à la chiropraxie (Rapport 148B publié en 2010), un deuxième concerne l'acupuncture (Rapport 153B publié en 2011) et un troisième l'homéopathie (Rapport 154B publié en 2011) ; ces rapports aboutissent à des conclusions similaires à celles du rapport établi par le groupe de contact en 1998.

2. AVIS ET RECOMMANDATIONS

Examinant à nouveau la question de la mise en exécution de la loi du 29 avril 1999 (Moniteur belge du 24 juin 1999) relative aux pratiques non conventionnelles dans les domaines de l'art médical, de l'art pharmaceutique, de la kinésithérapie, de l'art infirmier et des professions paramédicales, dite « Loi Colla », l'Académie royale de Médecine émet l'avis et les recommandations suivants :

- a) l'Académie royale de Médecine souligne une fois de plus l'absence de preuves et de bases scientifiques permettant de démontrer, voire d'espérer, l'efficacité des pratiques non conventionnelles ;
- b) si, malgré les multiples avis négatifs émis par l'Académie sur le sujet, le Gouvernement décidait de mettre en application la Loi Colla, l'Académie insiste sur certaines règles essentielles destinées à préserver la qualité des soins et la santé de la population :
 1. considérant les difficultés du financement public de la sécurité sociale, la prise en charge par celle-ci du coût des pratiques non conventionnelles ne devrait pas

répondre à des règles différentes de celles qui sont appliquées aux médicaments dits « de confort » ;

2. le diagnostic, l'indication et la prescription de tout acte à visée thérapeutique doivent relever strictement des compétences professionnelles du médecin ; les pratiques non conventionnelles affirment une visée thérapeutique et dès lors doivent dans tous les cas être basées sur un diagnostic précis et sur une prescription établis par un médecin ;
3. si l'application de la Loi Colla impose la reconnaissance des praticiens de pratiques non conventionnelles, cette reconnaissance doit suivre avec rigueur les règles définies dans l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice de l'art de guérir, de l'art infirmier, des professions paramédicales et aux commissions médicales ; l'Académie considère que les pratiques non conventionnelles doivent s'intégrer dans les professions de la santé actuellement reconnues par l'arrêté royal n° 78 et s'oppose dès lors à la définition de nouvelles professions ;
4. les praticiens des pratiques non conventionnelles doivent avoir suivi une formation diplômante de niveau supérieur reconnue en Belgique et incluant les sciences fondamentales et des notions étendues de pathologie et donc qui ne se limite pas à celle de la pratique non conventionnelle concernée ;
5. les formations de courte durée effectuées la plupart du temps à l'étranger dans des conditions dont la qualité, voire le contenu, ne peuvent être contrôlés, ne peuvent être acceptées ;
6. les praticiens des pratiques non conventionnelles ne peuvent être reconnus sur la base de la seule expérience antérieure de l'exercice de l'une de ces pratiques dont la durée et la qualité ne peuvent être contrôlées ;
7. les situations de chacune des pratiques non conventionnelles sont différentes ; la formation de base, la formation spécifique et l'enregistrement permettant l'accès aux pratiques non conventionnelles doivent être traités séparément pour chacune d'entre elles ; s'il est décidé que le kinésithérapeute peut avoir accès à l'ostéopathie ou à la chiropraxie à visée ostéo-musculaire après avoir suivi une formation spécifique, la pratique de l'acupuncture et de l'homéopathie doit être réservée au Médecin ayant reçu une formation complémentaire post graduée.

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

*

* *

Séance publique du 18 juin 2011

SÉANCE PUBLIQUE DU 18 JUIN 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. Ch. Chalant, A. Govaerts, Th. Godfraind, P. Vanderhoeft, J.E. Dumont, Ch. van Ypersele de Strihou, J.-J. Vanderhaeghen, M. Wéry, membres honoraires ;

MM. M. Lamy, G. Vassart, J. Brotchi, R. Lauwerys, G. Rousseau, U. Gaspard, Th. de Bary, M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, MM. J.-C. Schoevaerds, J.-P. Brion, L. Hue, L. Delattre, Y. Pirson, J.-M. Foidart, A. Ferrant, J.-L. Balligand, M^{me} Fr. Meunier, membres titulaires ;

MM. J. Libert, J. Crommen, R. Vanwijck, S. Louryan, J.-C. Pector, Y. Carlier, P. Lekeux, J. Klastersky, M. Crommelinck, A. Albert, P. Coulie, D. Giet, M^{me} A. Noël, MM. E. Constant, O. Feron, M^{me} I. Salmon, membres ordinaires.

*
* *

MM. E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, M. Lechat, J. van der Stricht, M. Abramow, A. Vincent, A. Dresse, membres honoraires ; G. Fillet, L. Angenot, M. Goldman, G. Rorive, J. Boniver, M^{me} F. Portaels, MM. J.-F. Beckers, R. Kramp, M^{me} D. Balériaux, membres titulaires ; J. Content, O. Devuyst, M^{me} M. Piccart, MM. B. Lengelé, Ch. Delloye, G. Casimir, M. Hamoir, R. Reding, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

*
* *

Lectures

I

CANCER DU SEIN : VERS UNE EVOLUTION MINIMALISTE DU TRAITEMENT LOCORÉGIONAL

par

J.-M. NOGARET (Institut Jules Bordet – U.L.B.) (*)

Le Registre Belge du Cancer a publié récemment les dernières statistiques disponibles, celles de 2008. Le cancer du sein reste, et de loin, le cancer le plus fréquent qui atteint les femmes avec plus de 35 % de ceux-ci. Bien qu'il concerne très peu les hommes (84 cas recensés en 2008), il reste aussi le cancer le plus fréquent, avec 16 %, de l'ensemble de tous les cancers, alors même que cette maladie touche plus les hommes (un homme sur trois) que les femmes (une femme sur quatre). En vingt ans, son incidence a aussi doublé mais semble se stabiliser, voire discrètement régresser suite probablement à une moindre utilisation des traitements hormonaux substitutifs en postménopause.

Si la tranche d'âge la plus concernée est celle entre 50 et 70 ans (50 % des cas), cette maladie n'épargne ni les femmes plus jeunes (30 % au-dessous de 50 ans dont 8 % au-dessous de 40 ans), ni les femmes plus âgées, c'est-à-dire de plus de 70 ans (20 % des cas).

Parallèlement à cette augmentation considérable de l'incidence, se sont développées des techniques de détection bien plus performantes (mammographie, échographie, résonance magnétique nucléaire, mammo-scintigraphie...) réalisées la plupart du temps par des radiologues hautement compétents devenus mono-spécialisés dans cette discipline. Quoique de manière non encore optimale, plus de femmes réalisent également un dépistage systématique.

Devant cette évolution, les cancérologues se sont adaptés et sont ainsi passés du 20^e siècle où leur but était d'atteindre un traitement maximum tolérable, parfois grevé d'une lourde morbidité, au 21^e siècle, où leur objectif est devenu d'atteindre un traitement minimal efficace.

Pour le traitement locorégional du cancer du sein, nous sommes donc passés, en un peu plus d'un siècle, de la mastectomie radicale selon Halsted au traitement conservateur « a minima », tout au moins pour les tumeurs débutantes, qui consiste en l'exérèse

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

de la tumeur avec une marge de résection macroscopiquement saine suivie par le prélèvement uniquement du premier ganglion axillaire (ganglion sentinelle) et d'une radiothérapie exclusive peropératoire. Pour ces lésions débutantes, nous pouvons donc assurer le traitement locorégional en une heure et demie d'intervention et en un ou deux jours d'hospitalisation.

Revenons sur ces extraordinaires avancées technologiques.

C'est au début des années septante ⁽¹⁾ que le Professeur Umberto Veronesi, à Milan, eut l'idée, suite à l'exigence d'une de ses patientes cantatrice à la Scala, non de lui enlever le sein, mais uniquement la partie de celui-ci contenant la tumeur ainsi que les ganglions axillaires. Cet événement permit donc de cesser de réaliser systématiquement une mastectomie en cas de cancer du sein. Avec la délivrance par la suite d'une radiothérapie, de nombreuses études ⁽²⁾ ont démontré que ce traitement conservateur garantissait les mêmes chances de guérison que la mastectomie radicale. Actuellement, plus de 80 % des patientes peuvent conserver leurs seins. La mastectomie n'est plus réservée qu'à des patientes présentant d'emblée des lésions multiples, une lésion de grande taille ne répondant pas à un traitement systémique néo-adjuvant ou une forme un peu particulière de cancer qui est la mastite carcinomateuse.

La deuxième grande évolution dans les traitements chirurgicaux du cancer du sein fut le développement dans les années 90 de la technique du ganglion sentinelle. Jusqu'alors, le traitement chirurgical consistait en l'exérèse complète des ganglions axillaires avec toujours le risque de développer par la suite une impotence fonctionnelle du membre ou un lymphoedème handicapant de celui-ci. De plus, le risque de présenter des métastases à ce niveau, pour les tumeurs débutantes, n'excédait pas les 20 % et, dès lors, de nombreux curages étaient réalisés sans que cela ne soit nécessaire. Giuliano ⁽³⁾ et Albertini ont ainsi démontré que pour les tumeurs débutantes, si les premiers ganglions de la chaîne axillaire, c'est-à-dire le ganglion sentinelle, s'avéraient indemnes de cellules cancéreuses, les autres ganglions avaient peu de chance d'être métastatiques et dès lors leur exérèse devenait inutile. Depuis, le traitement standard pour les tumeurs n'excédant pas trois centimètres reste le marquage et le prélèvement du ganglion sentinelle avec analyse extemporanée de celui-ci et curage complet en cas de détection de macro-métastases dans ce ganglion sentinelle.

La troisième grande évolution du traitement locorégional du cancer du sein est le développement récent de la radiothérapie peropératoire. Lorsqu'on conserve le sein, de nombreuses études ^(4,5) ont démontré qu'il était indispensable de réaliser après le geste chirurgical une radiothérapie complémentaire sur l'ensemble de la glande mammaire (50 Gy) avec un surdosage dans le lit tumoral (10 à 12 Gy) et éventuellement sur les aires ganglionnaires correspondantes. Cette radiothérapie permet ainsi d'éviter d'une manière hautement significative le risque de récurrence locorégionale. La durée de ce traitement s'étale sur six semaines, à raison de cinq séances hebdomadaires mais peut, dans certains cas, être réduite à trois séances hebdomadaires. Comme il a bien été démontré que plus de 85 % des récurrences surviennent dans le lit tumoral ⁽⁶⁾

(les 15 % restant étant d'ailleurs considérés comme un nouveau cancer), on considère actuellement qu'on peut réaliser une radiothérapie peropératoire exclusive en une seule séance de deux minutes (22 Gy) à l'aide d'une source d'électrons mobile installée au quartier opératoire. De plus, il est bien établi qu'une radiothérapie est d'autant plus efficace sur du tissu tumoral que celle-ci est délivrée à hautes doses en un temps réduit. Ce concept ne peut cependant être systématiquement appliqué afin d'éviter des dégâts trop importants sur les tissus sains avoisinant le site tumoral. Cette nouvelle technique peut donc manifestement réduire d'une part le risque de récurrence mais diminue également la morbidité (lésions à la peau, aux poumons, au cœur...) et semble donner de bons résultats à long terme sur le plan esthétique^(7, 8, 9). Il existe également un gain socio-professionnel énorme pour les patientes qui évitent ainsi six semaines de déplacements journaliers. D'autres techniques de radiothérapie peropératoires ou postopératoires immédiates existent mais semblent moins performantes que la technique par électrons.

En un peu plus d'un siècle, nous sommes donc passés d'un traitement locorégional très mutilant, la mastectomie radicale selon Halsted, avec des chances de guérison limitées et une morbidité considérable, à un traitement efficace, conservateur du sein, esthétique et sans séquelle fonctionnelle, traitement de plus réalisé en une seule journée. Il faut cependant se rappeler que cette extraordinaire évolution thérapeutique résulte en grande partie de la détection des tumeurs à un stade plus précoce.

L'évolution thérapeutique et de bien plus grandes chances de guérison à l'aide de traitements moins lourds compensent ainsi partiellement l'explosion de l'incidence des cancers dont celui du sein.

RÉSUMÉ

Le cancer du sein reste, et de loin, le cancer le plus fréquent chez la femme et d'ailleurs le cancer le plus fréquent en Belgique, femmes et hommes confondus. Plus de 9.000 cas sont actuellement détectés annuellement.

Le développement du dépistage permet heureusement de détecter des lésions à des stades plus précoces de telle sorte que le traitement locorégional a considérablement évolué. La mastectomie radicale, qui consistait en l'ablation de la glande mammaire, des ganglions et parfois des muscles pectoraux, a été progressivement remplacée, dès les années 70, par un traitement conservateur. Celui-ci consiste en l'exérèse large de la tumeur avec une marge de résection de sécurité, suivie par un curage axillaire complet et une radiothérapie externe par la suite qui s'étalait sur environ six semaines avec une application journalière cinq jours par semaine. Dans les années 90, toujours dans certaines indications précises, le curage axillaire complet a été remplacé par le prélèvement uniquement du premier ganglion de la chaîne appelé « ganglion sentinelle ». Cette technique évite ainsi toute morbidité liée au curage complet.

Enfin, tout à fait récemment, la radiothérapie externe classique a été remplacée par une radiothérapie partielle exclusive délivrée en quelques minutes durant l'opération.

On en arrive ainsi à pouvoir offrir aux patientes présentant une lésion débutante un traitement locorégional réalisé en une à deux heures avec une hospitalisation de deux nuits. Cette nouvelle technique offre de plus manifestement un meilleur contrôle locorégional de la maladie et très probablement une augmentation des chances de guérison.

SUMMARY

Breast cancer remains by far the most frequent cancer in women, for that matter it is the most frequent cancer in Belgium affecting both men and women. At the moment, more than 9000 cases are detected annually.

The development of screening allows us, fortunately, to detect lesions and stages earlier, in that way locoregional treatment has considerably evolved. Since the seventies, radical mastectomy, which consists of the removal of the mammary gland, the axillary glands (lymph nodes) and sometimes the pectoral muscle, has been progressively replaced by conservatory treatment. This consists of a wide excision of the tumour with a safety resection margin, followed by a complete removal of the axillary glands (lymph nodes) then followed by a course of external radiotherapy testing treated six weeks daily on a five days week basis.

During the nineties, in cases with certain precise indications, the complete axillary gland removal has been replaced by the removal of the first gland chain (lymph node chain) called "sentinel nodes". This technique avoids all morbidity associated to the complete lymph node removal.

Finally, very recently, the classic external radiotherapy has been replaced by partial radiotherapy delivered exclusively in a few minutes during the surgical operation. Therefore, we can offer patients with early stage lesions a locoregional treatment carried out in one to two hours with an in-stay hospitalisation of two nights. This new technique manifestly offers a better locoregional control of the illness and very likely enhances (improves) their chances of recovery.

BIBLIOGRAPHIE

1. VERONESI U., CASCINELLI N., MARIANI L., *et al.*, *Twenty year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*, N. Engl. J. Med. 16 : 1227-32, 2002.
2. FISHER B., ANDERSON S., BRYANT J., *et al.*, *Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive cancer*, N. Engl. J. Med. 8 : 1233-41, 2002.
3. GIULIANO A.E., *Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer*, Ann. Surg. Oncol. 8 : 52-5, 2001.
4. VANLINBERGEN E., VAN DEN BOGAERT W., VAN DE SCHUEREN E., *et al.*, *Tumour excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control*, Radiother. Oncol. 8 : 1-9, 1987.
5. WHELAN T.J., PIGNOL J.P., LEVINE M.N., *et al.*, *Long-term results of hypofractionned radiation therapy for breast cancer*, N. Engl. J. Med. 362 (6) : 513-20, 2010.
6. FOURQUET A., CAMPRANA F., ZAFRANI B., *et al.*, *Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer : a 25 year of follow-up*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17 (4) : 719-25, 1989.
7. JAYANT S.V., DAVID J., FEFFREY S.T., *et al.*, *Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial) : an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial*, The Lancet 376 : 91-102, 2010.
8. SELDMAYER F., FASTNER G., MERZ F., *et al.*, *IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer : results of an ISIORT pooled analysis*, Strahlenther Onkol. 183 (2) : 32-4, 2007.
9. VERONESI U., ORECCHIA R., LUINI A., *et al.*, *Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery : a study on 1,822 cases treated with electrons*, Breast Cancer Res. Treat. 124 : 141-51, 2010.

(Institut Jules Bordet – Département de Chirurgie – U.L.B.).

*
* *

Discussion

M. J.-M. Foidart. – L'étude Women's Health initiative (JAMA 2002) a mis en évidence une augmentation du risque de cancer mammaire chez les femmes ménopausées recevant des œstrogènes et des progestatifs. Par contre, l'exposition pendant plus de onze ans à des œstrogènes seuls réduit le risque de cancer du sein. Les progestatifs induisent RANKL, un peptide régulateur des ostéoclastes mais qui, au niveau mammaire, provoque une expansion clonale des cellules souches et progénitrices dépourvues de récepteurs stéroïdiens (voir cinq articles Nature, Nature Medicine et Sciences 2011). La diminution transitoire de la prévalence du cancer du sein aux U.S.A. a été attribuée, à tort, à l'arrêt de la prescription d'hormones. En fait, la remontée de la prévalence en 2007 et 2008 traduit fidèlement le taux de dépistage. (On ne trouve des cancers précoces que si on les cherche !).

Sur le plan de la biologie moléculaire, pensez-vous qu'il faille réellement associer des laboratoires de biologie moléculaire aux cliniques du sein ? Les deux gènes arrays (VAN't VEER 2002 – et le 20 gènes array) actuellement exploités nécessitent en fait une validation clinique. La définition d'une « signature d'expression » correspond à une recherche moléculaire analogue aux essais cliniques de phases 1-2 (PROOF OF CONCEPT), leur valeur clinique nécessite des validations de phases 3-4 sur plusieurs milliers des patientes. Le problème est donc moins une préoccupation de biologie moléculaire que de validation clinique rétrospective et prospective.

M. J.-M. Nogaret. – La diminution de la prévalence du cancer du sein, mise en évidence aux Etats-Unis il y a quelques années, même s'il y a eu une légère remontée, semble se confirmer aussi bien aux Etats-Unis qu'actuellement dans plusieurs pays européens comme la France et l'Allemagne. L'impact négatif des traitements hormonaux substitutifs en postménopause, même lorsqu'il s'agit d'un œstrogène seul, a été confirmé par de multiples études dont la « One Million Study ». L'association des cliniques du sein, ainsi d'ailleurs que pour tous les autres types de cancers, à des laboratoires de biologie moléculaire, semble devenir indispensable. Il est vrai que nous ne disposons pas encore de preuves suffisantes pour utiliser systématiquement les résultats des cartographies génétiques des tumeurs pour prendre les décisions en ce qui concerne les traitements adjuvants. Les études préliminaires semblent cependant fort prometteuses et il faudra effectivement valider ces nouvelles approches par de larges études prospectives et éventuellement rétrospectives, en reprenant les blocs de tumeurs disponibles.

M. R. Vanwijck. – Lors de votre description de la technique du ganglion sentinelle, vous précisez que le technétium est injecté autour de la tumeur. Quelle certitude avez-vous que le ganglion sentinelle détecté est le ganglion qui draine la tumeur ? Je pense notamment à une petite néoplasie dans un sein volumineux. Ne serait-il pas préférable d'injecter directement dans la tumeur ?

M. J.-M. Nogaret. – Plusieurs techniques pour le marquage du ganglion sentinelle par injection d'un isotope ont été étudiées. L'injection directe intratumorale ne permet pas

une bonne diffusion du marqueur. La technique la plus fiable reste donc l'injection en péri-tumoral après, bien entendu, repérage exact de la lésion si celle-ci est infraclinique.

M. J.- C. Pector. – La technique du ganglion sentinelle repose sur le postulat que si le ganglion sentinelle est sain. A-t-on une idée de la fréquence de taux négatifs ?

M. J.-M. Nogaret. – Tous les ganglions sentinelles utilisés dans le traitement des cancers du sein invasif, la fréquence de taux de faux négatifs a bien entendu été étudiée dans la réalisation systématique du curage axillaire après marquage et prélèvement du ganglion sentinelle dans les premières études prospectives. Il a ainsi pu être démontré que pour les petites tumeurs de moins de 2 cm, ce taux de faux négatifs ne dépasse pas les quelques pour cent. Par contre, au-delà de 2 cm en taille pathologique, ce taux dépasse les 20 %. Il faut également rappeler qu'en cas de curage classique des premiers et deuxièmes niveaux, il y a toujours un risque également de faux négatifs par le fait qu'on peut laisser en place des ganglions métastatiques. Dans la plupart des centres spécialisés, l'indication du prélèvement du ganglion sentinelle reste réservée aux tumeurs n'excédant pas 3 cm cliniques, c'est-à-dire environ 2 cm de taille pathologique.

*

* *

GYNÉCOLOGIE ONCOLOGIQUE PELVIENNE : QUELS PROGRÈS VÉRITABLES POUR NOS PATIENTES ?

par

F. KRIDELKA (U.Lg.) (*)

(RÉSUMÉ) ()**

L'oncologue gynécologue pelvien est en charge de la prévention et du traitement des néoplasies des organes génitaux féminins. Les progrès sont évalués, d'une part, sur la capacité d'un programme de dépistage à réduire l'incidence et la mortalité des pathologies concernées, et, d'autre part, sur les performances thérapeutiques en terme de guérison.

La forte symbolique liée aux organes en cause (fertilité, sexualité, hormonologie féminine), la proximité immédiate d'organes dont la fonction peut être temporairement ou définitivement altérée (digestif, urinaire, lymphatique) et le difficile équilibre budgétaire de nos soins de santé nous imposent de considérer les avancées thérapeutiques de manière plus nuancée en fonction d'un équilibre dont chaque variable est essentielle : taux de guérison / morbidité thérapeutique / coût.

Le présent exposé traite de manière non exhaustive de tendances et d'avancées scientifiques significatives qui ont récemment pris place (vaccination HPV, laparoscopie, target thérapie, approche multidisciplinaire renforcée ...).

*

* *

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

(**) Texte non communiqué.

Discussion

M. P.-P. Pastoret. – Qu'en est-il actuellement d'une vaccination éventuelle de l'homme contre l'infection par le virus HPV ?

M. P. Kridelka. – L'homme, tout comme la femme, développe de manière efficace des anticorps contre les sérotypes HPV 16 et dix-huit contenus dans les vaccins visant à prévenir le cancer du col utérin. Cependant, en termes de politique globale de prévention de cette pathologie, seule la vaccination des femmes avec une couverture optimale de la population est justifiée sur un plan coût-efficacité. La vaccination des hommes ne serait à envisager que si la vaccination HPV ne visait pas seulement à réduire l'incidence du cancer cervical mais bien à éradiquer définitivement le virus.

M. J.M. Foidart. – Une des missions de l'Académie est de conseiller les autorités en matière d'organisation des soins de santé. Votre exposé illustre clairement la spécificité de la discipline gynécologique-oncologique pelvienne, discipline complexe, imposant une interaction avec d'autres disciplines. L'organisation de la gynécologie-obstétrique (enseignement, clinique, recherche) impose une réflexion sur la spécificité des pratiques endocrinologie-médecine fœtale et maternelle, procréation médicale, sénologie, gynécologie fonctionnelle et organique, ménopause, oncologie pelvienne et mammaire... Nul ne peut maîtriser l'ensemble des aspects de la discipline gynécologique. Dès lors, je souhaiterais connaître votre opinion sur l'organisation des soins de santé en gynécologie ainsi que l'organisation de l'enseignement de ces disciplines. Quels sont les besoins, en Belgique francophone, de centres d'excellence oncologiques ? Combien seraient nécessaires ? Combien de gynécologues oncologues sont-ils nécessaires ?

M. P. Kridelka. – Merci Monsieur Foidart pour votre question. Comme vous, je considère que la discipline gynécologique obstétricale globale présente aujourd'hui des spécificités pratiques dans des matières précises telles que la CPMA, la sénologie, la médecine fœtale et maternelle et également l'oncologie gynécologique. Une formation et une pratique optimales de cette dernière discipline nécessitent une formation avancée au delà de la formation gynécologie-obstétrique d'au moins deux ans afin d'en maîtriser les aspects chirurgicaux mais également oncologiques médicaux, radiothérapeutiques, anatomopathologiques et la matière difficile des soins palliatifs. On considère en général qu'un oncologue gynécologue par 500.000 habitants, soit un peu plus de vingt oncologues gynécologues pour la Belgique, serait rationnel. Cependant, de manière pratique, on pourrait considérer que quarante oncologues gynécologues pour la Belgique seraient réalistes. Ceci amènerait chacun de ces praticiens à gérer de l'ordre de cent nouveaux cas par an et ainsi à garder la maîtrise du diagnostic, de la gestion globale du cas et, entre autres, de l'approche chirurgicale. L'établissement de ces surspécialités est souvent vu difficilement par les collègues en charge de la défense professionnelle. Cependant on sait que pour un gynécologue ayant de l'ordre de 5000 contacts patientes par an, l'incidence de cas de cancers dans sa pratique est de deux à trois cas par an. Il me semble parfaitement légitime de demander à ce que ces cas soient référés et centralisés dans des centres d'excellence pour autant que ces

centres montrent une qualité de prise en charge d'exception et maintiennent un respect absolu de communication et de collaboration avec les gynécologues référents.

M. J.-M. Nogaret. – Quelle était la place actuellement du robot da Vinci dans le traitement chirurgical des cancers gynécologiques ?

M. P. Kridelka. – Le robot chirurgical représente indéniablement une avancée technique remarquable. La Belgique, avec plus de trente robots installés, est le pays au monde possédant la plus grande concentration de robots. Outre l'aspect technique, cette approche permet un confort chirurgical remarquable pour le praticien. Son utilisation fait porter un coût très élevé soit au patient soit à l'institution de soins. Avant d'en promouvoir définitivement l'utilisation en oncologie gynécologique, il est indispensable d'évaluer de manière prospective d'une part le gain potentiel en termes de morbidité périopératoire pour le patient par rapport à la laparoscopie (le robot n'étant autre qu'une chirurgie endoscopique assistée par ordinateur) mais aussi et surtout de confirmer sa sécurité oncologique.

M. U. Gaspard. – Notre obsession est d'essayer de dépister le plus tôt possible le cancer ovarien, souvent longtemps asymptomatique. Dans les propositions d'escalade du dépistage par mesure du CA Cancer Antigen 125, puis en cas de positivité, d'échographie etc, ne pourrait-on associer plusieurs autres marqueurs du cancer de l'ovaire dans la démarche précoce du dépistage ?

M. F. Kridelka. – Le dépistage du cancer ovarien reste un sujet particulièrement difficile. Pour cette maladie responsable du plus haut taux de mortalité parmi les cancers gynécologiques pelviens, un dépistage efficace n'est à ce jour pas encore précisé. L'utilisation d'un dosage annuel du CA 125 et d'une échographie en cas de profil de marqueurs pathologiques semble prometteuse. Le fait de multiplier les marqueurs augmente indéniablement la sensibilité du système mais en réduit la spécificité, ce qui amène alors un nombre croissant de patientes à subir des investigations invasives, à tort. Il semble donc raisonnable aujourd'hui d'investiguer plus avant le système CA 125 sérié – échographie.

M. M. Lamy. – Merci Frédéric pour ce très bel exposé ! Je suis interpellé par le problème des lymphoedèmes membres inférieurs consécutifs aux cancers utérins. Quelle est la cinétique de survivance de ces lésions et les perspectives thérapeutiques sont-elles toujours aussi pessimistes ?

M. F. Kridelka. – Il est nécessaire de distinguer les lymphoedèmes postopératoires transitoires de résolution souvent spontanée ou aidés par le drainage lymphatique des lymphoedèmes chroniques survenant la plupart du temps après chirurgie de stadification ganglionnaire suivie d'une radiothérapie adjuvante. Dans ces cas, en effet le réseau lymphatique est altéré à un point tel que le lymphoedème devient souvent définitif et invalidant dans un certain nombre de cas pour les patientes. Leur traitement reste aujourd'hui toujours extrêmement décevant.

*

* *

Présentation d'ouvrage

La parole est ensuite donnée à M. le Pr E. Constant pour la présentation de l'ouvrage de feu le Pr L. Cassiers, intitulé : *Ni ange, ni bête. Essai sur l'éthique de l'homme ordinaire*. Qui est donc cet homme ordinaire dont il est question dans cet ouvrage de feu le Professeur Cassiers et dont le sens de l'existence va imprégner l'ensemble de cet ouvrage ?

Dans son introduction, le Professeur Cassiers pose la question de pourquoi écrire un ouvrage à son âge, et surtout pour qui. « Sans doute l'âge apporte-t-il le désir de se survivre en transmettant une expérience qui a demandé tant d'années à l'élaborer » répond-il. Pourquoi l'éthique alors ? Essentiellement, parce qu'il a activement participé aux travaux du Comité consultatif de bioéthique de Belgique, comme vous le savez. Au niveau éthique, le Professeur Cassiers est particulièrement intéressé par la question de savoir ce qui, au-delà de nos différences, pourrait constituer un noyau d'accord commun sur nos valeurs de base. Son effort a été de rejoindre les intuitions et convictions spontanées de l'homme ordinaire, qui n'a pas poursuivi des études savantes, mais à qui s'imposent cependant les décisions éthiques collectives. Ce qu'il nous propose ici, c'est un système de pensée éthique qui se fonderait sur les structures du psychisme humain, système qu'il appelle, « l'éthique de l'homme ordinaire ».

Son ouvrage se constitue de six chapitres. Permettez-moi de vous en dresser le tableau en résumé.

Le premier chapitre intitulé « L'esprit humain », explore la question de savoir d'où nous vient cet attachement si fort à nos convictions de base. L'homme ordinaire est nécessairement amené à « se demander d'où il vient, où il était avant d'être, et vers où il va, ce qu'il deviendra lorsqu'il ne sera plus. Les hommes se construisent ainsi des systèmes philosophiques ou religieux cohérents selon leurs logiques propres, qui leur permettent de définir leur identité et leur éthique. » Tout humain demande également à être respecté par les autres humains. « Cependant, lorsqu'on demande à l'homme ordinaire ce qu'il faut concrètement respecter pour reconnaître sa dignité, quel en est l'enjeu réel, on observe qu'il peine à le définir. L'homme ordinaire dit finalement qu'on n'est pas des chiens, et qu'il veut être respecté pour lui-même ».

Dans le second chapitre, intitulé « Baser l'éthique sur la religion », le Professeur Cassiers analyse la place des religions, qui satisfont le désir de se survivre au-delà de la mort, qui habite tout homme. « Les religions, explique-t-il, confirment à l'homme ordinaire le bien-fondé du sens moral qui l'habite, et des valeurs éthiques qu'il ressent comme évidentes : la solidarité, l'honnêteté dans ses relations et la nécessaire lutte contre la violence. Cependant, en plaçant l'origine de la Loi dans la personne d'un Dieu Juge et tout-puissant, les religions rendent ambigu le sentiment subjectif de liberté qui habite l'homme ordinaire... Dans ce domaine, la pensée religieuse le laisse mal à l'aise... L'homme éthique occidental est, pourrait-on dire, à moitié religieux ».

Le troisième chapitre s'intitule « Baser l'éthique sur la raison : Kant et l'autonomie ». Dans le domaine de la morale, Kant pense pouvoir discerner quelques règles universelles qui fondent notre sentiment du devoir moral. « Pour Kant, l'être humain n'est plus simplement soumis au jeu des pulsions mécaniquement issues de ses instincts. Il est capable, dans certaines limites tout au moins, de choisir rationnellement les valeurs selon lesquelles il dirigera ses conduites... L'être humain est ainsi autonome, c'est-à-dire qu'il doit déterminer lui-même les lois qui régleront ses conduites ». Le Professeur Cassiers va ensuite montrer les limites de l'éthique basée sur la raison dans deux domaines qui lui sont chers : l'euthanasie et les procréations médicalement assistées. Il en arrive alors naturellement à la conclusion que ces critères de la raison et de l'autonomie ne doivent pas être abandonnés. L'analyse qu'il propose conduit plutôt à compléter cette approche. Voici ce qu'il en dit. « Nombreuses sont les situations où l'on observe que la solidarité, la compassion et le dévouement envers l'autre, même privé d'autonomie, sont ressentis comme la véritable manière de lui accorder de la dignité... A côté de la raison autonome, il faut donc préciser la place de l'affectif, émotions et sentiments, dans la construction d'un système éthique. Cependant, s'il s'agit de prendre nos désirs en compte, comment ne pas tomber dans les caprices d'un simple hédonisme ? »

C'est à ces questions que s'attelle le chapitre quatre, intitulé « Baser l'éthique sur l'intérêt vécu subjectif ». « La grande force qu'il y a à partir de l'épistémologie par le vécu », nous explique le Professeur Cassiers, « c'est qu'elle parle au bon sens de l'homme ordinaire... Cependant les difficultés ne manquent pas... La première et la plus fondamentale vient de la difficulté qu'il y a à communiquer avec précision l'expérience vécue qui a quelque chose de radicalement singulier... Alors certains chemins explorés pour contourner la difficulté de la communication du vécu font appel à la nature humaine, voire aux instincts. Quels que soient les succès relatifs de ces entreprises..., ces méthodes échouent à cerner l'essentiel du vécu, qui est le sentiment conscient d'exister face au monde... L'homme ordinaire reste perplexe devant les discours scientistes, qui le ramènent à l'animal... Il n'a guère pour le dire que sa protestation : Quand même, on n'est pas chiens ! Ni des numéros ! » Ainsi, selon le Professeur Cassiers, « l'éthique de la référence au vécu protège mal l'homme ordinaire contre un scientisme qui assimile son psychisme au fonctionnement de son cerveau, et ses désirs à de simples instincts ».

Dans les deux derniers chapitres, intitulés « Baser l'éthique sur le vécu de l'homme ordinaire » et « applications concrètes » où la question de l'euthanasie et de l'éthique des interventions médicales dans la procréation sont abordées, « Le moment est venu de m'expliquer », dira le Professeur Cassiers. « Si l'homme ordinaire utilise bien sa raison rationnelle, c'est souvent dans un second temps, pour justifier *a posteriori* ses intuitions raisonnables... C'est l'étendue des libertés que permettent les créations imaginaires par rapport aux contraintes de la physiologie qui suscite la question éthique. En ce sens, quelles que soient nos contraintes de type simiesque, le singe en nous, comme le dit De Waal, la question éthique nous vient de ce que, plus ou moins largement, nous nous

en distancions pour nous essayer à faire mieux que l'instinct dans l'espoir d'y trouver plus de bien-être... La dignité humaine est bien une création symbolique collective en perpétuelle évolution au fil de l'histoire. Concrètement, quel critère choisir ? La sagesse des nations propose depuis des millénaires une norme idéale subjective : ne pas faire à autrui ce que je ne voudrais pas qu'il me fasse.

L'éthique de l'homme ordinaire proposée par le Professeur Cassiers, affirme ainsi « la dignité de principe de tous les humains en termes d'un devoir de solidarité et de non-exclusion envers tous, y compris les paumés de la vie, quels qu'ils soient. Elle lui donne ainsi une orientation claire, un horizon. Face à l'ambivalence de l'humain, l'éthique qu'il propose reconnaît également l'impossibilité d'y parvenir dans toutes les situations rencontrées. Elle se voit dès lors comme un débat et comme un mouvement, une recherche à la fois personnelle et collective, un tâtonnement parfois, avec des avancées et des reculs, en un mot, un travail auquel sont confrontés les humains en charge de créer leur humanité. L'éthique de l'homme ordinaire est d'abord une éthique du dialogue qui fait confiance à l'homme, à l'humain de l'homme. Quand aux paumés de la vie, cette éthique sait qu'il vaudrait mieux les aider et les accompagner tous, mais elle sait aussi que notre dévouement a des limites et qu'on ne peut rêver de tous les sauver. Elle sait aussi que, plus la culture collective va dans le sens du soutien des paumés, plus aussi les dévouements individuels seront facilités. Elle sait enfin que la qualité humaine d'une civilisation se mesure, entre autres, à sa capacité de prendre en charge ses membres les plus faibles. Dans la pratique, la fixation des limites de la solidarité en un temps et une société donnés, restera l'objet de négociations collectives jamais terminées ».

En bref, un livre rempli d'humanisme, cher à notre regretté Professeur Cassiers.

*
* *

Communications du Bureau et correspondance

Aux communications du Bureau, le Secrétaire perpétuel signale que la remise des Prix académiques attribués pour la période 2010 se tiendra lors de la séance publique ordinaire et solennelle le 3 septembre 2011.

Il annonce le Prix « Gagna A. & Ch. Van Heck » pour un travail de recherche qui a contribué au traitement d'une maladie actuellement incurable ou qui a suscité des espoirs pour guérir la maladie. Les candidatures doivent parvenir au F.N.R.S. pour le 3 octobre 2011.

*
* *

Prix académiques 2008-2010
(échéance le 11 janvier 2011)

Résumé des travaux couronnés par l'Académie

ÉMERGENCE DE LA FIÈVRE CATARRHALE OVINE DUE AU VIRUS DE SÉROTYPE 8 EN BELGIQUE

par

Cl. SAEGERMAN

Lauréat du Prix du concours ordinaire de la sixième Section (2009-2010)

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire Perpétuel,
Chers Collègues,

Je tiens à remercier particulièrement les membres du jury qui m'ont octroyé cette distinction.

L'histoire de la recherche sur la fièvre catarrhale ovine (FCO) ou « Bluetongue » est intéressante à plus d'un titre :

- 1) au plan géographique, puisqu'elle débute en Afrique du Sud au début du XX^e siècle, s'est poursuivie aux Etats-Unis, puis en Australie et connaît une recrudescence de nos jours en Europe,
- 2) au plan des thématiques qui ont traduit au fil du temps et traduisent encore les préoccupations majeures des services en charge de son contrôle et
- 3) au plan des techniques enfin, puisque retracer l'histoire de la FCO revient à retracer l'histoire des techniques qui ont permis des avancées significatives (1).

L'émergence de la FCO due au virus de sérotype 8 fut un événement inattendu en Belgique. Cet exemple illustre parfaitement le problème d'épidémiologie lié à une maladie émergente pour laquelle un réseau d'épidémiosurveillance passive (clinique ou également appelée événementielle) n'était pas préparé.

Comme pour toutes les maladies à transmission vectorielle, l'épidémiologie de la FCO est particulièrement complexe puisqu'elle fait intervenir de nombreux facteurs qui interagissent entre eux : l'hôte sensible bien entendu, souvent révélateur d'une infection qui évolue à bas bruit chez un hôte réservoir, le virus, le ou les vecteurs (parfois unique, mais souvent multiples) et le milieu. Les recherches sur la FCO sous-entendent la collaboration de spécialistes de nombreuses disciplines comme, par exemple, la virologie, l'entomologie, l'épidémiologie, l'analyse des risques, l'immunologie, l'écologie et la météorologie.

L'agent responsable de la fièvre catarrhale ovine est un virus appartenant à la famille des Reoviridae, genre Orbivirus qui comprend 26 sérotypes (2). Son génome est composé de dix fragments d'ARN bicaténaire, chaque fragment codant spécifiquement pour une protéine. Cette structure particulière est propice aux échanges de segments entre sérotypes différents en cas de co-infection d'un vecteur (culicoïdes) ou d'un hôte (ruminants).

En raison de son fort impact socio-économique et de son importance majeure au niveau du commerce international d'animaux et de produits animaux, la fièvre catarrhale ovine (FCO) est une maladie notifiable à l'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE) (3).

Avant 1998, la FCO était considérée comme une maladie exotique en Europe. Entre 1998 et 2005, au moins six souches virales (bluetongue virus, BTV) appartenant à cinq sérotypes (BTV 1, 2, 4, 9 et 16) ont été continuellement présentes dans le bassin méditerranéen. Depuis le mois d'août 2006, l'émergence inattendue du sérotype 8 (BTV-8) en Europe du nord et en Europe centrale a été à l'origine d'une épizootie de FCO sans précédent et qui a affecté davantage les bovins qu'auparavant (4). Cette émergence s'est donc accompagnée d'un profil pathologique original chez les bovins (population naïve) et soulève la question d'un nouveau rôle que pourrait jouer cette espèce dans l'épidémiologie de la FCO (4).

La contribution de l'UREAR a consisté en la description, la compréhension et l'analyse du profil particulier qui a été observé lors de cette émergence. Cette compréhension passe par des études sur le terrain couplées à une série d'infections expérimentales en station sécurisée.

Ainsi, la virulence du BTV-8 était exacerbée chez les bovins et s'est exprimée par l'apparition de signes cliniques sévères et des troubles reproducteurs (5). Lors de cette épizootie, des vecteurs très inféodés à nos régions (notamment le complexe *Culicoides obsoletus*, ainsi que *Culicoides dewulfi* et *Culicoides chiopterus*) ont été impliqués mais pas *Culicoides imicola* (Photo 1) (4). La recrudescence et l'extension de l'infection à BTV-8 en Europe durant l'année 2007 et l'année 2008 suggèrent que les critères pour l'établissement à l'état enzootique de la FCO semblent rencontrés dans cette région. En outre, l'extension radiale inexorable du BTV-8 à travers l'Europe, couplée à la progression du BTV-1 dans le sud-ouest de la France à partir de foyers espagnols, augmente le risque de rencontre entre ces deux sérotypes mais également entre ces sérotypes et d'autres, en particulier ceux qui sévissent dans le bassin méditerranéen. Il n'est pas exclu non plus que ces sérotypes quittent le strict espace méditerranéen pour remonter vers des latitudes plus septentrionales. Cette progression augmente aussi le risque que le BTV-8 arrive dans une zone géographique où le vecteur *Culicoides imicola* est présent et actif plus longtemps dans l'année (5). Ces conditions augmentent le risque de réassortiment de différents segments génomiques individuels. Une possible émergence d'un réassortant pourrait s'accompagner d'une modification de la virulence de la nouvelle souche virale incriminée. Face à une situation où la FCO deviendrait enzootique, deux mesures ont été privilégiées : la vaccination stratégique (basée sur les acquis scientifiques) à l'aide d'un vaccin inactivé et la réduction du nombre de contacts entre les vecteurs et les animaux sensibles et/ou réceptifs (3). L'épidémiologie de la FCO est intimement liée à la compréhension détaillée de l'écologie, l'entomologie, de la virologie, de la pathogénie et de l'immunologie. Une veille scientifique est indispensable. En plus de la transmission vectorielle prédominante, des modes de transmission additionnels ont été récemment documentés chez les bovins pour le BTV-8 tels qu'une transmission transplacentaire en l'absence d'activité vectorielle (6) et, dans

une moindre importance, une transmission horizontale (orale) (7). Ces modes sont aussi à prendre en compte dans la stratégie de lutte à plus long terme car ils favorisent l'endémicité de la maladie en Europe. En outre, un avis a été récemment rendu par l'European Food Safety Authority (8). Celui-ci fait usage de médecine factuelle (9) pour évaluer le risque que comportent plusieurs voies additionnelles d'infection (passage transplacentaire, usage de la semence et des embryons et transmission par la voie orale, notamment via le colostrum).

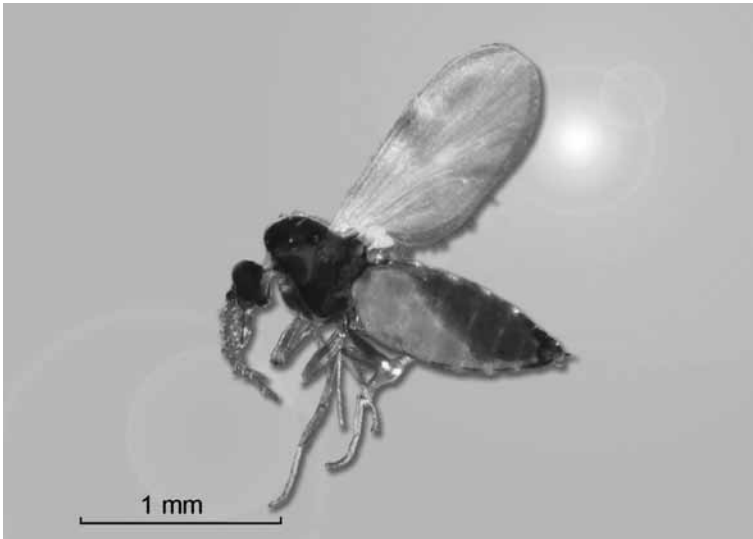


Photo 1

Femelle gravide de *Culicoides dewulfi* capturée en 2006 près d'un foyer de fièvre catarrhale ovine en Belgique (Photographie : Reginald De Deken et Maxime Madder, Institut de Médecine Tropicale d'Anvers) (4).

Concernant spécifiquement les recherches initiées par l'UREAR, dans un premier temps, celles-ci ont visé des synthèses bibliographiques au sujet d'une maladie méconnue dans nos contrées et la description clinique de la fièvre catarrhale ovine chez les ruminants (3, 4). Actuellement des travaux sont en cours de finalisation avec des scientifiques de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail (ANSES, France) en vue de modéliser la présentation clinique de la FCO chez l'espèce bovine par le biais d'arbres de régression et de classification ainsi que la durée de détection de l'ARNémie après infection naturelle en recourant à une courbe de survie.

Dans un deuxième temps, sur base d'enquêtes épidémiologiques portant sur 4745 élevages bovins, 499 élevages ovins et la participation de 758 médecins vétérinaires, une première étude quantitative des pertes économiques directes et indirectes subies par les éleveurs dans le cadre de la FCO a été menée en Région wallonne (modèles déterministe et probabiliste). Celle-ci a permis d'estimer des pertes de 205 € par bovin allaitant, 233 € par bovin laitier et 53 € par ovin allaitant. Ces pertes sont importantes.

Actuellement des travaux se poursuivent en vue de soumettre une série de publications dans des revues internationales.

Dans un troisième temps, l'UREAR a développé des recherches sur les aspects épidémiologiques de la FCO. L'étude de l'épidémiologie de l'émergence de la FCO en Europe a permis de lister les changements importants survenus (à titre d'exemples, vecteurs inféodés à nos contrées et mode de transmission transplacentaire) et les risques que ceux-ci peuvent engendrer. Les efforts de recherche se sont concentrés sur la validité (pertinence) du recours à des animaux sentinelles en vue d'une détection précoce de la FCO et sur la détermination du moment et de l'endroit les plus probables d'émergence de la FCO en Belgique (10).

Dans un quatrième temps, l'UREAR a prêté son expertise en collaborant avec l'unité d'entomologie fonctionnelle et évolutive de la Faculté de Gembloux Agro Bio Tech de l'Université de Liège, en vue de mieux comprendre la biologie des vecteurs inféodés à nos régions. Un point critique vient d'être franchi et consiste en la découverte de sites d'émergence de culicoïdes au sein même des étables en hiver (11). Ce mécanisme pourrait intervenir dans l'entretien de l'infection (phénomène dit d'overwintering). Des études sont nécessaires en vue de permettre une meilleure compréhension de la biologie des vecteurs. Celles-ci résident notamment dans la mise en élevage des culicoïdes inféodés à nos régions, ce qui permettrait d'entrevoir des infections expérimentales de culicoïdes en vue de mieux investiguer les mécanismes potentiels d'overwintering.

Dans un cinquième temps, des études expérimentales sur le terrain ont été conduites en vue de mieux décrire le profil clinique de la FCO chez les espèces sensibles. Ces recherches ont permis, à titre d'exemple, de décrire pour la première fois un cas de FCO chez un Yak (*Bos grunniens grunniens*) en captivité (12). En outre, grâce à une collaboration avec le service de Physiologie animale du Département de médecine vétérinaire des FUNDP, un suivi longitudinal d'un troupeau d'ovins ayant subi un épisode de FCO a été réalisé. Ce suivi a permis d'investiguer en détail l'impact de la FCO sur la qualité de la semence (13) mais également l'impact de l'occurrence naturelle du passage transplacentaire du BTV-8 (14)

Enfin, dans un sixième temps, un modèle expérimental a été construit et validé dans une étude de la pathogénie de l'infection du BTV-8 chez les bovins, afin de mieux définir les caractéristiques de virulence de la souche virale impliquée dans l'épizootie de FCO en Europe (15). Grâce à ce modèle, une série de quatre infections expérimentales de veaux et génisses gestantes ont été conduites. La première avait pour objectif de tester la capacité à reproduire la sévérité clinique de l'infection par le BTV-8 au départ de deux inocula différents obtenus après un faible passage du virus en cultures cellulaires (expérience une réalisée sur des veaux) (16). Deux autres expériences ont

eu pour objectif de tester l'efficacité protectrice de la vaccination à l'aide d'un vaccin inactivé après inoculation d'épreuves successives tant chez des veaux que chez des génisses gestantes (expériences deux et trois – rédaction des articles en cours). Enfin, une dernière expérience a été réalisée sur fonds propres et visait, à titre exploratoire, la coinfection de veaux à l'aide des sérotypes 1 et 8 en vue d'étudier la pathogénie afférente (UREAR) et les phénomènes de réassortiments génétiques en collaboration, pour ce dernier point, avec le Laboratoire de Virologie du Département des Maladies infectieuses et parasitaires de la Faculté de médecine vétérinaire de l'U.Lg.

L'ensemble des résultats qui ont été générés par les recherches reprises ci-dessus permettra d'alimenter des modèles épidémiologiques qui devraient autoriser des prédictions de la dynamique d'infection et orienter plus adéquatement les moyens de contrôle et de prévention de la fièvre catarrhale ovine en Europe.

En outre, l'UREAR, en collaboration avec le Centre d'Etude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques (CERVA), a également initié de nouvelles recherches consistant en des co-infections, surinfections de veaux avec différents sérotypes exotiques du virus de la FCO dont la survenue est probable en Belgique (Europe) et ceci en vue, d'une part, d'anticiper la compréhension de la pathogénie de ces infections mixtes et, d'autre part, de nouveaux outils de diagnostic différentiel.

Plus globalement, les maladies animales émergentes ont pris une importance particulière ces dernières années. En témoignent, par exemple, l'influenza aviaire, la fièvre catarrhale ovine, la fièvre du Nil Occidental, la fièvre de la vallée du Rift, les formes atypiques des encéphalopathies spongiformes transmissibles, la fièvre de Crimée-Congo, la peste porcine africaine, la besnoitiose bovine, la parafilariose bovine, la fièvre Q, la piroplasmose bovine, l'anaplasmose, la leptospirose et les hantaviroses. Par ailleurs, de nouveaux agents zoonotiques ont également été identifiés très récemment en Belgique chez des tiques (*Babesia microti* et *Babesia EU-1*). Certaines de ces infections peuvent avoir un berceau tropical d'où elles menacent ou atteignent les pays occidentaux (17).

Les maladies émergentes représentent des défis sanitaires sans précédent, économiques et sociaux, financiers, internationaux, biologiques, partenariaux et médiatiques.

Elles constituent aussi des opportunités pour améliorer la nécessaire solidarité entre les pays du Nord et les pays du Sud, renforcer la présence des services vétérinaires, développer de nouveaux thèmes et disciplines de recherche, revoir l'enseignement en infectiologie et épidémiologie, créer de nouveaux moyens de diffusion des informations et proposer de nouvelles options de gestion. Les savoir-faire vétérinaire, agronomique et médical constituent des ressources et des atouts nécessaires pour relever ces défis.

RÉSUMÉ

L'émergence de la fièvre catarrhale ovine ou *Bluetongue*, due au virus de sérotype 8, (BTV-8) fut un événement inattendu en Belgique. Cette maladie vectorielle est due à un virus qui appartient à la famille des *Reoviridae*, genre *Orbivirus*, dont le génome est composé de dix fragments d'ARN bicaténaire. Lors de cette émergence, la virulence du BTV-8 a été exacerbée chez les bovins et s'est exprimée par l'apparition de signes cliniques sévères et des troubles reproducteurs. La contribution de l'Unité de recherche en épidémiologie et analyse de risques appliquées aux sciences vétérinaires (UREAR-U.Lg.) a consisté en la description, la compréhension et l'analyse du profil particulier qui a été observé lors de cette émergence. Cette compréhension a nécessité des études sur le terrain couplées à une série d'infections expérimentales en station sécurisée. Plus globalement, les maladies animales émergentes ont pris une importance particulière ces dernières années et représentent des défis sanitaires sans précédent, économiques et sociaux, financiers, internationaux, biologiques, partenariaux et médiatiques.

SUMMARY

The emergence of Bluetongue, due to the virus of serotype 8 (BTV-8) was an unexpected event in Belgium. This vector-borne disease is caused by a virus belonging to the family of *Reoviridae*, genus *Orbivirus* whose genome consists of 10 double-stranded RNA segments. During this emergence, the virulence of the BTV-8 was exacerbated in bovines and was expressed by the appearance of severe clinical signs and reproductive disorders. The contribution of the Unit of research in epidemiology and risk analysis applied to veterinary sciences (UREAR-U.Lg.) consisted of the description, the understanding and the analysis of the particular profile which was observed during this emergence. This understanding required both field studies and a series of experimental infections in high containment facilities. Overall, emergent animal diseases have been of particular importance these last few years and represent unprecedented health, socio-economic, international, biological, partnership and media challenges.

L'auteur souhaite remercier l'ensemble des co-auteurs des articles scientifiques repris dans la bibliographie pour leur participation volontariste aux recherches interdisciplinaires menées. Il souhaite également remercier son épouse Florence et son fils Sylvain pour leur soutien.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEFÈVRE P.-C., MELLOR P.S., SAEGERMAN C., Chapter 58 : *Bluetongue*. In : *Infectious and Parasitic Disease of Livestock* : Lavoisier et Commonwealth Agricultural Bureau – International, 663-88, 2010.
2. MAAN S., MAAN N.S., NOMIKOU K., BATTEN C., ANTONY F., BELAGANAHALLI M.N., SAMY A.M., REDA A.A., AL-RASHID S.A., BATEL M.L., OURA C.A.L., MERTENS P.P.C., *Novel Bluetongue virus serotype from Kuwait*, *Emerging Infectious Diseases* 17(5) : 886-889, 2011.
3. SAEGERMAN C., HUBAUX M., URBAIN B., LENGELE L., BERKVENNS D., *Regulatory aspects concerning temporary authorisation of animal vaccination in case of an emergency situation : example of bluetongue in Europe*, *Rev. sc. tech. OIE* 26 (2) : 395-14, 2007.
4. SAEGERMAN C., REVIERIEGO-GORDEJO F., PASTORET P.-P., *Bluetongue in northern Europe*, Paris : World Organization for Animal Health and University of Liege, 87 p., 2008.
5. SAEGERMAN C., BERKVENNS D., MELLOR P.S., *Bluetongue Epidemiology in the European Union*, *Emerging Infectious Diseases* 14(4) : 539-44, 2008.
6. DE CLERCQ K., DE LEEUW I., VERHEYDEN B., VANDEMEULEBROUCKE E., VANBINST T., HERR C., MÉROC E., BERTELS G., STEURBAUT N., MIRY C., DE BLEECKER K., MAQUET G., BUGHIN J., SAULMONT M., LEBRUN M., SUSTRONCK B., DE DEKEN R., HOOYBERGHS J., HOUDART P., RAEMAEKERS M., MINTIENS K., KERKHOFS P., GORIS N., VANDENBUSSCHE F., *Transplacental infection and apparently*

- immunotolerance induced by a wild-type bluetongue virus serotype 8 natural infection*, *Transbound. Emerg. Dis.* 55 (8) : 352-359, 2008.
7. MENZIES F.D., MCCULLOUGH S.J., MCKEOWN I.M., FORSTER J.L., JESS S., BATTEN C., MURCHIE A.K., GLOSTER J., FALLOWS J.G., PELGRIM W., MELLOR P.S., OURA C.A., *Evidence for transplacental and contact transmission of bluetongue virus in cattle*, *Vet. Rec.* 163 : 203-09, 2008.
 8. European Food Safety Authority., *Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) ; Scientific Opinion on bluetongue serotype 8*, *EFSA Journal* 9 : 51 pp., 2011.
 9. VANDEWEERD J.-M., SAEGERMAN C., *Guide pratique de médecine factuelle vétérinaire*, Les Editions du Point Vétérinaire, Paris, France, 193 pages, 2009. [Prix Bernard Fiocre décerné par l'Académie Vétérinaire de France en 2010].
 10. SAEGERMAN C., MELLOR P.S., UYTENHOEF A., HANON J.-B., KIRSCHVINK N., HAUBRUGE E., DELCROIX P., HOUTAIN J.-Y., POURQUIER P., VANDENBUSSCHE F., VERHEYDEN B., DE CLERCQ K., CZAPLICKI G., *The most likely time and place of introduction of BTV8 into Belgian ruminants*, *PLoS ONE*, 5(2) : e9405, 2010.
 11. ZIMMER J.-Y., SAEGERMAN C., LOSSON B., HAUBRUGE E., *Breeding sites of bluetongue virus vectors, Belgium*, *Emerging Infectious Diseases* 16(3) : 575-76, 2010.
 12. MAUROY A., GUYOT H., DE CLERCQ K., CASSART D., THIRY E., SAEGERMAN C., *Bluetongue in captive yaks (Bos Grunniens Grunniens)*, *Emerging Infectious Diseases*, 14(4) : 675-76, 2008.
 13. KIRSCHVINK N., RAES M., SAEGERMAN C., *Impact of a natural bluetongue serotype 8 infection on semen quality of Belgian rams in 2007*, *Vet. J.* 182 : 244-51, 2009.
 14. SAEGERMAN C., BOLKAERTS B., BARICALLA C., RAES M., WIGGERS L., DE LEEUW I., VANDENBUSSCHE F., ZIMMER J.-Y., HAUBRUGE E., CASSART D., DE CLERCQ K., KIRSCHVINK N., *The impact of naturally-occurring, trans-placental bluetongue virus serotype-8 infection on reproductive performance in sheep*, *Vet. J.* 187 : 72-80, 2011.
 15. DAL POZZO F., DE CLERCQ K., GUYOT H., VANDEMEULEBROUCKE E., SARRADIN P., VANDENBUSSCHE F., THIRY E., SAEGERMAN C., *Experimental reproduction of bluetongue virus serotype 8 clinical disease in calves*, *Vet. Microbiol.* 136(3-4) : 352-58, 2009.
 16. MARTINELLE L., DAL POZZO F., SARRADIN P., DE LEEUW I., DE CLERCQ K., THYS C., ZIANT D., THIRY E., SAEGERMAN C., *Two inocula alternative to wild type infectious blood able to reproduce bluetongue virus serotype 8 disease in calves*, *Vaccine*, 29(19) : 3600-609, 2011.
 17. SAEGERMAN C., LANCELOT R., HUMBLET M.-F., THIRY E., SEEGER H., *Renewed veterinary education is needed to improve the surveillance and control of OIE-listed diseases, diseases of wildlife and rare events*, In : *Proceedings of the First OIE Global Conference on Evolving Veterinary Education for a Safer World*, 12-14 October 2009, Paris, France, 63-77, 2009.

(Unité de recherche en épidémiologie et analyse de risques appliquée aux sciences vétérinaires (UREAR) – Département des maladies infectieuses et parasitaires – Faculté de médecine vétérinaire, U.Lg.).

*
* *

LE CRÂNE TRANSPARENT

HISTOIRE ILLUSTRÉE DE LA NEURORADIOLOGIE

par

V. VAN TIGGELEN

Lauréat du Prix Frans Jonckheere sur l'Histoire de la Médecine (2008-2010)

Nous avons entrepris la rédaction d'un ouvrage historique dont les dix-neuf chapitres sont présentés ci-après afin de rappeler le 45^e anniversaire de la création de la section belge de neuroradiologie, d'honorer la mémoire de notre ancien professeur de neuroradiologie, le Professeur G. Cornélis (UCL-KUL), et de commémorer le transfert des collections neuroradiologiques du musée belge de la Radiologie vers le musée gantois Dr Guislain en 2007.

Chap. 1 Röntgen devait découvrir les rayons X !

On prétend parfois que les grandes découvertes sont le fruit du hasard. Cependant, il est incontestable que la chance ne sourit qu'aux esprits bien préparés. De plus, tout progrès n'est possible que grâce aux connaissances amassées par les prédécesseurs. Dans le cas de la découverte des rayons X, le Professeur Röntgen se basa sur les données scientifiques de son époque concernant l'électricité, le vide, la fluorescence, les tubes à gaz raréfié et... la photographie. Röntgen perçut d'emblée l'importance des applications, ce qui lui permit d'obtenir, en 1901, le premier prix Nobel de physique.

Chap. 2 Qui étaient les premiers ?

Avant 1900, il était très difficile de radiographier le crâne de l'adulte avec l'appareillage existant. Le courant et la tension étaient trop faibles et peu fiables. Sir Arthur Schuster, professeur à Manchester et ami de Röntgen, fut l'un des premiers à recevoir (le premier janvier 1896, avec les bons vœux de ce dernier) le texte de sa découverte. Il devint un important pionnier en radiologie en appliquant, dès avril 1896, cette nouvelle technique à résoudre un meurtre, ainsi qu'en témoigne une abondante littérature médico-légale et neuroradiologique.

Chap. 3 Premiers accidents en neuroradiologie

Les effets biologiques des rayons X furent constatés dès 1896 et ont donné naissance à la radiothérapie. Néanmoins, ce n'est qu'après la première guerre mondiale que les premières mesures de radioprotection furent effectivement appliquées et que la dosimétrie s'est généralisée.

Chap. 4 Schüller A. : le père de la neuroradiologie

Arthur Schüller débuta sa carrière en radiologie au début du 20^e siècle à Vienne chez le célèbre radiologue Guido Holzknecht. L'enthousiasme de Schüller pour la science et la recherche a rapidement porté ses fruits. En 1905, son premier livre « Die Schädelbasis im Röntgenbilde » fut publié (1). En 1912, parut la seconde monographie de Schüller « Röntgen Diagnostik der Erkrankungen des Kopfes ». Elle devint aussitôt l'ouvrage de référence de l'ère classique de la neuroradiologie. La quantité des ouvrages scientifiques de Schüller est immense. « Schüller » ne désigne donc pas seulement une incidence radiologique destinée à visualiser l'os temporal ! Si Schüller inventa le terme de neuroradiologie, son activité ne se limitait pas à la neuroradiologie, mais également à la neurologie et à la psychiatrie. Il stimula également les progrès en neurochirurgie.

Chap. 5 Eastman G. : du verre au film

L'augmentation de la sensibilité des plaques radiographiques constitua un progrès décisif. Au début de la radiologie, on utilisait comme au 19^e siècle une plaque de verre recouverte sur une de ses faces par une émulsion de petits cristaux de bromure d'argent. La qualité des images dépendait de la longueur d'onde du rayonnement X. En outre, pendant la première guerre mondiale, on enregistra au front le bris de très nombreuses plaques photographiques. La Compagnie Eastman (qui devint Kodak), conçut un film radiologique constitué par un support de nitrate de cellulose recouvert sur ses deux faces par l'émulsion photographique. L'adoption de ce matériel résolvait les problèmes de poids, de volume et de fragilité des plaques en verre.

Chap. 6 Bocage A. : la vision en tranches

L'image radiographique est la sommation des ombres de tous les objets se trouvant entre le tube radiogène et le film. C'est donc la projection bidimensionnelle d'un volume tridimensionnel ! Afin de pouvoir dissocier les différents plans, il fallait trouver une méthode qui permette de ne radiographier qu'un seul plan en éliminant les autres : en d'autres termes, une méthode permettant d'obtenir la coupe d'un plan intéressant et d'effacer les autres plans. Les coupes radiographiques sont plus ou moins les analogues des coupes microscopiques des histologistes et des anatomopathologistes. Pendant la première guerre mondiale, André Bocage fut chargé de réaliser de savants calculs trigonométriques afin de déterminer à quelle profondeur un corps étranger métallique était situé dans le corps. Pour éviter ces calculs lents et fastidieux, il développa en 1916 une technique radiographique qui lui permit d'obtenir des tranches longitudinales du corps. Après la guerre, Bocage perfectionna son procédé pendant son internat à Paris en 1920, et il déposa son brevet en 1921. Durant les années qui suivirent, d'autres auteurs qui ne lisaient que la littérature de leur pays, proposèrent sans le savoir des méthodes semblables (2).

Chap. 7 Dandy W. : un crâne plein d'air... et de contraste

Avant l'introduction des produits de contraste, l'analyse précise du système nerveux central était illusoire. En 1918, Dandy (3) réalisa une ventriculographie gazeuse par ponction de la fontanelle. Cette exploration ainsi que d'autres réalisées un an plus tard (scopie des ventricules, encéphalographie et myélographie gazeuses) révolutionnèrent la radiologie du système nerveux central. L'air resta le produit de contraste de référence pour l'étude du cerveau bien qu'en Europe le Lipiodol® et d'autres produits de contraste fussent aussi utilisés.

Chap. 8 Moniz E. : une meilleure localisation des tumeurs cérébrales

De nombreux neurologues recherchèrent une méthode pour diagnostiquer directement les tumeurs cérébrales. L'un d'entre eux fut le Portugais Antonio Gaetano d'Abreu Freire, qui changea son nom en Egas Moniz. Il partit du postulat que la vascularisation des tumeurs serait différente de celle des tissus sains et donc qu'en cas de tumeur, les vaisseaux seraient plus opacifiés. Moniz tenta de visualiser les tumeurs cérébrales grâce à l'emploi d'un produit de contraste positif. S'il échoua à les opacifier par l'administration intraveineuse ou parentérale de produit radio-opaque, il réussit pleinement à les opacifier par injection intra-artérielle (4).

Chap. 9 Sicard J-A. : il manque encore du contraste

En 1927, Forestier, élève de Sicard, qui pratiquait une injection thérapeutique de Lipiodol® au niveau lombaire, remarqua la présence de liquide cébrospinal dans la seringue. Aussitôt, le patient fut placé en position debout et examiné en scopie (5) et on constata que le Lipiodol® se trouvait dans l'espace sous-arachnoïdien. La myélographie opaque était née ! En 1944, George Ramsey préconisa l'emploi du Pantopaque® (ethyl-iodophenylundecylate) comme nouveau produit de contraste pour la myélographie. Le Pantopaque® est plus fluide que le Lipiodol®, assure un excellent contraste et est résorbable. Néanmoins, bien qu'il soit moins toxique que le Lipiodol®, le Pantopaque®, s'il n'est pas retiré, a une action irritante sur les méninges et provoque parfois des arachnoïdites. En 1969, Torsten Almen développa, avec succès un produit de contraste hydrosoluble non ionique (Metrizamide, Amipaque®) pour la myélographie. Contrairement au Pantopaque®, le Metrizamide peut rester mélangé au liquide céphalorachidien et ne doit pas être retiré.

Chap. 10 Interbellum : l'amélioration des techniques

Parmi les effets « bénéfiques » de la Première Guerre, il convient de souligner que dans l'après-guerre, la quasi-totalité des hôpitaux furent équipés d'appareils de radiologie. Ceux-ci s'améliorèrent progressivement. Sans entrer dans trop de détails techniques, on se limitera à souligner que les premiers tubes radiogènes à cathode dite « froide », étaient fragiles, inconstants et difficiles à manipuler. Le service médical américain qui

participa à la Première Guerre mondiale apporta dans ses bagages le tube radiologique de Coolidge à cathode « chaude » qui constitua une révolution. La longévité et surtout la constance de l'émission des rayons étaient enfin assurées. Le perfectionnement technique se poursuivit par l'apparition en 1929 du tube à anode tournante, mis au point par Albert Bouwers. Si la tomographie conventionnelle, comme nous l'avons vu, faisait de timides apparitions, la recherche d'incidences radiologiques crâniennes appropriées continuait à progresser. Le crâniographe et la technique introduite par Erik Lysholm apportèrent en 1931 une amélioration évidente. Ce système mécanique permettait au tube de rayons X de tourner dans les sens longitudinal et transversal.

Chap. 11 Le temps des pionniers belges

Le médecin militaire Etienne Henrard était le chef de service adjoint dans le service de radiologie qui fut créé en 1897 à l'hôpital militaire de Bruxelles. Il s'intéressa rapidement à la stéréoradiographie et à l'extraction des corps étrangers, ce qui lui procura une renommée internationale (6). En 1902 déjà, il décrit une technique radiologique stéréoscopique pour localiser les corps étrangers et pour étudier des fractures complexes du crâne. Il fut l'un des membres fondateurs de la Société belge de Radiologie et du « Journal belge de Radiologie » en 1907. Une autre personnalité marquante fut Pierre Glorieux (7), qui soutint comme thèse d'agrégation : « La hernie postérieure du ménisque intervertébral et ses complications nerveuses » en 1937. Glorieux fut l'un des premiers à démontrer *in vivo* une hernie du disque lombaire par une myélographie au Lipiodol. Rudolf Thienpont était également très connu. Dès 1921 il s'intéressa particulièrement à l'oto-neuroradiologie, et il participa activement à des rencontres scientifiques, non seulement en Belgique (1933), mais aussi en France (1938) où il était fort apprécié. Sa contribution à l'oto-neuroradiologie fut majeure.

Chap. 12 L'amplificateur : on sort de l'ombre

Dès le début de la radiologie, des écrans primitifs de radioscopie furent utilisés. En 1937, Irving Langmuir breveta l'amplificateur de brillance capable d'amplifier l'image radioscopique. En 1948, le système fut perfectionné par John W. Coltman, et commercialisé en 1953 par la Société Westinghouse Electric Corporation.

Chap. 13 L'échographie : conséquence de deux guerres mondiales !

Une tentative d'application médicale fut entreprise en 1937 par le neuropsychiatre autrichien Karl Dussik, aidé par son frère Frederick qui était physicien. En utilisant une source permanente d'ultrasons, ils essayèrent d'interpréter les images du cerveau (8). L'interprétation de ces images ultrasonographiques suscita de vives controverses. Un chirurgien anglais émigré aux Etats-Unis, John Wild, aidé par un ingénieur naval militaire Donald Neal, semble avoir été le premier à pouvoir réaliser une iconographie médicale cohérente dans la base navale Chamberlain. Le Suédois Lars Leksell, utilisant

la technique échographique mode A, réalisa le premier écho-encéphalographe qui joua un rôle primordial dans le diagnostic des traumatismes cérébraux. En transformant les signaux en images, d'autres chercheurs affinèrent encore cette technique d'imagerie médicale qui est encore utilisée quotidiennement. En neuroradiologie, l'échographie est utilisée actuellement uniquement pour les nouveau-nés et les tout jeunes enfants. Le vieux rêve de pouvoir visualiser les ultrasons (et surtout leurs échos) devint enfin réalité. Jusqu'alors, ceux-ci ne pouvaient réaliser une image que dans le cerveau du praticien qui écoutait !

Chap. 14 Golden sixties : la neuroradiologie en Belgique

Pendant les années cinquante, rares cependant étaient les radiologues belges intéressés par la neuroradiologie. Lucien Appel fut certainement le premier, en Belgique, à y consacrer tout son temps. Il travaillait à l'Institut Born-Bunge d'Anvers créé par le célèbre Ludo van Bogaert. C'est à leur initiative que le Groupement belge de Neuroradiologie fut constitué en 1962 et rattaché officiellement à la Fédération mondiale de Neurologie dont Ludo van Bogaert était le président. Faisaient partie du groupe, Roland Potvliege et Louis Jeanmart de l'Université libre de Bruxelles, Eric Van de Velde de la Rijksuniversiteit Gent, André Thibaut de l'Université d'Etat de Liège et Georges Cornélis de l'Université Catholique de Louvain (UCL – KUL). A ce groupe se joindra un neurochirurgien, le docteur Richard Gonsette. Dès 1962, la jeune neuroradiologie s'est organisée en un groupement belge de neuroradiologie, au sein de la Société Royale Belge de Radiologie. Des réunions interuniversitaires amicales se succèdent régulièrement. Le dynamisme du groupe est bien présent et ne s'essoufflera pas !

Chap. 15 La neuroradiologie interventionnelle

La radiologie vasculaire débuta en 1953 par l'introduction au travers de la peau d'un cathéter selon la méthode de Sven-Ivar Seldinger. Cette technique, initialement prévue pour les artériographies, servira de base aux procédures invasives. En résumé, un développement parallèle dans le domaine des cathéters, des produits de contraste et de l'équipement radiologique permit, en réduisant au minimum les risques pour le patient, à la radiologie invasive d'enregistrer de substantiels progrès tant dans le domaine diagnostique que thérapeutique.

Chap. 16 La tomographie calculée grâce aux Beatles

L'honneur de la découverte est attribué au Professeur Allan Cormack. Entre 1953 et 1967, il développa une méthode de calcul de distribution au niveau du corps, de dose d'absorption de rayons, basée sur des mesures de transmission. Utilisant l'ordinateur, Cormack produisit une image tridimensionnelle à partir d'images radiographiques de mannequins. Sa première publication remonte à 1963 mais ne connut pas un grand intérêt

dans la communauté médicale. Sir Godfrey Hounsfield ingénieur à la Société EMI (Électro-Musical Instruments), fut le premier à utiliser, en 1972, la tomographie calculée en médecine. (9) Notons en passant, que EMI avait réalisé de plantureux bénéfices par la vente des disques des Beatles. La société investit une partie de ses bénéfices dans la recherche qui la conduisit à commercialiser un appareil de tomographie calculée : l'EMiscanner. La communauté scientifique ne se trompa pas en attribuant en 1979 le prix Nobel de Médecine à Hounsfield et Cormack. La première installation en Belgique (la sixième au monde) fut montée en juillet 1974 dans le service du Professeur Michel Collard à Montigny-le-Tilleul.

Chap.17 La résonance magnétique : à la recherche de la coupe idéale

En septembre 1971, lorsque le premier scanner CT fut installé en Angleterre par la firme EMI, Paul Lauterbur, de New York, eut l'idée d'utiliser la technologie employée par le scanner en vue d'obtenir une image tridimensionnelle en RM. Peter Mansfield, réalisa le premier appareil par pulsion écho-planaire en 1976. Il développa aussi le prototype avec système de gradient et l'appareil RM « corps entier ». Lauterbur et Mansfield obtinrent le Prix Nobel de Médecine en 2003. Comme pour la découverte du scanner, ce sont les neuroradiologues qui utilisèrent les premiers cette nouvelle technique. La même année, Michel Collard encore, présenta le premier article belge sur le sujet à l'Académie royale de Médecine belge à Bruxelles. (10) Ainsi l'histoire de l'imagerie médicale par résonance n'en est qu'à ses débuts !

Chap. 18 L'imagerie cérébrale fonctionnelle et biologique

Récemment, grâce aux nouveaux développements techniques, l'IRM est devenue « fonctionnelle » (IRMf) en explorant l'activité cérébrale. L'IRMf repose sur un concept suggéré par M. Charles Sherrington (prix Nobel en 1932), à la fin du siècle passé. Le cortex cérébral « au travail » a besoin de plus d'oxygène, ce qui induit une augmentation de la perfusion de sang qui sera captée par la IRMf. En d'autres termes, la IRMf montre comme signes indirects de l'activité cérébrale l'augmentation locale et transitoire de la perfusion sanguine, non directement l'activité des neurones. Dans les années 1990 le Dr. Seiji Ogawa rechercha les signaux physiologiquement dépendants, et a mis en évidence des images dépendant du niveau d'oxygénation. L'IRM par diffusion (dIRM) est une modalité de la formation image par résonance magnétique capable de mesurer d'une façon non invasive et *in vivo* la diffusion des molécules d'eau dans les tissus biologiques, autorisant ainsi le diagnostic précoce de certaines pathologies (infarctus cérébral en particulier) ainsi que la visualisation des faisceaux des fibres de la substance blanche qui relient les diverses régions cérébrales. Ces méthodes ont été décrites par Thomas Conturo *et coll.* Enfin la spectroscopie RMN permet les mesures quantitatives de différents métabolites chimiques et joue un rôle croissant dans le diagnostic des tumeurs cérébrales et des pathologies génétiques.

Chap. 19 La situation actuelle dans notre pays

Depuis les années 70, chaque université belge dispose d'un département de neuroradiologie dont nous avons fait un très bref historique. Nous espérons n'avoir oublié personne. Toutefois, nous prions ceux dont le nom ne figure pas ici de nous excuser, ce n'est nullement intentionnel.

Conclusion

Paraphrasant J-J. Rousseau, on peut dire que le lecteur n'a peut-être pas besoin de savoir tout cela, mais que j'ai néanmoins besoin de le lui dire, car nos prédécesseurs, dans ce domaine comme dans d'autres, méritent notre respect et notre considération.

RÉSUMÉ

L'histoire de la neuroradiologie est abordée dans ce travail, depuis la découverte des rayons X, puis par celles de la ventriculographie gazeuse et iodée, de la myélographie, de l'angiographie et de la tomographie calculée pour aboutir à l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique et au PET-scan.

Au début du 20^e siècle, certains auteurs commencent à étudier le crâne et son contenu. Cette ébauche de sous-spécialisation donnera ultérieurement naissance à la neuroradiologie. A cette époque, pour des raisons techniques, le temps de pose pour l'obtention du cliché était très long, ce qui entraîna de graves lésions, notamment de radiodermite. Des améliorations s'imposèrent, non seulement dans le domaine des temps d'exposition, mais notamment aussi dans celui des tubes radiogènes, de la scopie, des produits de contraste et de la recherche de la troisième dimension. Un accent particulier est mis sur les contributions belges dans ces domaines. Le dernier chapitre est consacré à une brève revue des principaux centres neuroradiologiques actuels de notre pays.

SUMMARY

The history of neuroradiology is tackled all the way (from the discovery of X-rays, followed by various technical improvements such as ventriculography, myelography, angiography and CT) up to the functional imaging provided by MR and PET scan.

At the turn of the XXth century, some authors started to investigate the content of the skull. This early subspecialization later became neuroradiology. For technical reasons, the exposure times were initially extremely long, resulting in serious cutaneous lesions (i.e. radiodermatitis). Technical measures such as more efficient tubes capable of delivering shorter exposure and screening times, the introduction of contrast media and three dimensional imaging, progressively remedied the situation. The Belgian contribution to these improvements is stressed. The final chapter briefly surveys the major neuroradiological centres in Belgium.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCHÜLLER A., *Die Schädelbasis im Röntgenbilde*, Hamburg : Gräfe & Sillem, 1905.
2. WEBB S., *From the watching of shadows. The origins of radiological tomography*. Bristol and New York : Ed. Adam Hilger, 347 p., 1990.
3. DANDY W.E., *Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles*, Ann. Surg. 68 : 5 -11, 1918.
4. MONIZ E., *L'encéphalographie artérielle, son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales*, Revue Neurologique 2 : 72-90, 1927.
5. SICARD J.A., FORESTIER J., *Méthode radiographique d'exploration de la cavité épидurale par le lipiodol*, Rev. Neurol. 37 : 1264 -1266, 1921.
6. BALERIAUX D.L., *A history of neuroradiology in Belgium*, In : CABANIS E. A. and coll., *A history of neuroradiology (1895 -2002)*, Toulouse : Europe Edition, 207-210, 2002.
7. GLORIEUX P., *La hernie postérieure du ménisque intervertébral (Hernie nucléaire postérieure) et ses complications nerveuses*, Paris : Masson, 102 p., 1937.
8. DUSSIK K., *Über die Möglichkeit hoch frequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwenden*, Z. Gesamte Neurol. Psych. 174 : 153 -168, 1942.
9. HOUNSFIELD G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography) : Part I. Description of system*, Br. J. Radiol., 46 : 1016 -1022, 1973.
10. COLLARD M., *Les indications de la résonance nucléaire magnétique en diagnostic morphologique (imagerie médicale)*, Bull. Acad. Méd. Bel., 137 : 484 – 503, 1982.

*

* *

IDENTIFICATION DE NOUVEAUX MARQUEURS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

par

B. R. LAUWERYS (U.C.L.)

Lauréat du Prix Suzanne et Liliane Chermanne (2008-2010)

1. Introduction :

Le diagnostic précoce et la prise en charge optimale de la polyarthrite rhumatoïde : un challenge pour le rhumatologue

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est complexe en raison de l'importante hétérogénéité clinique de la maladie. Cela se traduit pour le clinicien par diverses difficultés, en termes de diagnostic précoce, d'évaluation de la sévérité de la maladie, et de choix du traitement. A l'heure actuelle, le diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde fait l'objet de nombreux travaux, dans la mesure où le retard posé dans le diagnostic et l'instauration de traitements efficaces a un impact négatif sur le pronostic des patients. Récemment, l'ACR (American College of Rheumatology) et l'EULAR (European League Against Rheumatism) ont publié des nouveaux critères diagnostiques afin de répondre à cette préoccupation, mais il est rapidement apparu que ces nouveaux critères pèchent par leur excès de sensibilité et leur manque de spécificité, entraînant des traitements inutiles pour des nombreux patients étiquetés à tort (1, 2).

De même, alors que certains malades présentent une maladie lentement progressive, d'autres évoluent de manière agressive, rapidement érosive et destructrice. Enfin, les réponses thérapeutiques (aux traitements de première ligne ou aux traitements biologiques tels que les agents bloquant le TNF ou les anticorps anti-CD20) sont très variables, et ne peuvent être prédites de manière individuelle. Caractériser les mécanismes opérant dans les formes les plus sévères de la maladie et les biomarqueurs permettant de les identifier précocement, comprendre les mécanismes de résistance aux agents biologiques et trouver des nouveaux marqueurs cliniques permettant de guider les décisions thérapeutiques sur base individuelle, sont donc des priorités en rhumatologie à l'heure actuelle.

Plusieurs stratégies ont été utilisées (études d'associations de marqueurs génomiques, études transcriptomiques sur PBMC) (3-5), résultant dans l'identification de nouveaux marqueurs potentiels. Aucun de ceux-ci n'apparaît cependant utile dans des cas individuels, et d'éventuels liens avec des mécanismes physiopathologiques restent obscurs. Le faible succès des approches transcriptomiques sur PBMC est probablement lié au fait que la PR n'est pas une maladie systémique, mais bien une maladie de la membrane synoviale. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé d'investiguer la présence de nouveaux biomarqueurs dans des biopsies synoviales, plutôt que

des PBMC, de patients souffrant de PR. Nos expériences ont montré la présence de signatures moléculaires spécifiques dans le tissu synovial, associées avec le diagnostic de l'affection, et, dans le cas de la PR, associées avec la non-réponse aux agents bloquant le TNF ou aux anticorps anti-CD20.

2. Nouveaux marqueurs diagnostiques de la PR

L'étude de la physiopathologie de la PR a récemment été rendue plus facile par la possibilité d'obtenir des biopsies synoviales, obtenues par arthroscopie à l'aiguille (une procédure minimalement invasive). Nous avons prélevé de telles biopsies synoviales chez des patients atteints d'arthrite inflammatoire, afin d'effectuer des études transcriptomiques à l'aide de micropuces GeneChip HGU133 Plus2.0, contenant pas moins d'un million de sondes, informatives pour environ 50.000 transcrits provenant d'au moins 40.000 gènes différents. Ainsi, au cours de nos premières expériences, nous avons étudié les profils transcriptomiques de biopsies synoviales obtenues chez des patients non traités, souffrant de PR ou d'autres pathologies rhumatismales inflammatoires. Nous avons démontré que les biopsies synoviales de PR présentent une importante signature moléculaire d'activation lymphocytaire T et B. Par contre, le tissu synovial de patients lupiques est caractérisé par la surexpression de gènes interféron-induits et une expression réduite de gènes impliqués dans la régulation de la matrice extra cellulaire. Ces différences ont été vérifiées à l'aide de techniques de PCR en temps réel et d'immunohistochimie sur des gènes spécifiques (6).

Il est intéressant de remarquer à ce stade que l'arthrite lupique est moins érosive et moins destructrice que la PR ; cette observation met en perspective l'expression réduite de gènes impliqués dans la régulation de la matrice extracellulaire dans le LED, dont elle démontre la pertinence. Par ailleurs, des profils moléculaires spécifiques (surexpression de gènes impliqués dans l'angiogenèse dans le rhumatisme psoriasique, surexpression importante de gènes impliqués dans le turnover de la matrice extracellulaire dans l'arthrose en poussée inflammatoire...) ont été identifiés dans d'autres formes d'arthrite, et ces résultats nous ont amenés à tester la possibilité que l'identification de profils synoviaux spécifiques, à l'aide de micropuces d'expression de basse densité, permettent d'établir un diagnostic précoce en cas d'arthrite indifférenciée. Ce projet a maintenant démarré au sein d'un consortium réuni au sein d'un projet BioWin (« Rheumagene »), regroupant, outre deux partenaires industriels, des centres académiques de rhumatologie de Wallonie, de Bruxelles et de Flandre.

3. Prédiction de la réponse thérapeutique aux agents bloquant le TNF dans la PR

Au vu de ces résultats encourageants, nous avons décidé d'utiliser la même technique afin d'investiguer les profils d'expression dans des biopsies synoviales de patients atteints de PR, prélevés de manière prospective avant et douze semaines après instauration par adalimumab, un anticorps anti-TNF-alpha. Le but de cette étude était d'obtenir une vue globale des effets moléculaires du médicament dans la synoviale, et

également d'identifier des marqueurs/mécanismes de résistance primaire aux agents bloquant le TNF dans la PR (30 % des patients).

Nos expériences ont démontré que des groupes de gènes impliqués dans la « prolifération cellulaire » et la « régulation des réponses immunitaires » sont spécifiquement surexprimés dans les biopsies au T0 de patients présentant une mauvaise réponse aux agents bloquant le TNF (définis sur base des critères de réponse clinique validés par l'EULAR) en comparaison à des patients présentant une réponse bonne ou modérée. Dans des expériences faites *in vitro* sur des cultures de fibroblastes synoviaux, nous avons montré que ces gènes (tels l'IL-7R, l'INDO ou l'IL-6) peuvent être induits par l'addition de TNF-alpha, d'IL-1bêta ainsi que des combinaisons additives ou synergiques de TNF-alpha et d'IL-1bêta ou de TNF-alpha et d'IL-17, ce qui suggère que ces cytokines, ou groupes de cytokines, jouent un rôle dans les mécanismes de résistance aux agents bloquant le TNF dans la PR (7).

Parmi les molécules spécifiquement exprimées dans le tissu synovial des patients non-répondeurs aux agents bloquant le TNF se trouve le récepteur de l'interleukine-7 (IL-7R), auquel nous avons prêté une attention particulière dans la suite de nos travaux. Dans les expériences transcriptomiques décrites ci-dessus, nous avons montré que l'IL-7R est le gène le plus différentiellement exprimé dans le tissu synovial de PR, en comparaison à d'autres arthropathies inflammatoires. Par ailleurs, nous avons confirmé par immunohistochimie que le gène est particulièrement surexprimé dans le tissu synovial de patients qui vont présenter une mauvaise réponse aux agents bloquant le TNF. Le récepteur de l'IL-7 est essentiellement exprimé sur des lymphocytes T, et dans la mesure où sa stimulation induit préférentiellement la prolifération de lymphocytes Th17, la surexpression de la molécule dans le tissu synovial de patients atteints de PR, en particulier les formes les plus sévères et réfractaires au traitement, nous paraissait particulièrement pertinente.

En avançant dans nos expériences, nous avons trouvé de manière inattendue que les fibroblastes synoviaux produisent une forme soluble de l'IL-7R (IL-7Rs), résultant d'un épissage alternatif du gène. Nous avons montré que la sécrétion de l'IL-7Rs par les fibroblastes synoviaux est régulée par les mêmes cytokines pro-inflammatoires que l'IL-7R. Dans des expériences de co-cultures, nous avons également démontré que l'inhibition de l'IL-7 par une protéine de fusion IL-7Rs/Fc bloque la prolifération de lymphocytes T CD4 synoviaux mis en présence de fibroblastes synoviaux, ce qui indique que l'IL-7Rs joue un rôle inhibiteur sur l'activation des lymphocytes T CD4 synoviaux. Nous nous sommes également demandés si l'IL-7Rs était détectable dans le sérum de patients atteints de PR, et si des titres élevés de la molécule étaient éventuellement associés avec une mauvaise réponse aux agents bloquant le TNF. Nos résultats indiquent que des concentrations sériques élevées d'IL-7Rs prédisent une mauvaise réponse au traitement bloquant le TNF. Pris ensemble, ces travaux nous ont donc permis d'identifier l'IL-7Rs comme un nouvel inhibiteur naturel présent dans la synovite rhumatoïde (à l'instar de l'IL-1ra, de l'IL-10...) et que l'IL-7Rs pourrait également fonctionner comme un nouveau biomarqueur utile dans la prise en charge de la PR (8).

4. Prédiction de la réponse thérapeutique aux anticorps anti-CD20 (rituximab) dans la PR

Par la suite, nous nous sommes demandé si les marqueurs de non-réponse que nous avons identifiés chez les patients résistant aux agents bloquant le TNF étaient bien spécifiques de ce type de médicaments, ou bien s'il s'agissait plutôt de marqueurs de sévérité de la maladie, prédisant une non-réponse à tout type de traitement. C'est pour répondre à cette question que nous avons collecté prospectivement des biopsies synoviales chez des patients traités par rituximab (un anticorps anti-CD20, déplétant les lymphocytes B, utilisé en troisième ligne de traitement chez des patients atteints de PR et résistant non seulement aux traitements de première ligne, mais également aux agents bloquant le TNF). De nouveau, les biopsies synoviales ont été collectées avant le début du traitement et douze semaines plus tard, afin d'identifier les effets moléculaires du médicament dans la synovite rhumatoïde, mais également la présence de marqueurs synoviaux prédictifs de la réponse thérapeutique.

Nos analyses transcriptomiques ont résulté en plusieurs observations particulièrement pertinentes. En premier lieu, les effets moléculaires du rituximab sur le tissu synovial sont totalement différents des effets des agents bloquant le TNF. En particulier, le rituximab induit une diminution de l'expression de gènes d'immunoglobulines (ce qui n'est pas étonnant pour un médicament déplétant les lymphocytes B), mais induit également une diminution de l'expression de gènes impliqués dans l'activation lymphocytaire T. En collaboration avec Leo Joosten, de Nimègue, nous avons ainsi pu démontrer que le traitement induit une importante diminution de la production synoviale d'IL-17. Ces résultats donnent donc pour la première fois une confirmation expérimentale à l'hypothèse selon laquelle le rôle des lymphocytes B dans la synovite rhumatoïde inclut une fonction de présentation d'antigènes et de stimulation de lymphocytes T autoréactifs (9).

Par ailleurs, nous avons également été frappés par l'observation que le traitement par rituximab induit significativement l'expression synoviale de gènes impliqués dans des processus de réparation et de différenciation de cellules mésenchymateuses, alors que c'est significativement moins le cas suivant un traitement par agents bloquant le TNF. Cette observation ouvre des nouvelles pistes de recherche sur le rôle particulier des lymphocytes B dans la stimulation des ostéoclastes et autres cellules impliquées dans le turnover de la matrice extracellulaire dans la PR.

Enfin, nous avons pu démontrer que d'autres groupes de gènes que ceux décrits dans nos travaux antérieurs prédisent la réponse au traitement par rituximab. En particulier, la surexpression synoviale de gènes d'immunoglobulines est nettement prédictive de la réponse au traitement. On note également que les taux d'IgG sériques sont significativement plus élevés chez les futurs répondeurs que les futurs non-répondeurs au traitement. Cette observation est en ligne avec des travaux récents indiquant que la présence de facteurs rhumatoïdes est prédictive de la réponse aux anticorps anti-CD20. Dans les deux cas, la production d'immunoglobulines est probablement un marqueur d'activité du lymphocyte B synovial (10).

5. Conclusions

En associant des technologies de pointe à du matériel et des informations cliniques précises, nos travaux ont permis de dégager des informations originales concernant les mécanismes synoviaux répondant de l'effet, mais également de la résistance, aux traitements de la PR. Ces résultats ouvrent des nouvelles possibilités d'identification de biomarqueurs utilisables en routine clinique, en vue d'améliorer les procédures diagnostiques ainsi que les décisions thérapeutiques, en particulier en les adaptant aux caractéristiques individuelles des patients.

RÉSUMÉ

Nos travaux visent à identifier des nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) à partir de biopsies synoviales de patients. Dans un premier temps, nous avons démontré que les signatures moléculaires identifiées dans ces biopsies permettent de différencier les patients atteints de PR débutante de patients souffrant d'autres pathologies rhumatismales inflammatoires. Par la suite, nous avons réalisé des études transcriptomiques dans des biopsies synoviales de patients atteints de PR avant et douze semaines après instauration d'un traitement par agents biologiques : agent bloquant le TNF d'une part, rituximab (anticorps anti-CD20 déplétant) d'autre part. Ces travaux nous ont permis d'identifier la présence de signatures moléculaires spécifiquement modifiées par ces traitements dans le tissu synovial, ainsi que des marqueurs synoviaux prédictifs de la réponse thérapeutique. Ces résultats ouvrent la porte à de potentiels biomarqueurs permettant d'améliorer les performances diagnostiques et les décisions thérapeutiques sur base des caractéristiques moléculaires individuelles des patients.

SUMMARY

Our work aims at the identification of new diagnostic and prognostic markers in rheumatoid arthritis (RA), using synovial biopsies in patients. We first demonstrated that the molecular signatures identified in these biopsies enable us to differentiate patients with early RA from patients suffering from other inflammatory conditions. Next, we performed transcriptomic studies in synovial biopsies harvested from patients with severe RA before and twelve weeks after initiation of TNF blocking or rituximab (depleting anti-CD20 antibody) therapy. These studies enabled us to identify specific molecular signatures targeted by these therapies in the synovium, and novel markers of response to therapy. Our results open interesting perspectives in terms of potential biomarkers, which could be used in order to improve diagnostic performances and therapeutic decisions based on individual molecular characteristics of the patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALETAHA D., NEOGI T., SILMAN A.J., FUNOVITS J., FELSON D.T., BINGHAM C.O. 3RD, BIRNBAUM N.S., BURMESTER G.R., BYKERK V.P., COHEN M.D., COMBE B., COSTENBADER K.H., DOUGADOS M., EMERY P., FERRACCIOLI G., HAZES J.M., HOBBS K., HUIZINGA T.W., KAVANAUGH A., KAY J., KVIEN T.K., LAING T., MEASE P., MENARD H.A., MORELAND L.W., NADEN R.L., PINCUS T., SMOLEN J.S., STANISLAWSKA-BIERNAT E., SYMMONS D., TAK P.P., UPCHURCH K.S., VENCOVSKÝ J., WOLFE F., HAWKER G., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*, *Arthritis Rheum.* Sep. ; 62(9) :2569-81, 2010.
2. VAN DER LINDEN M.P., BATSTRA M.R., BAKKER-JONGES L.E., DETERT J., BASTIAN H., SCHERER H.U., TOES R.E., BURMESTER G.R., MJAAVATTEN M.D., KVIEN T.K., HUIZINGA T.W., VAN DER HELM-VAN MIL A.H., *Towards a data-driven evaluation of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis : Is it sensible to look at levels of rheumatoid factor ?*, *Arthritis Rheum.* Dec.15. [Epub ahead of print], 2010.
3. LEQUERRE T., GAUTHIER-JAUNEAU A.C., BANSARD C., DERAMBURE C., HIRON M., VITTECOQ O., DAVEAU M., MEJAD O., DARAGON A., TRON F., LE LOËT X., SALIER J.P., *Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis*, *Arthritis Res. Ther.* ;8(4) :R105, 2006.
4. SEKIGUCHI N., KAWAUCHI S., FURUYA T., INABA N., MATSUDA K., ANDO S., OGASAWARA M., ABURATANI H., KAMEDA H., AMANO K., ABE T., ITO S., TAKEUCHI T., *Messenger ribonucleic acid expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF-alpha monoclonal antibody*, *infliximab*. *Rheumatology (Oxford)*. Jun. ;47(6) :780-8, 2008.
5. LIU C., BATLIWALLA F., LI W., LEE A., ROUBENOFF R., BECKMAN E., KHALILI H., DAMLE A., KERN M., FURIE R., DUPUIS J., PLENGE R.M., COENEN M.J., BEHRENS T.W., CARULLI J.P., GREGERSEN P.K., *Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis*, *Mol. Med. Sep.-Oct.* ;14(9-10) :575-81, 2008.
6. NZEUSSEU TOUKAP A., GALANT C., THEATE I., MAUDOUX A.L., LORIES R.J.U., HOUSSIAU F.A., LAUWERYS B., *Identification of distinct gene expression profiles in SLE synovium*, *Arthritis Rheum.* 56 : 1579-1588, 2007.
7. BADOT V., GALANT C., NZEUSSEU TOUKAP A., THEATE I., MAUDOUX A.L., VAN DEN EYNDE B.J., DUREZ P., HOUSSIAU F.A., LAUWERYS B.R., *Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis*, *Arthritis Res. Ther.* 11 : R57, 2009.
8. BADOT V., DUREZ P., VAN DEN EYNDE B.J., HOUSSIAU F.A., LAUWERYS B.R., *Serum soluble interleukin-7 Receptor concentrations predict response to TNF-blockade in rheumatoid arthritis*, *J. Clin. Mol. Med.*, Epub. ahead of print, 2010.
9. VAN DE VEERDONK F.L., LAUWERYS B.R. (CO-1ST AUTHOR), DI PADOVA F., MARIJNISSEN R.J., KOENDERS M.I., GUTIERREZ-ROELENIS I., DUREZ P., NETEA M.G., VAN DER MEER J.W.M., VAN DEN BERG W.B., JOOSTEN L.A., *The anti-CD20 antibody rituximab reduces the T helper 17 response*. *Arthritis Rheum.*, Epub. ahead of print, 2011.
10. GUTIERREZ-ROELENIS I., GALANT C., THEATE I., LORIES R., DUREZ P., NZEUSSEU-TOUKAP A., VAN DEN EYNDE B., HOUSSIAU F.A., LAUWERYS B.R., *Rituximab treatment induces the expression of genes involved in healing processes in the synovium*, *Arthritis Rheum.* Revision submitted.

(Pôle de recherche en Rhumatologie. Institut de Recherches expérimentales et cliniques – U.C.L.).

*
* *

TABLE DES MATIÈRES

Séance publique du 28 mai 2011

Lectures

La pharmacogénétique, une aide précieuse au monitoring thérapeutique des immunosuppresseurs et des antirétroviraux, par V. Haufroid (U.C.L.), invité.....	191
Discussion.....	199
Le traitement des maladies osseuses par thérapie cellulaire, par M ^{me} V. Gangji (Hôpital Erasme – U.L.B.), invitée.....	202
Discussion.....	206
*	
* *	
Présentation d’ouvrage.....	209
Compte rendu du Secrétaire perpétuel sur les activités académiques pour l’année 2010.....	210
Communications du Bureau et correspondance.....	220
Dépôt de rapport : Rapport au sujet des pratiques non conventionnelles, par le Pr J. Boniver.....	221

*
* *

Séance publique du 18 juin 2011

Lectures

Cancer du sein : vers une évolution minimaliste du traitement locorégional, par J.-M. Nogaret (Institut Jules Bordet – U.L.B.), invité.....	229
Discussion.....	233
Gynécologie-oncologique pelvienne : quels progrès véritables pour nos patientes ?, par F. Kridelka (U.Lg.), invité.....	235
Discussion.....	236

*
* *

Présentation d'ouvrage	238
Communications du Bureau et correspondance	240

*
* *

**Prix académiques 2008-2010 (échéance le 11 janvier 2011)
Résumés des travaux couronnés par l'Académie**

Emergence de la fièvre catarrhale ovine due au virus de sérotype 8 en Belgique, par M. Cl. Saegerman, Lauréat du Prix du Concours ordinaire de la sixième Section (2009-2010).....	243
Le crâne transparent. Histoire illustrée de la neuroradiologie, par M. R. Van Tiggelen, Lauréat du Prix du Docteur Frans Jonckheere sur l'Histoire de la Médecine (2008-2010).....	250
Identification de nouveaux marqueurs diagnostiques et thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde, par M. B.R. Lauwerys, Lauréat du Prix Suzanne et Liliane Chermanne (2008-2010).....	258

*
* *

