

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

Séance publique et solennelle du 3 septembre 2011

R. Louis

**Analyse de l'inflammation bronchique
dans l'asthme : de l'intérêt académique
à l'intérêt clinique**

Ch. Pilette

**Physiopathologie de l'asthme :
données concernant la régulation des réponses
Th2 et IgE dans le poumon**

*
* *

**Remise des prix et récompenses aux lauréats
de l'Académie pour l'exercice 2008-2010**

C. Saegerman

**Lauréat du concours ordinaire
de la 6^e Section (2009-2010)**

R. Van Tiggelen

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

B. Lauwerys

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

*
* *

Séance publique du 24 septembre 2011

M. Hinsenkamp

**Effet des champs électriques et électromagnétiques
sur la différenciation cellulaire et leur intérêt
en chirurgie orthopédique et traumatologique**

Ch. Delloye

**Y a-t-il encore une place en 2011 pour les allogreffes
osseuses en chirurgie orthopédique ?**

VOLUME 166/ANNÉE 2011

N^{os} 7-8-9

PÉRIODIQUE MENSUEL

NE PARAISSANT PAS EN AOÛT

PALAIS DES ACADEMIES
1000 BRUXELLES

SÉANCE PUBLIQUE ET SOLENNELLE DU 3 SEPTEMBRE 2011

REMISE DES PRIX
Attribués par l'Académie royale de Médecine de Belgique
à l'échéance le 11 janvier 2011

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

Sont présents :

MM. Th. Godfraind, P. Vanderhoeft, R. Bernard, A. Vincent, A. Burny, P. Lefèbvre, A. Dresse, M. Wéry, membres honoraires ;

MM. R. Lauwerys, G. Rousseau, Th. de Barsy, G. Rorive, J.-C. Schoevaerdt, G. Meulemans, E. Pays, L. Hue, J.-M. Boeynaems, J. Melin, P. Van Cangh, M^{me} D. Balériaux, MM. A. Ferrant, J.-L. Balligand, M^{me} Fr. Meunier, membres titulaires ;

MM. N. Clumeck, J. Crommen, F. Houssiau, J.-P. Dehayé, D. Lison, S. Louryan, P. Lekeux, B. Lengelé, G. Casimir, R. Reding, L. Willems, J.-C. Renauld, membres ordinaires.

MM. E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, A. Kaeckenbeeck, Ch. de Duve, P. Dumont, M. Lechat, J. van der Stricht, M. Abramow, Ch. van Ypersele de Strihou, membres honoraires ; H. Kulbertus, M. Lamy, J. Brotchi, L. Angenot, U. Gaspard, M^{me} J.-A. Stiennon-Heuson, M. Goldman, J. Boniver, M^{me} F. Portaels, MM. L. Delattre, Y. Pirson, R. Kramp, J. Nève, A. Scheen, membres titulaires ; MM. Y. Carlier, J. Klastersky, A. Albert, M^{me} M. Piccart, MM. Ch. Delloye, D. Giet, M. Hamoir, F. Lemaigre, M^{me} I. Salmon, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

*
* *

Lectures

I

ANALYSE DE L'INFLAMMATION BRONCHIQUE DANS L'ASTHME : DE L'INTÉRÊT ACADÉMIQUE A L'INTÉRÊT CLINIQUE

par

R. LOUIS (U.Lg.) (*)

1. L'inflammation bronchique dans l'asthme sévère : l'apport des études autopsiques

L'asthme a pendant longtemps été considéré comme une maladie bronchospastique et par là liée essentiellement à une dysfonction du muscle lisse bronchique sous l'influence d'un médiateur bronchoconstricteur, l'histamine. Pourtant l'importance de la composante inflammatoire dans l'asthme bronchique avait été reconnue par les pathologistes il y a longtemps déjà. Ils avaient remarqué que les bronches des asthmatiques décédés en crise d'asthme suraigüe étaient le siège d'une intense inflammation bronchique et bronchiolaire. L'infiltration leucocytaire intense des parois y est associée à une sécrétion abondante de mucus et de débris cellulaires qui obstruent les lumières bronchiques. Le muscle lisse bronchique est généralement hypertrophié. De façon intéressante les pathologistes avaient aussi noté que l'inflammation débordait souvent la paroi bronchiolaire pour toucher les structures alvéolaires adjacentes [1]. Cette inflammation qui déborde les parois des bronchioles distales permet d'expliquer une des caractéristiques physiopathologiques essentielles des asthmes sévères, à savoir le découplage entre l'histoire volumique des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire. Chez un individu sain l'inspiration profonde produit une bronchodilatation par l'effet d'une augmentation du volume pulmonaire. L'asthmatique a perdu cette capacité de lutter contre les stimuli bronchospastiques grâce une bronchodilatation induite par l'inspiration profonde. Chez le sujet asthmatique, et chez l'asthmatique sévère en particulier, non seulement cette bronchodilatation est défailante mais on observe parfois une bronchoconstriction paradoxale lors de l'inspiration profonde [2]. Le découplage entre l'histoire volumique du parenchyme pulmonaire et celle des voies aériennes est le fait d'une inflammation dans l'adventice des parois bronchiolaires. L'anatomopathologie explique la physiopathologie.

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

2. L'inflammation bronchique Th2 dans l'asthme léger à modéré : l'apport de l'endoscopie bronchique

La reconnaissance que, même dans ses formes légères, l'asthme est associé à une inflammation bronchique, date de la fin des années 80, moment auquel la technique de l'endoscopie bronchique fut appliquée comme outil de recherche. Grâce à la fibroscopie souple permettant de réaliser des biopsies bronchiques et des lavages broncho-alvéolaires, il est apparu que l'asthme léger était caractérisé par une inflammation bronchique de type Th2 mettant en scène éosinophiles, mastocytes et lymphocytes T CD4 sécrétant des cytokines telles l'interleukine-4, l'interleukine-5 et l'interleukine-13. Il est aussi apparu que les bronches étaient le siège d'un certain remodelage s'exprimant notamment par un épaississement des membranes basales et une desquamation de l'épithélium bronchique [3]. Le consensus international (GINA-Global Initiative for Asthma) a dès lors reconnu en 1992 la composante inflammatoire comme élément essentiel de la pathologie asthmatique et a inclus nette notion dans la définition de la maladie. C'est aussi à cette époque que les corticoïdes inhalés se sont imposés comme traitement de fond de la maladie afin de lutter contre l'inflammation bronchique.

3. L'avènement des techniques non invasives de mesure de l'inflammation bronchique

L'avènement de la technique des expectorations induites par inhalation de liquide salin hypertonique à l'aide d'un nébuliseur ultrasonique a considérablement accéléré la recherche sur l'inflammation bronchique dans l'asthme. Son caractère non invasif, par opposition à la fibroscopie, a rendu possible l'analyse de grandes séries et a permis d'établir des valeurs de référence basées sur de larges échantillons de sujets sains. Les analyses de la fraction cellulaire ont confirmé que les asthmatiques étaient caractérisés par une infiltration des voies aériennes par des éosinophiles et des cellules métachromatiques. L'intensité de cette infiltration est apparue proportionnelle à la sévérité de la maladie. Les études interventionnelles ont aussi bien montré que les corticoïdes inhalés et systémiques étaient très efficaces pour atténuer cette inflammation éosinophilique. Toutefois il est aussi devenu clair que certains asthmes étaient dépourvus d'éosinophiles et que, parmi ceux-ci, certains d'entre eux étaient plutôt caractérisés par une inflammation à neutrophiles [4].

En parallèle au développement de l'expectoration induite, une autre technique d'évaluation de l'inflammation bronchique, encore plus simple, a vu le jour. Elle est fondée sur la mesure du monoxyde d'azote (NO) dans l'air exhalé par des techniques de chimioluminescence ou électrochimiques. Il a été démontré que les asthmatiques avaient des taux plus élevés de NO dans les gaz expirés et que ceux-ci pouvaient être drastiquement réduits par les corticoïdes inhalés [5]. Il est aussi apparu que le taux de NO exhalé reflétait de façon acceptable le degré d'éosinophilie des expectorations, même si la relation entre le NO et l'éosinophilie des expectorations peut être influencée par la dose de corticoïdes inhalés et le tabagisme [6]. La mesure du NO, si elle est

certainement utile et facile à réaliser, fournit néanmoins moins d'informations que l'analyse cellulaire.

4. La naissance et signification clinique du concept de phénotypes inflammatoires

L'analyse des expectorations a donné naissance au concept de phénotype inflammatoire. Ainsi on a volontiers opposé asthme éosinophilique à asthme neutrophilique. Les mécanismes à la base de ces deux types d'inflammation sont différents. L'inflammation éosinophilique est plutôt le reflet d'une exposition allergénique quand l'inflammation neutrophilique s'observe davantage en réponse à une exposition à des particules irritantes (tabac, particules diesel) ou à des infections et notamment des infections virales. La taille des particules et des allergènes influence aussi le site des voies aériennes qui est le siège prédominant de l'inflammation [7]. Il est néanmoins apparu qu'un nombre non négligeable d'asthmes n'étaient ni éosinophiliques, ni neutrophiliques. On les nomme les asthmes paucigranulocytiques.

Chez les patients ne prenant encore aucun traitement de fond, la mesure de l'inflammation bronchique permet de prédire le degré de réponse aux corticoïdes inhalés sur une période de quelques semaines. Ainsi ce sont les asthmatiques qui ont un taux d'éosinophiles $> 3\%$ dans leur expectoration ou un taux de NO exhalé > 47 ppb chez qui on observera les réponses cliniques les plus convaincantes après six à huit semaines de traitement. Ceci s'avère vrai pour ce qui concerne les améliorations fonctionnelles respiratoires mais aussi pour la qualité de vie. Il semble au contraire qu'une intense inflammation neutrophilique soit un facteur prédictif d'absence totale de réponse [4]. L'opportunité de ne pas traiter par corticoïdes inhalés les asthmes non éosinophiliques doit être confirmée dans des études portant sur des périodes de temps beaucoup plus longues avant de pouvoir décréter qu'une fraction d'asthmatiques peut se passer de ce type de traitement.

Lors des études transversales, il s'est avéré qu'une éosinophilie élevée dans les expectorations était associée à un contrôle symptomatique insuffisant de la maladie asthmatique, contrôle qui pouvait être amélioré en augmentant la dose de corticoïdes. Chez les patients bien contrôlés, la persistance d'une éosinophilie des expectorations est un facteur prédictif d'une perte de contrôle lorsque la dose des corticoïdes est abaissée, voire supprimée. La neutrophilie des expectorations semble, quant à elle, associée à une perte définitive de la fonction respiratoire, conséquence d'un remodelage des voies aériennes [4].

Une analyse statistique sophistiquée par recherche de « cluster » a cependant montré que la liaison de l'inflammation éosinophilique au contrôle de l'asthme n'était pas si simple. Les auteurs de cette étude importante ont montré que, alors que certains « clusters » d'asthme étaient caractérisés par une relation concordante entre le degré d'inflammation éosinophilique et le degré d'expression symptomatique, d'autres « clusters » étaient au contraire caractérisés par une dissociation entre ces deux

paramètres. En d'autres termes, certains asthmatiques peuvent avoir des plaintes importantes en dépit d'une absence d'inflammation éosinophilique alors que d'autres, au contraire, peuvent manifester peu de plaintes alors que l'inflammation des voies aériennes reste intense [8]. Ces observations importantes soutiennent l'utilité de mesurer l'inflammation en tant que variable indépendante de la maladie.

5. Pertinence du concept de phénoptype inflammatoire pour la prise en charge thérapeutique du patient asthmatique

C'est sans doute dans le suivi longitudinal des asthmes sévères que l'analyse régulière de l'inflammation bronchique s'est révélée être la plus intéressante. Une étude ciblant des asthmes sévères, ayant eu recours aux corticoïdes systémiques l'année précédente, a montré que l'ajustement de la dose de corticoïdes inhalés sur base de l'éosinophilie des expectorations plutôt que sur base des symptômes ou de la fonction respiratoire, était une stratégie supérieure pour réduire le risque d'exacerbation et d'hospitalisation. Le gain de cette stratégie était surtout manifeste chez les patients montrant une discordance entre l'intense inflammation bronchique éosinophilique et la faible expression symptomatique. Cette étude a quelque peu bouleversé les conceptions de prise en charge du patient asthmatique et définitivement prouvé l'utilité de mesurer l'inflammation bronchique dans la prise en charge thérapeutique du patient asthmatique [9]. Une autre étude a montré que l'utilisation du NO exhalé permettait de maintenir un contrôle identique de l'asthme en utilisant moins de corticoïdes. Enfin, des études récentes ont démontré l'efficacité clinique d'anticorps monoclonaux contre l'interleukine-5 chez les patients asthmatiques sévères qui ont une inflammation éosinophilique bronchique résiduelle malgré des hautes doses de corticoïdes inhalés ou systémiques [10].

Les armes thérapeutiques pour lutter contre l'inflammation neutrophilique sont nettement plus limitées et leur impact moins décisif. Une étude récente a montré que la clarithromycine pouvait diminuer le taux de neutrophiles des expectorations d'asthmatiques sévères sans modifier le niveau de contrôle symptomatique ou le niveau de fonction respiratoire. Des données à long terme sur l'influence des macrolides dans l'asthme sévère sont attendues dans les prochaines années.

6. Conclusions

La mesure de l'inflammation bronchique par des techniques non invasives est devenue un paramètre important de la prise en charge dans l'asthme et en particulier dans l'asthme sévère.

RÉSUMÉ

L'importance de l'inflammation dans les asthmes fatals était connue de longue date par les pathologistes analysant les autopsies. C'est à la jonction des années 80 et 90 que les premières études de l'inflammation bronchique dans l'asthme léger à modéré ont été entreprises. Elles s'appuyaient sur l'analyse du lavage broncho-alvéolaire et des biopsies bronchiques réalisées au cours d'une endoscopie bronchique. Ces études ont démontré que l'asthme, même dans ses formes légères à modérées, était caractérisé par une inflammation bronchique dont les éléments principaux étaient un accroissement du nombre et du degré d'activation des éosinophiles et des mastocytes. Cet aspect inflammatoire s'est avéré être dépendant d'une orientation particulière du système immunitaire muqueux qualifié de profil Th2 en raison d'une augmentation du nombre de lymphocytes CD4 sécrétant des cytokines telles que l'interleukine-4, l'interleukine-5 ou l'interleukine 13. Dans le courant des années 90, la technique de l'induction d'expectorations par liquide salin à l'aide d'un nébuliseur ultrasonique a entraîné une accélération de la recherche sur l'inflammation dans l'asthme. L'analyse cytologique permise par cette technique est à l'origine du concept des phénotypes inflammatoires dans l'asthme, concept important dans la mesure où la réponse au traitement par corticoïdes semble être dépendante de ces phénotypes. A côté de l'analyse cytologique des expectorations, la mesure du monoxyde d'azote exhalé (NO), marqueur de l'inflammation éosinophilique bronchique, s'est révélée être un outil intéressant dans l'aide au diagnostic de l'asthme. Ainsi, en l'espace d'une vingtaine d'années, la mesure de l'inflammation bronchique (inflammométrie) dans l'asthme a cessé d'être un sujet purement académique pour devenir un pilier sur lequel le praticien peut organiser sa démarche diagnostique et thérapeutique.

SUMMARY

While the importance of airway inflammation in severe asthma was known from the pathologists for more than one century, the demonstration of an airway inflammatory process in mild asthma dates back to the early nineties. With the advent of bronchoscopy making it possible to sample biopsies and broncho-alveolar lavage, it has become clear that mild to moderate asthma was characterized by a Th2 driven airway eosinophilic inflammation where cytokine like IL-4, IL-5 and IL-13 play a critical role. Soon after, we developed the technique of induced sputum and the measurement of exhaled nitric oxide as non invasive tools to assess airway inflammation. The application of these techniques on large samples of subjects has been instrumental to the development of the concept of inflammatory phenotype in asthma which proved to be pertinent in the drug management of the disease. Therefore, within a 20 year laps, the monitoring of airway inflammation, also called inflammometry, has gone beyond the academic world to become crucial for the appropriate management of asthmatics by the clinician.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAETTA M., DI STEFANO A., ROSINA C., THIENE G., FABBRI LM., *Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma*, Am. Rev. Respir. Dis., 143, 138-43 (1991).
2. OREHEK J., NICOLI MM. DELPIERRE S., BEAUPRE A., *Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma*, Am. Rev. Respir. Dis., 123, 269-72 (1981).
3. KAY AB., *Allergy and allergic diseases, Second of two parts*, N. Engl. J. Med. 344 : 109-13 (2001).
4. LOUIS R., BETTIOL J., CATALDO D., BUREAU F., SEUMOIS G., RADERMECKER M., BARTSCH P., DJUKANOVIC R., *[Value of induced sputum in the investigation of asthma]*, Rev. Mal. Respir., 20, 215-23 (2003).
5. HEINEN V., CLAEYS M., LOUIS R., *[Exhaled nitric oxide : a new biomarker for respiratory pathologies]*, Rev. Med. Liege, 61, 37-42 (2006).
6. SCHLEICH FN, SEIDEL L., SELE J., MANISE M., QUAEDVLIIEG V., MICHILS A., LOUIS R., *Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma*, Thorax 65, 1039-44 (2010).
7. PAVORD ID, BIRRING SS, BERRY M., GREEN RH, BRIGHTLING CE, WARDLAW AJ., *Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease*, Eur. Respir. J. 27 : 884-8 (2006).
8. HALDAR P., PAVORD ID, SHAW DE, BERRY MA, THOMAS M., BRIGHTLING CE, WARDLAW AJ, GREEN RH., *Cluster analysis and clinical asthma phenotypes*, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 178, 218-24 (2008).
9. GREEN RH, BRIGHTLING CE, MCKENNA S., HARGADON B., PARKER D., BRADDING P., WARDLAW AJ, PAVORD ID., *Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts : a randomised controlled trial.*, Lancet 360, 1715-21 (2002).
10. HALDAR P., BRIGHTLING CE, HARGADON B., GUPTA S., MONTEIRO W., SOUSA A., MARSHALL RP., BRADDING P., GREEN RH., WARDLAW AJ., PAVORD ID., *Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma*, N. Engl. J. Med. 360 : 973-84 (2009).

(Service de Pneumologie, CHU Liege, GIGA13 Research Unit (inflammation, immunity and infection).)

*
* *

Discussion

M. L. Hue. – « Vous nous avez convaincus de l'existence d'un phénotype inflammatoire dans l'asthme. Etant donné le caractère en partie héréditaire de cette affection, a-t-on également décrit un génotype particulier à cette maladie ? »

M. R. Louis. – On sait que les bases génétiques de l'atopie définie par une production d'IgE à l'égard des aéroallergènes de l'environnement sont distinctes de celles de l'hyperréactivité bronchique non spécifique. Il est vraisemblable que les bases de la tendance hyperéosinophilique reconnaissent aussi une propre base génétique. Notre expérience à la clinique de l'asthme montre néanmoins que l'hyperéosinophilie des voies aériennes est bien associée à une production totale d'IgE laissant présager que ces traits pourraient avoir une base génétique assez proche.

M. G. Casimir. – On connaît des différences sexuelles dans l'asthme, variables au cours de l'âge et selon la gravité, comme dans la BPCO aussi où les femmes sont plus gravement atteintes.

Y a-t-il des différences (ratio ♂/♀) dans les phénotypes à éosinophiles et à neutrophiles qui ont été illustrés dans la présentation ?

M. R. Louis. – D'après nos données à la clinique de l'asthme du CHU de Liège, les asthmatiques de sexe masculin ont d'avantage d'éosinophiles dans leurs expectorations que les asthmatiques de sexe féminin. Selon certains auteurs, les asthmes qui débutent dans la vie après cinquante ans chez la femme sont davantage neutrophiliques. Néanmoins, dans notre expérience, nous n'avons retrouvé aucune différence entre les sexes concernant les taux de neutrophiles.

M. N. Clumeck. – Merci pour ce bel exposé de clarification. A propos de l'effet anti-inflammatoire des macrolides, une étude récente publiée dans le NEJM indique un effet anti-inflammatoire à long terme avec amélioration de la qualité de vie chez les patients avec BPCO. Pensez-vous qu'une telle stratégie serait applicable dans l'asthme à phénotype neutrophile ?

M. R. Louis. – Oui, absolument. Une étude de quelques semaines a montré que la clarithromycine pouvait diminuer l'intensité de l'inflammation neutrophilique des voies aériennes chez des asthmatiques sévères tout en améliorant la qualité de vie. Des études à long terme avec évaluation de la fréquence des exacerbations sont maintenant nécessaires pour juger du réel impact clinique des macrolides dans l'asthme sévère.

*
* * *

II

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASTHME : DONNÉES CONCERNANT LA RÉGULATION DES RÉPONSES Th2 et IgE DANS LE POUMON

par

Ch. PILETTE (U.C.L.)(*)

1. Introduction

L'asthme est une des affections chroniques les plus fréquentes, dont l'incidence est croissante sur les dernières décennies et affecte 5 à 10 % de la population mondiale. La physiopathologie 'ancestrale' de l'asthme impliquait un déséquilibre entre les « humeurs » causant une bronchoconstriction et en faisait une maladie psychosomatique, malgré le fait que l'environnement était reconnu comme jouant un rôle déterminant. Les allergènes ont ensuite été découverts comme des protéines de l'environnement capables, en présence de co-facteurs et d'un terrain génétique prédisposant, d'induire la production d'anticorps de type IgE. La détection d'IgE ayant une spécificité démontrée pour (au moins) un antigène de l'environnement définit le statut « atopique ». Cette phase de production d'IgE spécifiques (« sensibilisation ») se produisant dans la muqueuse nasale, voire bronchique, est liée à la présentation par des cellules immunitaires professionnelles (i.e. les cellules dendritiques) de peptides dérivés de l'allergène aux lymphocytes T, dans un contexte local favorisant une différenciation de type Th2 (1). La présence de ces Th2 produisant de l'IL-4, IL-5 et IL-13 va orchestrer l'inflammation asthmatique, i.e. l'activation de la synthèse d'IgE (IL-4/IL-13), le recrutement/activation des éosinophiles (IL-5) et des basophiles/mastocytes (IL-9). Les IgE vont aller se lier à leurs récepteurs de haute affinité (FcεRI) sur les basophiles/mastocytes et cellules dendritiques. En parallèle à l'inflammation, les changements structurels incluent une desquamation de l'épithélium, une fibrose sous-épithéliale et une hypertrophie musculaire lisse sous-tendant l'hyperréactivité bronchique (HRB) non spécifique, notamment aux agents cholinergiques. Les rencontres ultérieures avec l'allergène vont entraîner leur reconnaissance par les IgE et entraîner, via l'activation du FcεRI, une réaction effectrice avec activation des mastocytes (libérant des facteurs vasodilatateurs et bronchoconstricteurs, dont l'histamine) et des éosinophiles (libérant e.a. des protéines toxiques pour l'épithélium) ainsi qu'une sécrétion de mucus et une augmentation de l'HRB. Le traitement de fond de l'asthme persistant, en complément au traitement bronchodilatateur par agonistes β₂ adrénergiques, implique en premier chef les glucocorticoïdes par voie inhalée, ayant des effets bénéfiques nets sur les symptômes, la fonction pulmonaire, l'inflammation bronchique ainsi que le risque

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

d'exacerbation et la mortalité. Cependant, la corticothérapie inhalée ne semble pas avoir d'impact sur l'évolution naturelle de la maladie. Des études récentes de deux autres approches ayant une indication reconnue dans certains cas sélectionnés d'asthme – l'immunothérapie spécifique (allergénique) et le traitement anti-IgE, respectivement dans certains cas d'asthme allergique et d'asthme sévère – suggèrent que ces traitements pourraient avoir une action sur les événements 'asthmogènes' fondamentaux et dès lors sur le cours de l'affection. Nos travaux sur l'asthme ont trait aux mécanismes d'action de l'immunothérapie dans la rhinite et l'asthme allergique ainsi qu'à la régulation des cellules dendritiques et des réponses IgE dans la muqueuse bronchique.

2. Réponse IgA2 après immunothérapie spécifique et rôle dans la tolérance aux allergènes

L'examen systématique d'une source d'allergènes comme la cause d'allergie fut initié par Ch. Blackley en 1873, en identifiant les grains de pollens de graminées comme la cause du "rhume des foins". De nombreuses autres sources ont été découvertes (pollens, moisissures, insectes, ou animaux domestiques), dont les allergènes – le plus souvent des (glyco)protéines dont le poids moléculaire se situe entre 10 et 50 kDaltons – sont allergisants en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques individuelles et des particules sur lesquelles ils se trouvent. Il est estimé que les quantités d'allergènes inhalés – typiquement de grains de pollen et de particules fécales d'acarien des poussières domestiques (*Der p*, *Dermatophagoides pteronyssinus*) – sont faibles, de l'ordre de dix nanogrammes par jour. L'immunothérapie spécifique est un traitement dont les prémices remontent au début du siècle passé (Noon et Freeman, 1911), l'immunothérapie injectable (sous-cutanée) étant devenue un standard de traitement de l'allergie jusqu'à un rapport du BMJ faisant état de décès liés au traitement (26 en 30 ans). Des essais contrôlés ont ensuite validé son efficacité dans la rhino-conjonctivite et l'asthme allergique, en parallèle à une standardisation des protocoles et des extraits d'allergènes utilisés (reconnus comme vaccins par l'OMS en 1998). Plus récemment, une forme orale (sublinguale) a été développée, avec l'avantage majeur d'un risque nettement moindre. Les mécanismes d'action de l'immunothérapie incluent une inhibition des réponses lymphocytaires Th2 par réorientation (*immune deviation*) vers du Th1 et/ou suppression par des T régulateurs (Tregs). Ces changements lymphocytaires T sont suivis d'une inhibition de l'infiltration tissulaire (en particulier intra-épithéliale) par les éosinophiles et basophiles ainsi que d'une modulation des réponses B. Celle-ci est caractérisée par une induction d'anticorps IgG4, ainsi qu'une inhibition très modeste de la production d'IgE spécifiques. Par contraste avec les anticorps IgG4, ayant une activité « bloquante » bien démontrée sur l'activation par les IgE des basophiles et de la présentation antigénique facilitée, une augmentation des IgA comme autre isotype « protecteur » potentiel était retrouvée de manière inconsistante.

Nos travaux dans ce domaine ont été réalisés en collaboration avec l'équipe du Professeur Durham à l'Imperial College de Londres, pendant et après un séjour postdoctoral de l'auteur, à partir d'une cohorte de patients traités par immunothérapie injectable avec un extrait de pollen de graminée (la phléole, *Phleum pratense* – Phl p),

versus placebo (histamine), pour une rhinite avec/sans asthme allergique saisonnier estival. Notre premier travail a analysé si les mastocytes étaient diminués dans la muqueuse nasale après traitement, ainsi que leur lien avec l'expression d'IL-9, une cytokine (découverte par le Professeur Jacques Van Snick, institut Ludwig – UCL, Bruxelles) en partie liée aux réponses Th2, ayant des effets similaires à l'IL-4 sur les monocytes/macrophages (2) et impliquée dans l'asthme et dans le développement des mastocytes. Nous avons pu montrer que dans les biopsies nasales de ces patients le nombre de mastocytes exprimant c-Kit était significativement diminué, ainsi que l'expression d'IL-9 (3). Ces données confirment une modulation par l'immunothérapie de l'inflammation allergique nasale au niveau de l'axe IL-9 / mastocytes, critique au développement des réactions allergiques immédiates à l'exposition allergénique.

Notre second travail s'est attaché à évaluer si une réponse IgA était également induite, en parallèle aux anticorps IgG4. Nous avons pu observer, dans la même cohorte de patients, une augmentation très nette de la concentration sérique en anticorps spécifiques (de l'allergène Phl p et de son allergène majeur Phl p5) de sous-classe IgA2 après traitement, persistant après la saison pollinique (4). Une augmentation du titre en anticorps polymériques (exprimant la chaîne J), provenant *a priori* des muqueuses, était également observée. La synthèse de TGF- β (1) (hybridation *in situ* des ARNm) était augmentée dans la muqueuse nasale, cette cytokine étant critique non seulement à l'immuno-tolérance des muqueuses mais aussi à la commutation isotypique vers l'IgA. De plus, une corrélation significative fut notée entre le taux d'IgA2 spécifique dans le sérum et l'expression de TGF- β 1 dans la muqueuse nasale. L'ensemble de ces données a permis de confirmer une induction d'anticorps de type IgA après immunothérapie spécifique, de démontrer une sélectivité pour la sous-classe IgA2, et de suggérer que cette réponse a une origine locale (muqueuse) associée à l'expression de TGF- β . Plus récemment, nous avons pu observer qu'une réponse IgA est également observée après immunothérapie spécifique (graminées) par voie sublinguale (5).

Nous avons ensuite examiné le rôle fonctionnel de ces anticorps IgA induits par l'immunothérapie. Par chromatographie d'exclusion et d'affinité, nous avons purifié les différents types d'IgA (monomères et polymères d'IgA1 et d'IgA2), ainsi que les IgG (et une fraction contrôle ne contenant que les IgE), du sérum de cinq patients de notre cohorte (groupe actif). Après avoir vérifié le taux d'anticorps spécifiques (de Phl p5) dans ces fractions – qui s'est confirmé être le plus élevé dans la fraction polymérique d'IgA2 – nous avons examiné l'activité des anticorps IgA dans deux modèles cellulaires *in vitro*, d'une part la présentation antigénique facilitée (lymphocytes B) et, d'autre part, la production d'IL-10 (monocytes). La présentation antigénique facilitée (FAP, *facilitated antigen presentation*) implique la capacité des IgE spécifiques à favoriser la captation de l'allergène via le récepteur CD23 (ou Fc ϵ R2, de faible affinité) des lymphocytes B, liant les IgE sous forme complexée, ou via le Fc ϵ R1 des monocytes et cellules dendritiques. La pertinence de ce phénomène a été validée (concentration requise en allergène 100 à 1000 fois inférieure pour activer une réponse T proliférative), et une activité bloquante des anticorps IgG4 a pu être observée sur ce phénomène.

Par contraste, nous n'avons pas pu observer d'effet inhibiteur des fractions IgA sur le FAP (4).

Les anticorps IgA – et en particulier la fraction IgA2 polymérique – étaient par contre capables d'induire la production d'IL-10 dans des monocytes en culture, après pontage des récepteurs IgA par l'allergène (ou, indépendamment de la spécificité antigénique, par un anticorps secondaire anti-IgA) (4). Étant donné le rôle majeur de cette cytokine immuno-régulatrice dans la tolérance respiratoire aux allergènes, nous avons exploré les mécanismes d'induction par l'IgA de l'IL-10 dans les monocytes et les cellules dendritiques dérivées des monocytes. Nous avons pu démontrer que l'IgA induit la production d'IL-10 sans requérir de pontage multivalent (IgA monomérique seule), à niveau proche de celui du lipopolysaccharide (LPS) bactérien et via l'activation de la voie de la p38 MAP kinase et le recrutement des facteurs de transcription Sp1 et NFκB (6). L'induction d'IL-10 était (~2 fois) plus importante après pontage des récepteurs IgA (via un anti-IgA), et empêchée par la neutralisation du récepteur FcαRI/CD89 par un anticorps monoclonal spécifique. Une induction de la cytokine pro-inflammatoire TNF-α était aussi observée après incubation avec l'IgA, mais à un niveau nettement moindre (~10 % de l'effet du LPS). Plus récemment, nous avons observé un effet inhibiteur de l'IgA sur l'expression d'IL-12 (principal facteur pro-Th1) par les monocytes et cellules dendritiques activés par le LPS et/ou l'IFN-γ, lié à une interférence avec l'activation de la voie signalétique JAK2/STAT1 (données non publiées). Ces données indiquent que l'IgA pourrait constituer un facteur des muqueuses limitant au niveau des cellules présentatrices d'antigènes les réponses pro-inflammatoires, en stimulant l'expression d'IL-10 et en inhibant l'IL-12. L'impact sur les réponses lymphocytaires de cette régulation des cellules dendritiques par l'IgA est en cours d'évaluation.

Enfin, un rôle particulier de la forme sécrétoire d'IgA a été observé dans un modèle murin d'asthme allergique à ovalbumine. Nous avons apporté une contribution modeste à un travail de B. Lambrecht qui a montré que la toxine B du choléra est capable de stimuler une tolérance en agissant sur les cellules dendritiques pour induire des lymphocytes B dont le transfert à des animaux non traités est protecteur (7). Ces lymphocytes B « régulateurs » produisent dans ce modèle de grandes quantités d'IgA, retrouvée sans forme sécrétoire dans le lavage broncho-alvéolaire des souris protégées. De plus, les souris dépourvues en pIgR (récepteur assurant le transport d'IgA dans les sécrétions) étaient incapables de développer une tolérance dans ce modèle, indiquant un rôle spécifique des IgA sécrétoires (8).

3. Réponses Th2 et IgE locales aux allergènes d'acariens dans l'asthme atopique et dans l'asthme intrinsèque

Des données épidémiologiques et fonctionnelles lient asthme et IgE. La sensibilisation IgE aux acariens est le principal facteur de risque d'asthme (odds ratio jusque 10). Cependant, étant donné l'impact variable des mesures d'éviction et les indications floues de l'immunothérapie spécifique dans l'asthme, les implications cliniques de cette observation sont restées limitées jusqu'il y a peu. Le rôle des IgE dans l'asthme a été

remis en exergue par les études des effets du traitement anti-IgE (anticorps, humanisés à >95 %, se liant au site de liaison Cε3 des IgE). Ce traitement inhibe fortement, dans le modèle de réponse asthmatique à une exposition allergénique, non seulement la phase immédiate (liée essentiellement à une dégranulation mastocytaire) mais également la phase tardive (attribuée à la réaction inflammatoire notamment éosinophilique), probablement par inhibition de la reconnaissance via les IgE (FAP) de l'allergène par les cellules immunitaires.

Nos travaux ont d'abord concerné, au sein de l'équipe de DURHAM, l'analyse du recrutement lymphocytaire (Th2) dans l'asthme. Dans le modèle de réponse tardive à une exposition allergénique (acarien Der p, ou pollen Phl p) endo-bronchique, nous avons montré que la production des ligands de CCR4, un récepteur de chimiokines exprimé sélectivement par les lymphocytes Th2, est induite dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire effectué vingt-quatre heures après challenge (9). Par contre, il n'y avait pas d'augmentation des chimiokines de type Th1, CXCL9 et CCL3/MIP-1α, à l'exception de CXCL10/IP-10. De plus, les concentrations en chimiokines liant CCR4 (CCL22/MDC, CCL17/TARC), et non en CXCL10, étaient corrélées au nombre de lymphocytes broncho-alvéolaires et à l'induction d'IL-4 et d'IL-13. *In vitro*, l'expression de CCL22 et CCL17 par des PBMC de sujets atopiques était induite par l'IL-4 ou l'IL-13. Nous avons également montré que CCL22 était capable d'induire la polymérisation de l'actine dans les lymphocytes T exprimant CCR4. Ces données ont globalement montré que la voie CCR4 contribue au recrutement broncho-pulmonaire de lymphocytes T dans l'asthme et est fortement liée aux réponses cytokiniques Th2.

Si un terrain atopique est classique dans l'asthme, environ 25 à 30 % des patients présentent un asthme en l'absence de preuve de sensibilisation (tests cutanés ou sérologiques) IgE spécifique à un allergène commun. Cet asthme dit *intrinsèque* (non atopique) présente les caractéristiques usuelles de l'asthme, à l'exception des manifestations allergiques spécifiques. Certaines caractéristiques cliniques sont également légèrement nuancées, comme un début plus tardif, une prédominance féminine et une association plus fréquente à la polypose naso-sinusienne et à l'intolérance à l'aspirine. Etant donné, d'une part les indices rapportés de synthèse active d'IgE dans des biopsies bronchiques de patients avec asthme intrinsèque et, d'autre part, le rôle prépondérant des acariens dans la pathogénèse de l'asthme dans nos pays, nous avons investigué la possibilité que la production d'IgE spécifiques de Der p soit restreinte à la muqueuse bronchique de ces malades (en absence d'IgE spécifiques dans le sérum ou au niveau systémique/cutané). Cette étude, portant sur 29 patients asthmatiques intrinsèques recrutés dans notre clinique de l'asthme, comparés à 24 asthmatiques atopiques (sensibilisés au moins à Der p) et 25 sujets sains non atopiques, a évalué la présence d'IgE spécifiques de Der p dans les expectorations provoquées (en parallèle aux autres paramètres immuno-respiratoires), la réponse bronchique *in vivo* à une exposition spécifique à l'allergène Der p ainsi que la fonctionnalité des IgE sputaires *in vitro* (10). Nous avons pu observer qu'à la fois les IgE totales et les anticorps IgE spécifiques anti-Der p étaient présents en quantités accrues dans le sputum des asthmatiques intrinsèques par rapport aux

sujets contrôles, à des niveaux similaires à ceux des asthmatiques atopiques. De plus, aucune corrélation entre IgE sputaires et IgE sériques n'a été observée, suggérant une dissociation des réponses locales et systémiques. Les éosinophiles et cytokines IL-4 et IL-5 étaient significativement augmentés dans l'asthme (intrinsèque ou atopique), confirmant une réponse immune de type Th2. Afin d'explorer la pertinence clinique des IgE sputaires anti-Der p, les patients ont été soumis à un test de provocation spécifique. Alors que tous les patients asthmatiques atopiques ont présenté une réaction asthmatique clinique et fonctionnelle (chute du VEMS > 20 %) en quelques minutes d'exposition, aucun asthmatique intrinsèque n'a développé de réponse significative. Les évaluations de l'HRB et de l'éosinophilie sputaire vingt-quatre heures après l'exposition, comme indices d'une réponse inflammatoire infraclinique, n'ont pas montré de différence après exposition à Der p dans l'asthme intrinsèque. La fonctionnalité des IgE sputaires a alors été évaluée : premièrement, la capacité des IgE anti-Der p du sputum (des patients asthmatiques intrinsèques) à lier les allergènes majeurs (protéines Der p1 et Der p2) a été confirmée ; deuxièmement, la capacité de ces IgE à activer *in vitro* des basophiles (d'un donneur atopique) a pu être démontrée. Ces données indiquent qu'une production locale d'anticorps fonctionnels IgE spécifiques de l'acarien Der p existe dans l'asthme intrinsèque (ainsi que dans une moindre mesure chez le sujet sain), mais que d'autres facteurs conditionnent *in vivo* le développement d'asthme induit par une exposition spécifique à cet allergène. Nous évaluons actuellement si ces facteurs ne sont pas liés à la régulation de la réactivité des basophiles aux IgE.

4. Conclusion et perspectives

L'asthme est une affection dont la pathogenèse est complexe et multifactorielle. Nous avons pu identifier au travers de deux axes de recherche :

- 1) qu'après immunothérapie « de désensibilisation » spécifique de patients avec rhinite et asthme allergique aux pollens de graminées, une production d'anticorps IgA2 est observée, ayant potentiellement un rôle protecteur via l'induction d'IL-10 dans les monocytes et cellules dendritiques et/ou via la neutralisation des allergènes dans les sécrétions (par les IgA sécrétoires) ;
- 2) que dans l'asthme non atopique, une production accrue d'anticorps IgE spécifiques des allergènes d'acariens domestiques est observée dans les sécrétions bronchiques, à un niveau similaire à l'asthme atopique, et que ces anticorps sont fonctionnels *in vitro* pour activer les cellules effectrices des réponses immédiates, i.e. les basophiles. Nous évaluons les mécanismes locaux, impliquant probablement des interactions entre épithélium et cellules immunitaires (e.a. cellules dendritiques ou basophiles), qui pourraient conditionner la réactivité de l'axe IgE/FCεRI dans l'asthme. En étudiant le rôle des IgE locales, ces travaux explorent une des nombreuses zones d'ombre (i.e. le lien entre allergie et asthme) que la recherche vise à éclaircir en élucidant les mécanismes intégrant les interactions entre l'environnement et les gènes, qui opèrent durant le développement et les exacerbations de l'asthme.

RÉSUMÉ

L'asthme est une des affections chroniques les plus fréquentes, touchant 5-10 % de la population mondiale. Elle est intimement associée à l'hypersensibilité « atopique » aux antigènes (« allergènes ») environnementaux, qui est médiée par les anticorps IgE dont la synthèse est stimulée par les lymphocytes Th2, qui stimulent aussi le recrutement des éosinophiles et basophiles/mastocytes et la production de mucus. Notre premier axe de recherche a montré que l'immunothérapie allergénique chez des patients avec rhinite et asthme allergique aux pollens de graminées, induit une inhibition de l'axe IL-9 / mastocytes et une augmentation sélective des anticorps IgA2 dans le sérum, corrélée à l'induction de synthèse de TGF- β dans la muqueuse nasale. Nous avons ensuite montré que ces anticorps IgA, incapables de bloquer la présentation facilitée par les IgE (ce que font les anticorps IgG4), sont capables d'induire l'expression d'IL-10 dans les monocytes et cellules dendritiques via l'activation de la p38 MAPkinase et les facteurs de transcription Sp1 et NF κ B. De plus, les résultats d'un modèle d'asthme suggéraient un rôle protecteur de l'IgA sécrétoire. Un second axe de recherche, explorant les réponses locales à l'exposition allergénique, identifia la voie CCR4 comme critique au recrutement broncho-pulmonaire des lymphocytes Th2 dans l'asthme atopique humain. Dans l'asthme non atopique (intrinsèque), nous avons récemment observé la production locale d'anticorps IgE spécifiques d'acarien (Der p), capables d'activer les basophiles *in vitro*, alors que l'exposition allergénique *in vivo* n'entraînait pas de réponse asthmatique. Dans l'ensemble, nos travaux ont montré (1) que l'immunothérapie allergénique stimule la production d'anticorps IgA2, qui pourraient être protecteurs via l'induction d'IL-10 dans les monocytes/cellules dendritiques et/ou en neutralisant les allergènes dans les sécrétions ; et (2) que l'exposition allergénique, qui entraîne le recrutement pulmonaire de lymphocytes Th2 via la voie chimiotactique CCR4, induit localement la synthèse d'IgE spécifique, indépendamment des caractéristiques atopiques systémiques, soutenant le concept selon lequel un second signal conditionne *in vivo* le développement et les exacerbations de l'asthme.

SUMMARY

Asthma is one of the most common chronic diseases, affecting 5-10 % of the population worldwide. It is closely associated with the "atopic" hypersensitivity to environmental antigens ('allergens'), which is mediated by specific IgE driven by a T helper 2-type immune response, also promoting recruitment of eosinophils and mast cells and mucus overproduction. Our first research axis showed that allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma to grass pollen induces inhibition of the IL-9/mast cells axis and a selective induction of allergen-specific IgA2 antibodies in serum, which correlated to nasal tissue expression of TGF- β . We further showed that these IgA antibodies, whilst unable to inhibit IgE-facilitated allergen presentation by B cells as achieved by IgG4 antibodies, could trigger IL-10 expression in monocytes and dendritic cells through activation of p38 MAP-kinase and recruitment of Sp1 and NF κ B transcription factors. In addition, results in a murine model of asthma suggested a protective role of secretory IgA. A second research axis, exploring local immune responses to lung allergen exposure, identified the CCR4 pathway as critically mediating the recruitment of Th2 cells into the lung of atopic asthmatics. In patients with non-atopic (intrinsic) asthma, we recently reported on the local production of specific IgE to mite allergens (Der p), able to activate basophils *in vitro*, while lung challenge to Der p *in vivo* did not result into asthmatic responses. Altogether, we showed (1) that allergen immunotherapy triggers production of IgA2, which could be protective through induction of IL-10 in monocytes/dendritic cells and/or by scavenging allergens within secretions, and (2) that allergen exposure, which triggers the recruitment of Th2 cells through the CCR4 pathway, induces locally the production of specific IgE, irrespectively of systemic atopic features, supporting the concept according which "second signals" condition *in vivo* the inception and exacerbations of asthma.

BIBLIOGRAPHIE

1. LAMBECHT BN., HAMMAD H., *The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation*, Lancet., 376, 835-43 (2010).
2. PILETTE C., OUADRHIRI Y., VAN SNICK J., RENAULD JC., STAQUET P., VAERMAN JP., SIBILLE Y., *IL-9 inhibits oxidative burst and TNF-alpha release in lipopolysaccharide-stimulated human monocytes through TGF-beta.*, J. Immunol., 168, 4103-11 (2002).
3. NOURI-ARIA KT. *, PILETTE C. *, JACOBSON MR., WANATABE H., DURHAM SR. (*joint first authors), *IL-9 and c-Kit+ mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure : effect of immunotherapy.*, J. Allergy Clin. Immunol., 116, 73-9 (2005).
4. PILETTE C., NOURI-ARIA KT., JACOBSON MR., WILCOCK LK., DETRY B., WALKER SM., FRANCIS JN., DURHAM SR., *Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression.*, J. Immunol., 178, 4658-66 (2007).
5. SCADDING GW., SHAMJI MH., JACOBSON MR., LEE DI., WILSON D., LIMA MT., PITKIN L., PILETTE C., NOURI-ARIA K., DURHAM SR., *Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells.* Clin. Exp. Allergy., 40, 598-606 (2010).
6. PILETTE C., DETRY B., GUISSSET A., GABRIELS J., SIBILLE Y., *Induction of interleukin-10 expression through Fcalpha receptor in human monocytes and monocyte-derived dendritic cells : role of p38 MAPKinase.* Immunol. Cell Biol., 88, 486-93 (2010).
7. SMITS HH., GLOUDEMANS AK., VAN NIMWEGEN M., WILLART MA., SOULLIE T., MUSKENS F., DE JONG EC., BOON L., PILETTE C., JOHANSEN FE., HOOGSTEDEN HC., HAMMAD H., LAMBRECHT BN., *Cholera toxin B suppresses allergic inflammation through induction of secretory IgA.* Mucosal Immunol., 2, 331-9 (2009).
8. PILETTE C., DURHAM SR., VAERMAN JP., SIBILLE Y., *Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease : a role for immunoglobulin A ?*, Proc. Am. Thor. Soc., 1, 125-35 (2004).
9. PILETTE C*, FRANCIS JN*, TILL SJ, DURHAM SR. (*joint first authors), *CCR4 ligands are up-regulated in the airways of atopic asthmatics after segmental allergen challenge.*, Eur. Respir. J., 23, 876-84 (2004).
10. MOUTHUY J., DETRY B., SOHY C., PIRSON F., PILETTE C., *Presence in Sputum of Functional Dust Mite-Specific IgE Antibodies in Intrinsic Asthma.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 184(2), 206-14 (2011).

(Cliniques universitaires St-Luc et Institut de Recherche expérimentale & clinique (Service et Pôle de Pneumologie), Université catholique de Louvain (UCL), Bruxelles.)

*

* *

Discussion

M. P.-P. Pastoret. – Comment explique-t-on l'augmentation du nombre de cas d'asthme dans les populations actuelles ?

M. Ch. Pilette. – La « théorie de l'hygiène » indique – sur base des résultats d'études initialement menées dans les fermes bavaroises – que l'exposition à des agents microbiens (en particulier certaines bactéries non pathogènes) de l'environnement est associée à un risque nettement moindre de développement d'allergie et d'asthme. Les modifications du mode de vie « occidental » impliquent une moindre exposition à ces agents typiquement retrouvés en milieu rural, et à l'inverse une augmentation de la sédentarité, du recours aux antibiotiques, et de l'exposition aux toxiques (fumée de cigarette, composés chimiques) et aux allergènes intérieurs (en particulier acariens domestiques). Ces changements environnementaux seraient responsables d'une activation insuffisante par les mécanismes innés – agissant e.a. via les Toll récepteurs – de notre immunité cellulaire (instruite par les lymphocytes de type 1, ou « Th1 »), qui doit normalement se produire pendant les six premiers mois de vie pour rééquilibrer la balance Th1/Th2. D'autre part, un développement insuffisant (en nombre et/ou en fonction) des lymphocytes T régulateurs, critiques pour contrôler tant l'auto-immunité que l'hypersensibilité, est également suspecté.

M. G. Casimir. – N'y a-t-il pas potentiellement des différences d'affinité et/ou de spécificité épitopiques des IgE spécifiques anti-acariens que vous étudiez et dont vous montrez qu'elles sont associées ou pas à des phénotypes différents ?

M. Ch. Pilette. – Les anticorps IgE spécifiques d'un allergène donné (p.ex. l'acarien domestique *Dermatophagoides pteronyssinus*, Der p) peuvent reconnaître des protéines différentes (Der p1, Der p2, Der p10 etc), et au sein de ces protéines, des épitopes différents. Certaines IgE sont associées à une réactivité clinique respiratoire (p.ex. Der p1) alors que d'autres sont impliquées dans des réactions croisées à certains aliments contenant des tropomyosines (Der p10). Il a été montré récemment que la liaison de plusieurs types d'IgE, ayant des spécificités épitopiques différentes, est nécessaire pour induire une activation maximale de cellules effectrices des réactions allergiques comme les basophiles. A l'inverse, des changements minimes des interactions entre l'IgE et l'allergène ou entre l'IgE et ses récepteurs cellulaires (en particulier le FcεR1) peuvent entraîner une diminution majeure de la réponse allergique. Il n'est pas connu si, outre diminuer (modestement) le taux d'IgE spécifiques, l'immunothérapie allergénique pourrait induire une diminution de leur affinité. Par contre, ce traitement induit la synthèse d'anticorps bloquants, essentiellement de type IgG4, qui entrent en compétition avec les IgE.

*

* *

Communications du Bureau et correspondance

Aux communications du Bureau, le Secrétaire perpétuel signale que la Fondation Fyssen attribuera un certain nombre de subventions de recherche dont l'objectif général est de « promouvoir sous toutes ses formes, l'analyse scientifique des mécanismes logiques du comportement animal et humain, ainsi que leur développement ontogénétique et phylogénétique ». Les domaines de recherche répondant à ces objectifs sont : l'éthologie, la psychologie, la neurobiologie, l'anthropologie, l'ethnologie, la paléontologie humaine et l'archéologie. Les candidatures doivent parvenir à la Fondation au plus tard le 31 octobre 2011. Le document se trouve à disposition des membres au secrétariat de l'Académie.

Il annonce la parution des numéros 7-8-9 du volume 165/Année 2010, qui ont été envoyés précédemment aux membres. Leur contenu est approuvé par l'Assemblée.

*

* *

Avis des deux Académies de Médecine concernant six propositions de loi au sujet de la transplantation d'organes

Le Prof. J.-B. Otte présente ensuite l'avis des deux Académies de Médecine concernant six propositions de loi au sujet de la transplantation d'organes, transmises par les Commissions compétentes du Sénat.

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

Sous l'égide des deux Académies de Médecine, Marc De Broe et moi-même avons organisé le 9 décembre 2010 un symposium sur la transplantation d'organes destiné au grand public, aux médias et aux politiques. Notre objectif était de faire l'état des lieux et d'identifier les points nécessitant des adaptations législatives, en l'occurrence la donation vivante et un article de la loi du 25 février 2007, modifiant la loi du 13 juin 1986, autorisant le prélèvement d'organes en vue de transplantation chez des sujets adultes incapables d'exprimer leur consentement en raison de leur état mental moyennant l'accord du mandataire légal.

Le 14 mars 2011, nous avons rencontré les sénateurs Brotchi et Ide en vue de d'explicitier le point de vue des Académies au sujet de propositions de loi en préparation.

Le 5 avril 2011, Marc De Broe et moi-même, comme délégués de nos Académies respectives, avons été invités, en compagnie d'autres experts, à une audition par la Commission des Affaires sociales du Sénat sur ces propositions.

Le 11 juillet 2011, le sénateur Rik Torfs, Président de la Commission des Affaires sociales du Sénat, et la sénatrice Christine Defraigne, Présidente de la Commission de la Justice, ont adressé ces propositions de loi aux Présidents des deux Académies, en leur demandant leur avis à propos de la portée générale et de la vision à la base des différentes propositions de loi.

Cet avis doit être rendu pour le 15 septembre.

Cet avis vous a été adressé en début de semaine et vous est soumis aujourd'hui pour approbation par notre Compagnie.

Six propositions de loi visent à promouvoir le don d'organes par des personnes décédées (« donneurs post-mortem »), à réguler le don d'organes par des personnes de leur vivant (« donneurs vivants ») et à bannir le commerce d'organes dans toutes ses formes.

Il est remarqué, en préambule, qu'une proposition de loi concernant divers aspects de la transplantation est en préparation par les soins du SPF-Santé Publique. Il conviendrait que les propositions de loi émises par la Commission des Affaires sociales et la Commission Justice du Sénat soient articulées avec la proposition émanant du cabinet de la Ministre des Affaires sociales.

Une proposition déposée par le sénateur Ide (5-666) vise à donner au citoyen belge qui le désire la possibilité de faire acter son consentement ou son opposition via les services du Registre National ou via la plate-forme eHealth par l'intermédiaire du médecin qui gère le dossier médical global. Elle est motivée par le souci de réduire le taux de refus des familles, quoiqu'il ait baissé au cours des années et n'était, en 2010, que de 12 %.

Les Académies de Médecine appuient cette proposition qui permet au médecin de famille d'aborder la question du don d'organes avec son patient dans le cadre du colloque singulier. Elles soulignent la nécessité de maintenir, en parallèle, la possibilité d'enregistrer sa volonté via l'administration communale, dans une seule et même base de données, sans mettre en danger le principe de l'opting out consacré par la loi de 1986 qui a permis à notre pays de se situer, à l'échelle mondiale, dans le peloton de tête en termes de nombre de donneurs post-mortem par million d'habitants.

Une proposition (5-667) déposée par la sénatrice Sleurs vise à créer un réseau de transplantation pour exploiter au maximum le potentiel de donneurs.

Actuellement, chaque centre universitaire de transplantation collabore avec plusieurs hôpitaux.

Cette collaboration repose sur la motivation des hôpitaux périphériques et sur le dynamisme des coordinateurs de transplantation des centres universitaires.

Les Académies de Médecine soulignent la nécessité de renforcer cette collaboration par de nouvelles dispositions et des moyens financiers adéquats.

La préparation d'un projet de loi au sein du SPF-Santé Publique recouvre ces divers aspects, en application de la directive européenne du 7 juillet 2010, tandis que de nouveaux moyens financiers viennent d'être dégagés pour intensifier la collaboration entre les centres de transplantation et les centres périphériques, dans le cadre d'une convention de « fonction de coordination du don ».

Dès lors, les Académies de Médecine s'interrogent sur la pertinence de la proposition 5-667 qui pourrait être sans objet.

Une proposition (5-1024) déposée par les sénateurs Brotchi, Ide, Torfs, Temmerman, du Bus de Warnaffe, Lijnen et Winckel concerne l'abrogation de l'article de la loi du 25 février 2007 qui autorise le prélèvement d'organes sur des adultes incapables d'exprimer leur consentement en raison de leur état mental, moyennant l'accord du mandataire légal.

Les Académies de Médecine estiment que cet article doit être abrogé, voire modifié, parce qu'il viole le droit à l'autonomie et au consentement libre et éclairé qui sont des principes éthiques inviolables. De plus, cet article est en contradiction avec la convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain.

Les Académies de Médecine sont partisans d'une interdiction totale et inconditionnelle du prélèvement d'organes chez des adultes incapables

d'exprimer leur volonté en raison de leur état mental. Par contre, elles sont en faveur d'autoriser le prélèvement de cellules hématopoïétiques en suivant les recommandations du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe.

Trois propositions (5-677, 5-897 et 5-922) visant à incriminer le commerce d'organes et le tourisme de transplantation ont été déposées par les sénateurs Ide, Lijnen et Mahoux. La transplantation d'organes est victime de son succès. Il en résulte que la demande excède l'offre et que la détresse des patients en liste d'attente peut générer des pratiques inacceptables que ces propositions de loi veulent réprimer.

Les Académies de Médecine estiment qu'il est justifié d'incriminer les médecins impliqués dans ces pratiques, que ce soit pour le prélèvement ou la greffe elle-même, ainsi que tous les intermédiaires.

Par contre, il leur apparaît que le receveur doit échapper à cette incrimination pour des raisons humanitaires et qu'il n'appartient pas au médecin assurant le suivi de ce type de patient de le dénoncer, pour des raisons déontologiques

Une de ces propositions de loi (5-897) contient la recommandation de faire dresser par le Roi la liste des institutions médicales établies en dehors de l'Union européenne, dont la pratique est licite. **Les Académies de Médecine considèrent que cette recommandation est irréaliste et qu'il est impossible de la mettre en œuvre.**

Sur le plan formel, les Académies de Médecine recommandent de fusionner ces diverses propositions de loi sur le commerce d'organes dans un ensemble cohérent.

La proposition (897) déposée par la sénatrice Lijnen n'aborde la problématique de la donation vivante que par le biais des assurances.

Il est prévisible que la donation vivante est appelée à se développer en Belgique vu la pénurie croissante d'organes prélevés post-mortem. La société, le monde médical et le cadre législatif doivent assurer au donneur vivant une protection maximale. Il ne peut être question, prétextant de son altruisme, de lui imputer une partie des frais financiers générés par la donation, de le discriminer en matière d'incapacité de travail et d'accès à l'assurance, ni de l'abandonner au long cours.

Les Académies de Médecine recommandent au pouvoir législatif de préparer une proposition de loi cohérente portant sur les éléments suivants :

- 1. Accorder au donneur vivant une indemnité couvrant les frais médicaux exposés car les coûts générés ne sont pas totalement couverts par la Sécurité Sociale.**
- 2. Créer, par voie législative, l'obligation pour les instances médicales responsables d'établir un registre national des donneurs vivants et, pour les centres de transplantation, le devoir d'y contribuer.**
- 3. Couvrir de façon équitable l'incapacité temporaire de travail sans discrimination selon le statut social.**

- 4. Prévenir la discrimination des donneurs vivants en matière d'assurance-vie et d'assurance-hospitalisation.**
- 5. Accorder un ordre de priorité sur la liste d'attente pour un organe post-mortem au cas où le donneur vivant de rein ou de foie devrait ultérieurement subir lui-même une transplantation.**

Après un bref échange de vues auquel participe le Prof. G. Rorive, ledit rapport est adopté à l'unanimité des membres présents.

*
* *

Séance publique et solennelle du 3 septembre 2011

I**LAURÉAT DES CONCOURS ORDINAIRES
PRIX DU CONCOURS ORDINAIRE DE LA SIXIÈME SECTION
(période 2009-2010)**

Lauréat : M. le Dr Claude SAEGERMAN (U.Lg.).

Mémoire : « On demande des recherches sur la fièvre catarrhale ovine due au virus de sérotype 8. »

Prix attribué le 30 avril 2011.

**PRÉSENTATION DE M. LE DR C. SAEGERMAN,
LAURÉAT DU CONCOURS ORDINAIRE
DE LA SIXIÈME SECTION
(période 2009-2010)**

par

M. G. MEULEMANS, membre titulaire

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

Les membres de la sixième Section ont souhaité que des recherches soient entreprises sur la fièvre catarrhale ovine due au virus de sérotype 8.

La fièvre catarrhale ovine est une maladie d'origine virale, vectorielle non contagieuse, qui résulte de l'infection des ruminants par un orbivirus appartenant à la famille des réoviridae et dont il existe au moins vingt-quatre sérotypes différents. La transmission du virus parmi les ruminants est assurée par des insectes hématophages. Les signes cliniques (œdèmes, jetage nasal, salivation, congestion et ulcérations de la muqueuse buccale, cyanose de la langue) sont généralement principalement observés chez les moutons et résultent de lésions des tissus endothéliaux vasculaires. Les bovidés, eux, développent généralement une maladie subclinique mais ils jouent le rôle de réservoir viral car ils développent une virémie qui peut persister durant plusieurs mois.

Selon le sérotype viral incriminé, divers troubles de la reproduction peuvent également être observés tels des mortalités embryonnaires précoces, des avortements, la mise-bas

de veaux et d'agneaux malformés, de l'infertilité passagère chez les taureaux et béliers et l'excrétion du virus dans le sperme.

En raison de son fort impact socio-économique et de son importance majeure au niveau du commerce international d'animaux, la fièvre catarrhale ovine est une maladie à déclaration obligatoire auprès de l'Organisation mondiale de la Santé animale.

Avant 1998, la fièvre catarrhale ovine était considérée comme une maladie exotique en Europe. Entre 1998 et 2005, au moins six souches virales 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 a été la cause d'une épizootie de fièvre catarrhale ovine sans précédent. Comparée aux autres souches virales, la souche de sérotype 8 se caractérise par des taux de morbidité élevés tant chez les bovidés que chez les moutons et des mortalités élevées chez les moutons. Cette souche peut également être transmise par voie verticale, de la mère au fœtus et elle provoque des taux élevés d'avortements et d'effets tératogènes chez les veaux et agneaux infectés par voie congénitale. Les pertes économiques dues à l'épizootie de virus de la fièvre catharrale ovine de sérotype 8 durant les années 2006-2007 aux Pays-Bas atteignaient 200 millions d'euros.

La fièvre catarrhale ovine due au virus de sérotype 8 peut donc être qualifiée de maladie émergente et son importance socio-économique justifie largement des recherches scientifiques demandées par les membres de la sixième Section et entreprises par le Professeur Claude Saegerman, responsable de l'Unité de Recherche en Epidémiologie et Analyse de risques appliquées aux sciences vétérinaires de l'Université de Liège.

Promoteur d'une dizaine de projets de recherche faisant appel à de nombreuses collaborations internationales et interdisciplinaires dans des domaines aussi variés que la virologie, l'entomologie, l'épidémiologie, l'analyse de risques, l'immunologie et le météorologie, le Professeur Saegerman a apporté une contribution majeure à la compréhension de la pathogénie, de l'épidémiologie et du contrôle de la fièvre catarrhale ovine due au virus de sérotype 8.

C'est à l'unanimité que le Jury de la sixième Section, composé des Professeurs Arsène Burny, Luc Willems et de moi-même, a décidé d'attribuer le Prix du concours ordinaire de la sixième Section au Professeur Claude Saegerman pour l'ensemble de ses travaux portant sur la fièvre catarrhale ovine due au virus de sérotype 8.

(Applaudissements)

*
* *

II**LAURÉATS DES FONDATIONS ACADÉMIQUES****PRIX DU DOCTEUR FRANS JONCKHEERE
SUR L'HISTOIRE DE LA MÉDECINE
(2008-2010)**

Lauréat : M. le Dr René VAN TIGGELEN (U.C.L.).

Mémoire : « Le crâne transparent. Histoire illustrée de la neuroradiologie. »

Prix attribué le 30 avril 2011.

**PRÉSENTATION DE M. LE DR R. VAN TIGGELEN,
LAURÉAT DU PRIX SUR L'HISTOIRE DE LA MÉDECINE
(période 2008-2010)**

par

M. B. LENGELÉ, membre ordinaire

Le jury désigné par le Bureau de l'Académie pour attribuer le Prix était composé de Mesdames les Professeurs Heuson et Balériaux, membres titulaires, de Monsieur le Professeur Louryan, membre ordinaire, et de moi-même comme Président. Collégalement, il a décidé de désigner comme lauréat, le Docteur René Van Tiggelen, pour son ouvrage intitulé : « *De Schedel doorgelicht. Le crâne transparent. A transparent skull* ».

René Van Tiggelen, diplômé Docteur en Médecine de l'UCL en 1967, a exercé la radiologie comme médecin militaire. Ayant assumé diverses fonctions de commandement au sein du service de santé des Armées, il a été consultant à l'AZ-VUB de 1986 à 1999 et a dirigé durant deux ans le service de radiologie de l'Hôpital militaire de Bruxelles. Depuis 1990, il est le conservateur du Musée belge de la Radiologie et en cette qualité, a brillamment participé à l'organisation d'expositions et à la rédaction de publications concernant l'histoire de la radiologie. Ses activités lui ont valu, entre autres, un Prix de la Fondation Roi Baudouin en 1999.

Le livre déposé pour le Prix retrace, sous son titre trilingue, l'histoire de la neuroradiologie. Publié en 2007, il a été préfacé par les Secrétaires perpétuels des deux Académies de Médecine du Royaume (KAGB et ARMB) et est dédié à la mémoire du Professeur G. Cornélis. Dans son contenu, le livre récapitule le parcours des progrès

techniques réalisés en imagerie encéphalique, depuis la découverte des rayons X, jusqu'au développement du scanner et de l'IRM, en passant par le récit des débuts de la neuroradiologie interventionnelle, puis par ceux de l'imagerie fonctionnelle et du PET. Suit enfin un état de la neuroradiologie dans notre pays.

L'originalité principale du livre est d'être rédigé dans les deux langues nationales et en anglais, ce qui le rend accessible à un large public. A l'écrit, se joint en outre une iconographie riche et bien choisie, surtout en ce qui concerne les documents anciens, ainsi qu'une liste de 175 références qui, en fin d'ouvrage, jalonnent le parcours historique auquel le lecteur est aimablement invité à s'intéresser. Dans la foulée de ce premier ouvrage, le candidat annonce un nouvel opus intitulé « *La radiologie belge monte au front de l'Yser* » qui révélera sans nul doute encore ses talents d'historien. Explorant les archives écrites et iconographiques du service de Santé des Armées, il y décrira le passé glorieux des officiers médecins qui ont soigné sur le front les blessés de la Grande Guerre et ont ainsi bravement servi le Royaume alors que son intégrité était menacée.

En attribuant au Docteur Van Tiggelen le Prix Frans Jonckheere, le jury a surtout souhaité récompenser, au-delà de ses ouvrages, son œuvre de conservation du patrimoine radiologique belge et ses multiples actions destinées à sauvegarder la mémoire des pionniers d'une spécialité qui, tout au long du 20^e siècle, a grandement contribué au progrès des soins médicaux en Belgique et dans le monde.

(Applaudissements)

*

* *

**PRIX SUZANNE ET LILIANE CHERMANNE
(période 2008-2010)**

Lauréat : M. le Dr Bernard R. LAUWERYS (U.C.L.).

Mémoire : « Travaux visant à identifier des nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques dans la polyarthrite rhumatoïde. »

Prix attribué le 30 avril 2011.

**PRÉSENTATION DE M. LE DR B. R. LAUWERYS,
LAURÉAT DU PRIX SUZANNE ET LILIANE CHERMANNE
(période 2008-2010)**

par

M. J.-M. BOEYNAEMS, membre titulaire

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

Permettez-moi d'abord de vous rappeler que le Prix Suzanne et Liliane Chermanne a été fondé en 2002 et qu'il est attribué tous les trois ans. Son objectif est de récompenser la meilleure étude consacrée à la pathologie ostéoarticulaire inflammatoire, dégénérative ou tumorale.

Le jury pour le Prix 2008-2010 était composé de Michel Malaise, Jean-Christophe Renauld et moi-même. Nous avons bénéficié de l'avis éclairé d'une experte extérieure, le Pr Valérie Gangji, chef du service de Rhumatologie et Médecine Physique à l'hôpital Erasme.

Le lauréat du Prix Suzanne et Liliane Chermanne 2008-2010 est le Dr Bernard Lauwerys. Bernard Lauwerys a obtenu le titre de Docteur en Médecine à la KUL en 1993 et le titre de Spécialiste en Rhumatologie à l'UCL en 2000. En 2001 il est devenu Docteur en Sciences biomédicales à l'UCL. Sa thèse était consacrée à la synergie entre l'interleukine-12 et l'interleukine-18. Après un séjour post-doctoral à l'Université du Texas à Dallas, il est devenu chef de clinique associé aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Le travail présenté par le Dr Lauwerys, et qu'il va nous résumer dans quelques instants, est consacré à l'identification de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques

dans les pathologies articulaires. Il est basé sur une analyse transcriptomique de biopsies synoviales. Il a identifié des signatures moléculaires distinctes pour la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux. Il a aussi identifié un profil d'expression génique prédictif d'une résistance au traitement par l'adalimumab.

Le jury félicite chaleureusement le lauréat pour ce travail novateur qui s'inscrit dans le contexte très actuel des biomarqueurs, de la pharmacogénomique et des médicaments personnalisés.

(Applaudissements)

*
* *

Séance publique du 24 septembre 2011

SEANCE PUBLIQUE DU 24 SEPTEMBRE 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. Vanderhoeft, Ch. van Ypersele de Strihou, G. Franck, J.-J. Vanderhaeghen, M. Wéry, membres honoraires ;

MM. M. Lamy, G. Fillet, L. Angenot, R. Lauwerys, M. Goldman, G. Rorive, J. Boniver, J.-C. Schoevaerds, J.-L. Vanherweghem, L. Hue, L. Delattre, Y. Pirson, P. Van Cangh, R. Kramp, J.D. Born, A. Ferrant, A. Scheen, J.-L. Ballignad, membres titulaires ;

MM. F. Houssiau, S. Louryan, M^{me} J. Fontaine, MM. P. Lekeux, J. Klustersky, A. Albert, P. Gustin, J.-M. Maloteaux, B. Lengelé, Ch. Delloye, M^{me} D. Bron, MM. G. Casimir, P. Coulie, D. Giet, J.-C. Renauld, membres ordinaires.

MM. E.H. Betz, J. Bonnal, L. Molle, P. Dumont, M. Lechat, A. André, P. Lefèbvre, A. Dresse, membres honoraires ; J. Brotchi, M^{me} F. Portaels, M. J. Melin, M^{me} D. Balériaux, M. J.Nève, M^{me} F. Meunier, membres titulaires ; J. Crommen, R. Vanwijck, E. Sokal, J.-C. Pector, Y. Carlier, R. Reding, membres ordinaires, ont exprimé leurs regrets de ne pouvoir assister à la séance.

*

* *

Lectures

I

EFFETS DES CHAMPS ÉLECTRIQUES ET ÉLECTROMAGNÉTIQUES SUR LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE ET LEUR INTÉRÊT EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

par

M. HINSENKAMP (U.L.B.) (*)

1. Introduction

Nous poursuivons depuis trente-cinq ans l'étude des effets des champs électromagnétiques (CEM) sur différents modèles *in vitro* et *in vivo* de cellules et de tissus. En parallèle avec l'évolution des différentes technologies mises en œuvre, les résultats se sont articulés et précisés au cours du temps, renforçant l'hypothèse d'une accélération de la différenciation cellulaire provoquée par certains de ces champs.

Les champs électromagnétiques que nous étudions sont de basses fréquences (0 Hz à 300 kHz) et de faibles amplitudes. Mises à part leurs caractéristiques spécifiques, ils relèvent du domaine des expositions aux courants domestiques, aux lignes à haute tension et à certaines applications thérapeutiques. Ces fréquences ne concernent pas les émissions de téléphonie mobile (900 et 1800 MHz) et de connexion sans fil (+/- 2 GHz). Les CEM utilisés ont une fréquence porteuse de 5 kHz modulés à 15 Hz, une amplitude d'induction magnétique de 2,4 mT en valeur de crête et de 0,22 mT en valeur efficace. L'amplitude du champ électrique est de 4V/m en valeur de crête et de 0,027 V/m en valeur efficace [1].

Cette recherche est nécessairement multidisciplinaire, faisant appel aux sciences de l'ingénieur pour caractériser les signaux, la topographie des champs et les doses d'exposition. Nous insistons ici sur les résultats biologiques.

2. Intérêt des champs électromagnétiques en orthopédie-traumatologie

Depuis Wolff (1892) [2], il est reconnu que les contraintes mécaniques appliquées aux os stimulent l'ostéogénèse. Ces mêmes contraintes mécaniques produisent des variations de potentiels électriques à la surface des os. Dès 1953 pour Yasuda [3] et 1962 pour Bassett [4], ces variations de potentiels ont été assimilées à des phénomènes piézoélectriques. Depuis cette hypothèse a été remplacée par les potentiels de flux qui vérifient ce phénomène dans les conditions normales d'hydratation rencontrées

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

in vivo. Yasuda et Bassett ont tous deux proposé les variations de potentiel électrique comme intermédiaire entre le signal mécanique et la réponse cellulaire. Après avoir essayé l'application des signaux électriques au moyen d'électrodes implantées dans l'os, Bassett [5] propose une technique non invasive en utilisant les champs électromagnétiques (CEM) générés par des bobines d'induction. Pendant les années 80, ces traitements vont être appliqués de manière empirique aux fractures récentes, aux retards de consolidation, aux pseudarthroses et aux ostéonécroses. Nous avons nous-mêmes participé à ces essais cliniques dont les résultats ont été assez décevants, à l'exception du traitement de certaines pathologies bien précises. Ce sont ces derniers résultats qui nous ont incités à approfondir l'étude de l'effet de CEM de façon plus systématique sur des modèles expérimentaux.

3. Observations cliniques significatives

3.1. Effet sur les pseudarthroses

Nous avons étudié l'effet du traitement par CEM sur une série multicentrique de 262 cas de pseudarthroses [6,7]. Sur l'ensemble de ces cas, le taux de consolidation a été de 71,7 %. L'analyse de la courbe de « survie » des pseudarthroses traitées par stimulation nous a permis de montrer un effet significatif sur la consolidation [7]. Parmi les caractéristiques influençant la guérison, la plus significative est le type de pseudarthrose. En effet, 86 % des pseudarthroses hypertrophiques traitées consolident contre seulement 56 % des pseudarthroses atrophiques. A la lumière de nos études *in vitro* et *in vivo*, nous reviendrons dans la discussion sur ce résultat particulièrement intéressant.

3.2. Effet sur les fractures récentes

Une population de vingt-quatre fractures récentes de la diaphyse tibiale, traitées par fixateur externe, a été exposée à différents types de CEM et comparée à une population témoin de 1200 fractures du tibia également traitées par fixateur externe [1]. Le fixateur externe permet, outre la réduction et l'immobilisation des fragments osseux, d'assurer le monitoring de l'évolution de la consolidation de la fracture. Pour un des CEM utilisés, la comparaison des durées de consolidation montre une légère diminution du temps de consolidation statistiquement significative mais trop faible pour présenter un intérêt clinique. Plusieurs courbes d'évolution mécanique du cal montrent une accélération précoce de la rigidité sans augmentation sensible de la résistance mécanique à la rupture. Une autre particularité de l'exposition aux CEM concerne l'absence de formation d'un cal périosté habituellement présent lors du traitement par fixation externe.

3.3. Application aux ostéonécroses de la tête fémorale

Vingt ostéonécroses de la tête fémorale Ficat II et III débutantes (interruption de l'os sous-chondral sans enfoncement) ont été traitées pendant une période de trois ans et onze mois, pendant une période moyenne de 58 mois (47-68 mois). Comparés à d'autres séries témoins dans la littérature, dont le suivi de l'évolution naturelle sans traitement

n'excédait pas deux ans, les résultats montrent une stabilisation des lésions pour les stades Ficat II et un ralentissement de la dégradation souvent rapide des stades Ficat III [8].

4. Premières investigations cellulaires

La manifestation d'effets cliniques significatifs nous a encouragés à rechercher les mécanismes sous-jacents sur un modèle cellulaire plus simple, permettant de mieux contrôler les caractéristiques d'exposition aux CEM. En 1976, aux Orthopaedic Research Laboratories de la Columbia University (NY), j'ai pu exposer des érythrocytes d'amphibiens (nucléés) à différents types de CEM. Grâce à une collaboration avec les Biophysics Laboratories de la Temple University à Philadelphie, les cellules exposées ont été analysées par cytofluorométrie. Après des temps d'exposition de 12 à 24 heures, nous avons mis en évidence, par comparaison aux cellules témoins, une augmentation des sites « déroulés » potentiellement actifs de l'ADN ainsi qu'une augmentation de la production d'ARN [1]. Ces résultats préfigurent ceux que nous obtenons aujourd'hui par les techniques plus performantes de microdamiers.

Un autre protocole, utilisant des érythrocytes aviaires et humains, réalisé à l'IRIBHN de l'U.L.B., a tenté de mettre en évidence une perturbation des échanges ioniques membranaires, notamment de la pompe Na/K, en mesurant l'incorporation du ^{86}Rb . Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence [1].

5. Réponse du tissu osseux embryonnaire

Deux types de protocoles ont été utilisés, l'un *in vitro* sur des bourgeons de membres de souris, l'autre *in vivo* sur des embryons de poulets et de cailles. Les deux expériences ont été réalisées au Laboratoire d'Embryologie et d'Anatomie Humaine de l'U.L.B.

5.1. Etude *in vitro* sur bourgeons embryonnaires de membres

Le protocole compare les bourgeons de membres droits et gauches prélevés sur les mêmes fœtus à quatorze, seize jours et chez des nouveau-nés, incubés pendant quatre à six jours. Un côté du même embryon servant de témoin et l'autre étant exposé aux CEM dans le même incubateur. Les colorations histologiques au bleu de toluidine et au fer colloïdal montrent une augmentation des glucosaminoglycanes acides (GAGs) au sein de la matrice cartilagineuse des membres stimulés [1]. Sachant que les GAGs de la matrice cartilagineuse deviennent acides juste avant l'ossification, nous pouvons conclure à une accélération de la maturation du cartilage embryonnaire.

Nous avons également observé une apparence plus rigide et mieux structurée des os du carpe que peuvent expliquer les propriétés hydrophiles des GAGs acides. Enfin, il existe également un gradient proximo-distal le long des bourgeons de membres. Ces extrémités distales, mains et poignets, plus « jeunes » en terme de développement, se révèlent être les plus sensibles aux effets des CEM.

5.2. Etude in vivo sur les embryons de poulets et de cailles

Cinquante-six embryons de poulets White Leghorn ont été répartis entre un groupe témoin et plusieurs groupes stimulés. Les différents groupes stimulés ont été exposés à des amplitudes différentes de champs électriques. L'exposition a commencé au cinquième jour et a été poursuivie pendant des périodes de 100 heures et de 150 heures correspondant à la phase d'ossification primaire des segments cartilagineux du squelette. Les embryons ont été ensuite colorés par la double coloration squelettique de Watson (rouge d'alizarine, bleu alcian). Les paramètres mesurés sont la longueur totale des rudiments osseux, la longueur du point d'ossification et le rapport de ces deux valeurs, défini comme le rapport ou taux d'ossification.

Le poids total des embryons stimulés par rapport aux témoins est augmenté significativement de 15 % après 100 heures de stimulation et de 45 % après 150 heures pour les valeurs les plus élevées des champs. Après 100 et 150 heures, les longueurs totales des radius, tibias et fémurs sont significativement augmentées. Le point d'ossification primaire fait encore défaut chez 50 % des témoins après 100 heures. A 150 heures, la longueur totale moyenne des rudiments osseux est augmentée de 24 à 35 % selon leur localisation anatomique et la longueur moyenne des points d'ossification primaire est doublée chez les stimulés par rapport aux témoins (tableau I) [1].

Localisation	Longueur mesurée	augmentation
Humérus	totale	31%
	ossification primaire	102%
Radius	totale	24%
	ossification primaire	126%
Fémur	totale	27%
	ossification primaire	94%
Tibia	totale	35%
	ossification primaire	91%

Tableau I

Pourcentage d'augmentation de la longueur moyenne des rudiments osseux stimulés par rapport aux témoins après 150 heures d'exposition

Ces résultats révèlent une accélération relative des processus d'ossification. Quelques embryons ont été délibérément placés dans des zones où l'amplitude des CEM était moins importante, ils n'ont pas révélé de différence significative par rapport aux témoins. Nous avons choisi d'utiliser des embryons de cailles plus petits que les White Leghorn de manière à permettre une meilleure définition en fonction de la topographie des champs. La comparaison de 168 embryons de cailles répartis en un groupe témoin et six groupes correspondant à différentes amplitudes de champs, a confirmé, après 100 heures d'exposition, les effets précédemment observés sur le rapport d'ossification ainsi qu'une relation entre l'amplitude locale du champ électrique et l'effet biologique [1].

6. Application des CEM au traitement d'un modèle expérimental de fracture

Nous avons mis au point un modèle de fracture consistant en une ostéotomie du tibia chez le rat ostéosynthésé par un fixateur externe. Le fixateur externe est pourvu d'une « charnière » qui permet de mesurer la rigidité du cal osseux en formation, sous anesthésie, sans sacrifier les animaux au cours de la consolidation. Entre les mesures hebdomadaires, la « charnière » est bloquée par un système de vis. Trente-cinq ostéotomies ont été réparties entre groupes témoins et stimulées par différents types de CEM. Les mesures de rigidité du cal, l'histologie et la radiographie ont servi à comparer les différents groupes. Les résultats confirment statistiquement l'évolution précoce de la rigidité du cal déjà observée en clinique. Cet effet n'est cependant plus significatif au 45^e jour. On observe également une diminution de la formation du cal périosté [1].

7. Discussion des effets sur les modèles osseux

Nos premiers résultats nous montrent une modification de la configuration spatiale de l'ADN révélée par l'augmentation des sites de fixation de l'acridine orange en cytofluorométrie et une augmentation de la production de l'ARN. Une altération structurelle de l'ADN est peu vraisemblable vu le niveau d'énergie des signaux non ionisants utilisés.

Les modèles embryonnaires révèlent une accélération des processus d'ossification enchondrale mis en évidence par l'augmentation des glycoaminoglycanes acides et une croissance accélérée des points d'ossification primaire. L'apparition précoce de la rigidité du cal sur les fractures récentes chez l'animal et en clinique semble bien refléter l'accélération de l'ossification membranaire. Cette dernière observation entraîne un effet paradoxal qui a pu être vérifié en clinique (Fig. 1).

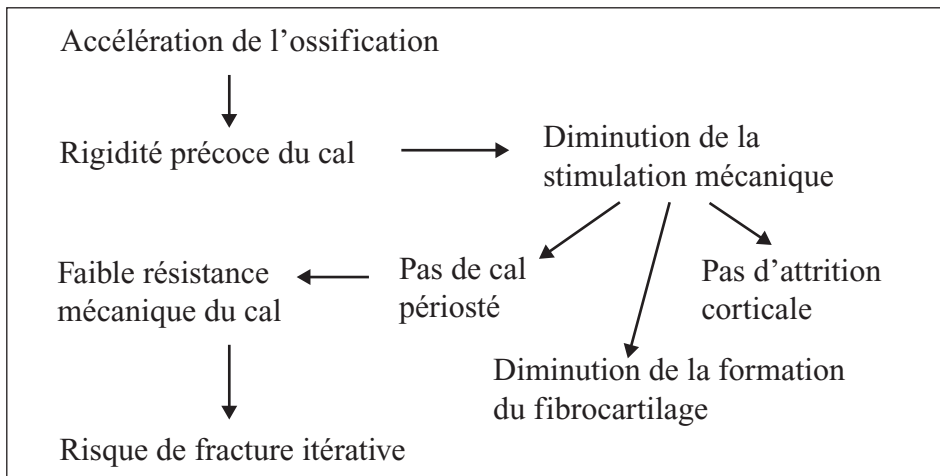


Fig. 1

Incidence biomécanique : effet paradoxal sur la consolidation des fractures récentes

L'accélération de l'ossification membranaire entraîne l'augmentation précoce de la rigidité du pontage osseux provoquant une diminution de la stimulation mécanique du cal. Cette absence de stimulation diminue favorablement l'attrition corticale des berges osseuses mais diminue la production du bourrelet cartilagineux et la formation d'un cal périosté assurant une meilleure résistance mécanique du cal aux sollicitations externes. Le cal obtenu après exposition aux CEM s'apparente à un cal *per primam*. Cette situation favorise les fractures itératives avant que le remaniement osseux complet ait pu se réaliser. Il ne semble donc pas recommandé de traiter des fractures récentes pendant les premières phases de la consolidation par des CEM mais il paraît plus intéressant d'attendre la formation d'un fibrocartilage périosté pour accélérer, après sa formation, son ossification enchondrale. Ces observations peuvent justifier les résultats peu concluants des études cliniques réalisées sur les fractures fraîches stimulées immédiatement après le traumatisme.

Par contre, l'accélération de l'ossification enchondrale explique les bons résultats observés après le traitement des pseudarthroses hypertrophiques caractérisées par un abondant cal fibrocartilagineux préexistant. L'enchaînement de ces effets en faveur d'une accélération de la différenciation cellulaire au cours de l'ostéogénèse nous a encouragés à rechercher un modèle plus simple à mettre en œuvre sur lequel les mécanismes au niveau de la cellule peuvent être étudiés plus facilement.

8. Recherche des voies métaboliques activées au niveau de la cellule

Parmi les modèles *in vitro* de tissus en croissance ou en phase de réparation, nous avons sélectionné les explants de kératinocytes humains. Les champs électromagnétiques ont été remplacés par des champs électriques (CE) de manière à mieux définir les paramètres électriques d'exposition. Le champ électrique a une fréquence porteuse de 40 Hz modulée à 0,125 Hz et une amplitude de 89 V/m [9].

Le modèle permet la croissance des kératinocytes sur une couche de derme préalablement dévitalisée. La zone de croissance obtenue autour de l'explant d'épiderme est proche des conditions physiologiques à l'exception d'une moins bonne stratification des couches superficielles qui sont desquamées. Cent six explants (pastille d'épiderme de 3 mm) ont été divisés en groupe témoin et stimulé. L'examen histologique montre que l'exposition aux champs électriques normalise la stratification de la couche cornée.

En parallèle, on a observé sur les explants stimulés une diminution relative de la prolifération mise en évidence par la surface moins étendue des zones de croissance mesurée par planimétrie et une diminution de l'activité mitotique révélée par les comptages de thymidine tritiée. Comme dans les modèles osseux, on assiste bien à une accélération de la différenciation cellulaire aux dépens de la prolifération cellulaire [9].

L'activité de l'ADN a ensuite été étudiée en utilisant les méthodes d'analyses par microdamiers permettant de comparer l'expression de 38.500 gènes par la quantification de la production de leur ARNm correspondant.

Les explants sont prélevés au moment de leur mise en culture (J-3), après trois jours (J0) correspondant au début de la période d'observation puis au quatrième, septième et douzième jour d'exposition aux CE et comparés aux cultures témoins.

Les comparaisons avec les témoins mettent en évidence chez les explants exposés pendant quatre jours (J4) : 39 gènes surexprimés et 265 sous-exprimés ; à J7 : 30 surexprimés et 190 sous-exprimés et à J12 : 237 surexprimés et 259 sous-exprimés. L'ensemble de ces résultats est loin d'avoir été exploré en totalité, nous nous limiterons à souligner les effets les plus marquants [10].

A tous les temps d'exposition (J4, J7 et J12), trois gènes intervenant dans la différenciation et la prolifération cellulaire sont significativement surexprimés, ce sont :

- thiorédoxine réductase (TXNRD1) intervenant dans la diminution de la prolifération chez l'embryon ;
- activating transcription factor 3 (ATF3) augmentant dans les processus de différenciation des chondrocytes ;
- membrane métallo-endopeptidase (MME) bloquant la mitose en phase G1 et jouant un rôle dans la diminution de la prolifération.

Pour ATF3 à J7 le Fold Change (rapport de la valeur stimulée sur témoin) est de 13,43 et pour le MM. à J12 de 20,28. Il s'agit bien de modifications importantes agissant lors de la différenciation cellulaire et interférant avec la prolifération.

Il est également intéressant de remarquer qu'une protéine appartenant aux TGF- β , la Bone Morphogenetic Proteine 2 (BMP-2), est significativement augmentée à J12 sous l'effet des CE [11] et peut expliquer les effets sur la différenciation observés sur les modèles osseux, notamment au niveau de l'ossification enchondrale (cf. effets embryonnaires et stimulation des pseudarthroses) et de l'ossification membranaire (cf. stimulation des fractures récentes et stabilisation des ostéonécroses).

Parmi les analyses statistiques actuellement en cours, l'accélération de la différenciation semble bien se confirmer, puisque les différences significatives entre l'expression de l'ARNm de gènes impliqués dans la différenciation et la prolifération, observées au quatrième jour entre témoins et stimulés, ne sont plus significatives entre stimulés prélevés à J4 et les témoins à J7. Les témoins semblent « rattraper » au septième jour l'activité des stimulés au quatrième jour.

9. Conclusion

L'ensemble des travaux résumés ici est en faveur de l'activité biologique de certains types de CEM de basse fréquence et de faible amplitude. Ces effets sont cependant liés à des expositions prolongées et bien spécifiques. Ils ne se sont manifestés jusqu'à présent que sur des tissus, soit en croissance, soit lors de processus de cicatrisation. Aucun effet n'a pu être mis en évidence sur des tissus ayant achevé leur différenciation. Les effets semblent dépendre de la phase de développement du tissu et correspondent

à une accélération du développement physiologique (cf. gradient proximo-distal observé sur les cultures des bourgeons de membres embryonnaires). Aucune activité anormale ou anarchique n'a pu être mise en évidence. Au niveau du tissu osseux, l'effet le plus marquant se traduit par une accélération de l'ossification enchondrale. Les objectifs des prochaines études sont de déterminer les paramètres électriques des signaux qui sont biologiquement actifs et de préciser au sein de la cellule les voies métaboliques mises en œuvre. Ces résultats devraient permettre de mettre en évidence de nouvelles indications dans les pathologies où une accélération de la différenciation cellulaire est souhaitée.

RÉSUMÉ

La découverte des propriétés électriques dynamiques du tissu osseux de l'os est à l'origine de l'application thérapeutique des champs électromagnétiques en orthopédie traumatologie. Les premiers traitements empiriques des pseudarthroses, des fractures récentes et des ostéonécroses ont permis d'observer certains effets qui, sans justifier une application clinique systématique, ont encouragé une recherche plus fondamentale. Les résultats de ces travaux répartis sur trente-cinq ans sont résumés dans le présent exposé. Après l'application de certains champs électromagnétiques, nous avons observé une modification de l'activité de l'ADN et une production accrue d'ARNm. Lors de l'ossification enchondrale, la quantité de GAGS acides augmente et l'ossification est accélérée au niveau du point d'ossification primaire. Sur les fractures récentes, le cal osseux présente une rigidité précoce. Enfin, les analyses par microdamiers révèlent une surexpression d'ARN messagers intervenant dans la différenciation et la prolifération cellulaire. L'ARNm responsable de la production de BMP-2 est significativement augmenté, expliquant la plupart des résultats obtenus lors de la stimulation du tissu osseux. Tous les résultats observés sont en faveur d'une accélération de la différenciation cellulaire aux dépens de la prolifération.

SUMMARY

The discovery of the dynamic electrical properties of bone is at the origin of the therapeutical application of the electromagnetic fields in Orthopaedics and Traumatology. The first empirical treatment of non-union, fresh fractures and osteonecroses allowed the observation of several effects which, without justifying a systematic clinical application, encouraged further fundamental research. The results of this work realized during 35 years are summarized in the present article. After exposure to specific electromagnetic fields, we observed a modification of the DNA activity and an increased production of RNA. During enchondral ossification, the amount of acid GAGS increased faster and the ossification of the primary ossification point is accelerated. On fresh fractures, the rigidity of the callus increased faster. Finally, the microarrays analyses show an upregulation of mRNA involved in cellular differentiation and proliferation. The mRNA responsible of the production of BMP-2 is significantly increased, explaining the main results observed after the expense of experimental models of the bone tissues. All the observed results are in favour of an acceleration of the cellular differentiation at the expense of the proliferation.

BIBLIOGRAPHIE

1. HINSENKAMP M. *Stimulation électromagnétique de l'ostéogénèse et de la consolidation osseuse des fractures*. Académie royale de Belgique, Mémoire de la Classe des Sciences, Bruxelles, pp. 336 (1994).
2. WOLFF J. *Das Gesetz der transformation der Knochen*, A. Hirschwald, Berlin (1892).
3. YASUDA I. *Piezoelectricity of living bone*, J. Kyoto Pref. Univ. Med., 53, 325 (1953).
4. BASSETT C., BECKER R., *Generation of electric potentials by bone in response to mechanical stress*, Science 137, 1063-1064 (1962).
5. BASSETT C., MITCHELL S.N., GASTON S., *Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with pulsing electromagnetic fields*, J. Bone Joint Surg. Am., 63(4), 511-523, (1981).
6. HINSENKAMP M., RYABY J., BURNY F., *Treatment of non-union by pulsing electromagnetic field : European multicenter study of 308 cases*. Reconstr. Surg. Traumatol., 19, 147-151 (1985).
7. HINSENKAMP M., *Influence des facteurs physiques sur la consolidation osseuse*, Bulletin et mémoires de l'Académie royale de Médecine de Belgique, 151 (12), 517-526 (1996).
8. HINSENKAMP M., HAUZEUR J.P., SINTZOFF S., *Long term results in electromagnetic fields (EMF) treatment of osteonecrosis*. In : "Bone Circulation and Vascularization in normal and pathological conditions. (Eds : A. Schoutens, J. Arlet, J. Gardeniers, S. Hughes), Plenum : 331-336, 1993.
9. HINSENKAMP M., JERCINOVIC A., DE GRAEF C., WILAERT F., HEENEN M., *Effects of low frequency pulsed electrical current on keratinocytes in vitro*. Bioelectromagnetics, 18(3), 250-254 (1997).
10. COLLARD J.F., MERTENS B., HINSENKAMP M., *in vitro study of the effects of ELF electric fields on gene expression in human epidermal cells*. Bioelectromagnetics, 32(1), 28-36 (2011).
11. HINSENKAMP M., COLLARD J.F., *Bone morphogenic protein-mRNA upregulation after exposure to low frequency electric field*, Int. Orthop., online.

*

* *

Discussion

M. P. Vanderhoeft. – Exposé très clair. Comment éliminez-vous l'effet de l'âge des animaux d'expérience, qui va en décroissant jusqu'à maturité ?

M. M. Hinsenkamp. – Le stade de développement embryonnaire a effectivement un effet déterminant sur la réponse au CEM. C'est l'une des raisons qui nous imposent une sélection et une synchronisation rigoureuse des groupes comparés en fonction de leur âge.

Pour les bourgeons de membres de souris, les fœtus ont été sélectionnés au 14^e, au 16^e jour (l'observation d'un bouchon vaginal étant le jour 0) et chez les nouveau-nés. Ils ont ensuite été exposés ou non pendant des temps d'incubation de quatre à six jours. Les embryons de White Leghorn ou de cailles ont été incubés pendant quatre jours puis exposés ou non pendant 100 ou 150 heures correspondant à la phase d'ossification primaire.

Les ostéotomies sur le tibia de rats ont été réalisées chez des rats adultes de même origine pesant entre 250 et 300 grammes. Les résultats détaillés sont présentés dans un mémoire de l'Académie royale (réf. 1).

Il est à remarquer qu'en clinique, tant sur les fractures de tibia que sur les pseudarthroses, aucun effet de l'âge des patients n'a été observé. En revanche, le facteur déterminant pour les pseudarthroses est le type morphologique, en particulier les pseudarthroses hypertrophiques qui présentent un important fibrocartilage dont l'évolution reproduit l'ossification enchondrale du stade embryonnaire.

M. W.J. Malaisse. – Les champs électromagnétiques sont-ils susceptibles d'affecter la biologie d'autres cellules, telles que, par exemple, les cellules cutanées ou hématopoïétiques ?

M. M. Hinsenkamp. – Rien ne permet d'exclure un effet sur d'autres types de cellules en phase de croissance que ceux que nous avons étudiés à savoir les kératinocytes et le tissu osseux embryonnaire ou en phase de cicatrisation. Ces différents modèles étant caractérisés par une croissance active.

Sur aucun modèle tissulaire arrivé à maturité, nous n'avons pu mettre en évidence un effet des CEM.

Enfin à CEM égal, la morphologie et les propriétés diélectriques des tissus peuvent modifier l'exposition locale des cellules. A cet égard, le tissu osseux, le derme et l'épiderme présentent une résistivité plus importante que les autres tissus, pouvant dans certaines circonstances être responsable d'une accumulation de charges électriques (réf. 1).

*

* *

II

Y A-T-IL ENCORE UNE PLACE EN 2011 POUR LES ALLOGREFFES OSSEUSES EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ?

par

Ch. DELLOYE (U.C.L.), membre ordinaire

1. Introduction

Les greffes osseuses ont déjà une longue histoire, prenant leur essor après la première guerre mondiale. A la fin du vingtième siècle apparaissent les banques de tissus qui vont progressivement favoriser l'émergence des allogreffes osseuses comme substituts osseux. En Europe, le cadre réglementaire des banques de tissus et cellules est régi par trois directives européennes (2004/23/CE, 2006/17/CE, 2006/86/CE). En Belgique, la loi du 19 décembre 2008 est la transposition nationale de ces directives. Avec cette loi, les banques de tissus et cellules deviennent des établissements de matériel corporel humain. Ces établissements sont des structures agréées par les autorités pour préparer et rendre disponibles les tissus humains suivant les modalités définies par arrêté royal (AR du 28 septembre 2009). Dans la législation belge actuelle, les termes « tissus » et « cellules » sont remplacés par celui de « matériel corporel humain ». Les organes et le sang ainsi que leurs dérivés sont exclus de cette nouvelle législation belge.

La Belgique a été un pays pionnier dans la reconnaissance et l'encadrement législatif de ces structures de conservation du tissu humain, et ce, dès 1988 (AR du 15 avril 1988). L'os fut, avec le sang, le premier tissu humain à être conservé dans une banque. Sang exclu, l'os reste le tissu humain le plus greffé en 2011. Quelle sera sa place demain avec l'émergence de la thérapie cellulaire et la disponibilité des substituts osseux obtenus par synthèse ?

2. Les allogreffes osseuses d'appoint

La greffe osseuse dite d'appoint est fournie par la tête fémorale prélevée chez un patient opéré pour une prothèse de la hanche. Cet os est recueilli par un établissement de matériel corporel humain selon les modalités définies récemment par la nouvelle législation. Il peut être simplement congelé comme tel mais il sera le plus souvent nettoyé, traité dans plusieurs solutions chimiques et conditionné avant d'être stérilisé par radiations ionisantes. L'os peut être conservé par congélation ou lyophilisation. Cette dernière modalité permet, avec un emballage approprié, de le garder à température ambiante.

Ce matériel osseux est utilisé pour combler toute perte de substance osseuse, traumatique ou non.

Il partage avec les substituts osseux obtenus par synthèse les mêmes indications. Les substituts osseux les plus utilisés sont des céramiques phosphocalciques qui sont très proches par leur composition chimique du minéral osseux. Contrairement aux greffes osseuses qui ne peuvent être délivrées au chirurgien que sur demande spécifique, les substituts osseux sont des dispositifs médicaux qui sont disponibles et accessibles sans aucune restriction. Les céramiques, de même que l'os lyophilisé, sont cassants et ne peuvent pas être travaillés en salle d'opération ni stabilisés par une ostéosynthèse. C'est un matériel de remplissage qui ne supporte pas une mise en charge autre qu'en compression. Le site d'implantation doit donc être protégé mécaniquement.

En revanche, la greffe osseuse qui a été conservée par congélation supporte les mêmes contraintes mécaniques que l'os physiologique. Il peut donc être mis en charge, être travaillé en salle d'opération et être fixé directement par du matériel de fixation. L'os conservé par congélation est à l'heure actuelle la seule forme de substitut osseux à pouvoir être utilisée en toute circonstance, sans limitation.

Les greffes osseuses et les céramiques poreuses phosphocalciques n'ont qu'une capacité de perméabilité cellulaire pour les cellules de l'hôte dans lequel elles sont implantées. Les cellules de l'hôte peuvent en effet migrer sur ces supports biologiques et former de l'os. C'est l'*ostéoconduction*.

Pendant, ni la greffe osseuse ni la céramique n'ont la capacité à former de l'os par elles-mêmes et ne peuvent donc participer à leur incorporation par l'os hôte. Elles n'ont qu'un rôle passif.

3. L'os de banque déminéralisé

A la différence des céramiques phosphocalciques qui ne contiennent que du minéral, l'os est un tissu composite contenant à la fois du minéral, des fibres collagènes et des facteurs de croissance telles les Bone Morphogenetic Proteins (BMP). C'est le mérite d'Urist (1965) d'avoir découvert qu'un os cortical déminéralisé (et dévitalisé) était capable d'induire la transformation en ostéoblastes de cellules mésenchymateuses présentes dans le site d'implantation. Cette capacité est appelée *ostéoinduction*. Ainsi, un os cortical déminéralisé qui est implanté dans un muscle provoquera la formation d'un ossicule contenant de la moelle hématopoïétique et des ostéoblastes. Le pouvoir d'ostéoinduction peut être ainsi mesuré en pesant le calcium de l'os néoformé.

Cette propriété d'ostéoformation par un os de banque permet de concurrencer directement l'autogreffe osseuse. L'autogreffe osseuse est considérée comme la greffe de référence car elle possède, outre la capacité d'ostéoconduction, une capacité d'*ostéogenèse immédiate*. Celle-ci est due à la survie des ostéoblastes le long de ses travées osseuses lors du prélèvement sur le bassin du patient.

L'os déminéralisé est morcelé pour pouvoir être malléable. Il peut être mélangé à la moelle osseuse du patient pour former une pâte et n'a aucune tenue mécanique par lui-même. Il est connu aux U.S.A. sous le nom demineralized bone matrix (DBM). Ce type de greffe peut être utilisé dans la pseudarthrose d'une fracture.

Nous avons également utilisé l'os de banque déminéralisé pour tester un traitement novateur et conservateur dans le kyste osseux anévrisimal. Ce dernier est une tumeur bénigne caractérisée par une première phase de destruction osseuse plus ou moins étendue suivie, dans un délai variable, par un temps de reconstruction par ossification du contenu. Le traitement classique est soit le curetage, soit la résection de l'os pathologique. Après biopsie, l'os déminéralisé est implanté dans la tumeur pour induire l'ossification du kyste et stopper sa phase de destruction. En cas de réponse positive, un geste plus agressif est évité. Le traitement conservateur du kyste osseux anévrisimal s'impose peu à peu.

4. Les allogreffes osseuses de reconstruction anatomique ou allogreffes massives

La véritable justification d'une banque de tissus, celle qui a initié sa création dès 1982, est la mise à disposition de segments d'os longs et d'extrémités ostéoarticulaires permettant de reconstruire le squelette après résection d'un os tumoral. Ce sont les progrès de l'oncologie médicale qui ont permis la survie des patients atteints d'un sarcome osseux. L'amputation devenait évitable et elle fut remplacée par une chirurgie d'exérèse de l'os pathologique avec conservation du membre. Il fallut trouver des nouveaux moyens de reconstruction et l'os de banque fut une de ces solutions. Pour reconstruire une large perte de substance, on utilise une greffe osseuse structurale de reconstruction anatomique. Elles sont aussi dites massives. Ces greffes remplacent la totalité de l'os pathologique sur un segment plus ou moins long et elles seront sollicitées mécaniquement lors de la mise en charge.

Afin d'éviter toute interférence avec leur propriété mécanique d'origine, ces greffes sont prélevées stérilement en salle d'opération chez un donneur d'organe dont le squelette après prélèvement est soigneusement reconstruit. L'os prélevé est ensuite congelé à -80°C après une immersion d'environ trente minutes dans une solution antibiotique. Ce segment peut être recoupé à la demande en fonction des besoins. En dehors d'une salle d'opération, l'os ne peut être manipulé que dans une salle dite blanche où l'air filtré ne contient aucun germe ni aucune particule d'un diamètre supérieur à $5\ \mu$.

Une fois acheminée en salle d'opération et réchauffée, la greffe est travaillée et fixée comme un os physiologique.

La greffe osseuse peut remplacer la quasi-totalité d'un os pathologique s'il échet. Son extrémité cartilagineuse peut servir de greffe articulaire pour reconstruire une héli-articulation (Fig. 1) ou être remplacée par une prothèse articulaire (Fig. 2).

Quand l'épiphyse de l'os atteint peut être gardée, la greffe est intercalaire (Fig. 3). Une allogreffe peut donc être soit osseuse, soit ostéoarticulaire. Elle peut être fixée tantôt par une plaque, tantôt par un clou ou encore la tige d'une prothèse métallique. Parmi les avantages des greffes, citons : la reconstruction anatomique car elle constitue une réplique, la réinsertion possible de tendons importants tel le tendon rotulien et les tendons fessiers, la constitution d'un cal osseux produit par l'os hôte qui arrime solidement et naturellement la greffe. Ces avantages peuvent être contrebalancés par des inconvénients que sont le risque de transmission de maladie d'un donneur et la dévitalisation de l'os de banque et ses corollaires : retard de consolidation et pseudarthrose.



Fig. 1

Garçon âgé de 12 ans en 1993. Ostéosarcome du tibia proximal. Résection et reconstruction par allogreffe ostéoarticulaire de tibia proximal avec suture du tendon rotulien résiduel sur celui de la greffe. Aspect en 2009 avec un recul de 16 ans. Arthropathie dégénérative du genou peu symptomatique. Marche avec petite boiterie sans aide de marche. Lorsque le genou sera symptomatique, il sera repris par prothèse articulaire avec conservation de la greffe.



Fig. 2

Patient de 24 ans avec un ostéosarcome du tibia proximal réséqué en 1994. Reconstruction par allogreffe ostéotendineuse de tibia proximal et son tendon rotulien. Aspect du montage en 2008 avec un recul de 14 ans. Vie normale sans aucune boiterie.



Fig. 3

Patiente âgée de 19 ans en 2009. Résection d'un sarcome d'Ewing de l'ulna, côté dominant. Reconstruction par allogreffe intercalaire de l'ulna et plaque vissée. Aspect à deux ans avec consolidation des deux jonctions. Excellente fonction avec force de préhension normale. Petit défaut d'extension du poignet droit. Pro-supination normale.

La directive européenne de 2004, la loi belge du 19 décembre 2008 et leurs arrêtés royaux d'application requièrent la recherche d'une infection potentielle du donneur vivant par analyse sérologique des virus de l'hépatite B et C et de l'immunodéficience humaine (VIH) au moment du don et après une quarantaine de six mois. La loi belge exige en outre la recherche du génome viral par biologie moléculaire pour les trois virus chez tout donneur d'organe et chez le donneur vivant en l'absence de quarantaine. Le risque de transmission par une greffe massive peut être ainsi considéré comme virtuel sans être cependant nul.

Quant aux inconvénients liés à la dévitalisation des greffes, seule l'expérience clinique peut mesurer leur occurrence. Nous rapportons ici les résultats à long terme de leur utilisation à l'exception de celles du bassin qui ont été rapportées ailleurs.

5. Etude clinique de 1985 à 2009 des allogreffes de reconstruction anatomique

Entre 1985 et 2009, 133 patients ont eu une reconstruction du squelette appendiculaire par allogreffe osseuse de reconstruction anatomique isolée ou en association avec une prothèse articulaire. La cause de la résection de l'os était une tumeur osseuse dans 75 % des cas. L'âge moyen des patients était de 37 ans. Il y avait autant d'hommes que de femmes. 45 % des patients ont eu une chimiothérapie. La longueur de la perte de substance couverte par l'allogreffe était de 14,5 cm. Seize patients ont eu une deuxième allogreffe et trois patients en ont reçu trois. Au total, 155 allogreffes de reconstruction anatomique ont été analysées et en particulier les complications liées à la greffe osseuse. En décembre 2010, le recul moyen était de 108 mois.

La pseudarthrose de l'allogreffe est la complication la plus fréquente en dehors de celles liées à la maladie. Elle est définie par l'absence d'un cal osseux entre l'os hôte et la greffe dix-huit mois après l'implantation, et a été observée dans 33 % des allogreffes. Elle requiert la plupart du temps une révision chirurgicale.

La fracture de la greffe est la deuxième complication en fréquence et survient dans 18 % des cas.

L'infection est une complication redoutable qui a été observée dans 4,5 % des allogreffes.

Parmi les facteurs favorisant ces complications, citons la longueur de la greffe et le type de montage. Ainsi le risque de pseudarthrose est quatre fois plus élevé pour une greffe de plus de 20 cm comparé à celui d'une greffe de moins de 10 cm. Les greffes intercalaires et les arthrodèses sont plus exposées à une non-consolidation que les greffes ostéoarticulaires ou celles avec prothèses métalliques. Le risque de fracture augmente aussi nettement avec la longueur de la greffe et avec les greffes ostéoarticulaires, notamment celles du fémur distal.

Enfin, 45 % des allogreffes auront une reprise chirurgicale et un tiers d'entre elles seront explantées.

Cette étude montre que l'utilisation d'une allogreffe de reconstruction anatomique pour rétablir un segment squelettique est grevée d'un nombre important de complications liées à la greffe. Ces complications doivent être anticipées et prévenues par un montage rigide, protégeant mécaniquement la greffe. La tendance actuelle est de privilégier l'association d'une greffe avec une prothèse articulaire plutôt qu'une greffe ostéoarticulaire seule et d'éviter l'arthrodèse. Ce taux élevé de complication ne doit cependant pas voiler la remarquable qualité des reconstructions obtenues avec ce matériau. La qualité de vie et le bilan fonctionnel de ces patients font qu'ils n'utilisent pas ou peu une aide à la marche pour se déplacer ou qu'ils gardent un membre supérieur

utile fonctionnellement. Les allogreffes osseuses restent pour nous après vingt-cinq ans d'utilisation, un matériau de premier choix pour reconstruire une large perte de substance.

6. Thérapie cellulaire

L'isolement et la multiplication d'un type cellulaire permet d'espérer pouvoir reproduire et amplifier son action physiologique à des fins thérapeutiques. Les chercheurs mettent à profit les possibilités des cellules mésenchymateuses parmi lesquelles la cellule du stroma médullaire et celle du tissu adipeux sont les plus étudiées. Ces cellules sont prélevées chez le patient lui-même.

Outre la phase de multiplication cellulaire *in vitro*, la thérapie cellulaire comprend aussi une phase de différenciation en cellules ostéoblastiques en utilisant des milieux dits de « minéralisation ».

Cette thérapeutique serait potentiellement capable de traiter une pseudarthrose ou une nécrose osseuse par l'injection locale de cellules ostéoformatrices. Elle ne s'est pas encore imposée en clinique dans l'attente d'une confirmation de ses possibilités.

7. Perspectives à dix ans

Les greffes osseuses dites d'appoint seront de plus en plus concurrencées par les céramiques phosphocalciques plus accessibles. Les greffes congelées gardent cependant pour elles la possibilité d'être retravaillées en salle d'opération pour s'adapter au site. Les greffes massives ou de reconstruction anatomique resteront le seul matériau disponible à pouvoir servir de réplique anatomique au segment osseux à remplacer. La greffe osseuse massive permet un ancrage physiologique par un cal osseux et sert également d'insertion pour les tendons de l'hôte. Il n'y a pas encore d'équivalent de synthèse.

La thérapie cellulaire, isolément ou avec l'os déminéralisé, pourrait offrir une alternative à l'autogreffe d'os spongieux utilisé lors de la mise en place d'une allogreffe massive pour favoriser la consolidation entre l'os hôte et l'allogreffe.

Les allogreffes osseuses font bien partie de l'arsenal thérapeutique de la chirurgie orthopédique contemporaine.

RÉSUMÉ

La place actuelle des allogreffes osseuses utilisées en chirurgie orthopédique est discutée. Les allogreffes osseuses dite d'appoint sont préparées à partir d'une tête fémorale recueillie après prothèse de hanche. Elles servent de matériau de comblement osseux. L'os déminéralisé est une allogreffe corticale déminéralisée et préparée pour la mise en valeur de leur propriété ostéoinductrice. Ce type de préparation permet à une greffe osseuse de jouer un rôle plus actif dans la formation d'os nouveau. L'os déminéralisé a été utilisé avec succès pour favoriser la guérison de kyste osseux anévrisimal.

Les greffes de reconstruction anatomique sont utilisées pour la chirurgie restauratrice d'une large perte de substance osseuse rencontrée principalement après chirurgie tumorale. Ces greffes structurales sont utilisées seules ou avec une prothèse articulaire. A part l'allogreffe d'os déminéralisé, les autres allogreffes, quel que soit le volume utilisé, n'ont qu'un rôle passif, servant de support biologique pour les cellules de l'hôte. Enfin, la thérapie cellulaire représente une nouvelle approche qui permet de prélever chez le patient adulte des cellules capables de se différencier ensuite *in vitro* en cellules ostéoformatrices mais cette méthode n'a pas encore été validée en clinique et doit donc encore confirmer son potentiel.

SUMMARY

The place of bone allograft in contemporary orthopaedic surgery is discussed. Bone allograft can be prepared from retrieved femoral heads for fracture or osteoarthritis and are used as a filling material. Demineralized bone matrix is a cortical bone that has been exposed to a demineralizing solution. Doing so, the growth factors of the bone are exposed and will be able to induce the formation of new bone cells from the host. This osteoinductive capacity makes the graft more active in the process of its incorporation and has been successfully used in the conservative treatment of aneurismal bone cysts.

Massive bone allografts can be used as a full segment of a long bone to reconstruct part of the skeleton either alone with fixation or with a prosthetic device.

Except demineralized bone, any other types of bone allograft serve as a biologic passive support for the migrating cells from the host.

Cellular therapy is another approach that allows, considering the extensive use of *in vitro* expanded bone, forming cells originating either from the bone marrow or the fat tissue of the patient. However, this approach needs further clinical validation before being fully considered in patient.

Remerciements : Ces travaux ont reçu l'appui du Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS) et de la Fondation Salus Sanguinis.

BIBLIOGRAPHIE

1. URIST MR., *Bone : formation by autoinduction*, Science, 150, 893-9 (1965).
2. DELLOYE C., *De la greffe osseuse à l'ingénierie tissulaire*, Bull. Mem. Acad. Med. Belg. 156, 418-26 (2001).
3. HERNIGOU P., POIGNARD A., MANICOM O., MATHIEU G., ROUARD H., *The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone*, J. Bone Joint Surg., 87-B, 896-902 (2005).
4. DELLOYE C., BANSE X., BRICHARD B., DOCQUIER PL., CORNU O., *Pelvic reconstruction with a structural pelvic allograft after resection of a malignant bone tumor*, J. Bone Joint Surg., 89A, 579-587 (2007).
5. DELLOYE C., CORNU O., DRUEZ V., BARBIER O., *Bone allografts : what they can offer and they cannot*, J. Bone Joint Surg., 89-B, 574-9 (2007).
6. MONITEUR BELGE, *Loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique*, Pp 68774-87, 30 Décembre (2008).
7. MONITEUR BELGE, *Arrêté royal fixant les conditions générales auxquelles les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires et les établissements de production doivent satisfaire pour être agréés*, Pp69399-445, 23 Octobre (2009).
8. GUILAK F., ESTES B., DIEKMAN B., MOUTOS F., GIMBLE J., *Multipotent adult stem cells from adipose tissue for musculoskeletal tissue engineering*, Clin. Orthop. Relat. Res. 468, 2530-40 (2010).
9. DELLOYE C., *Bilan et perspectives des allogreffes massives après 25 ans d'utilisation*, E. Mem. Acad. Nat. Chir., 9, 48-51 (2010).
10. DOCQUIER PL., GLORION C., DELLOYE C., *Kyste osseux anévrismal*. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Appareil locomoteur, 14-771 (2011).

(Service d'Orthopédie et de Traumatologie, Cliniques Universitaires St-Luc, Université catholique de Louvain, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles.)

*
* *

Discussion

M. J. Boniver. – Avez-vous des problèmes d'obtention de greffons ?

M. Ch. Delloye. – La Banque de Tissus a une équipe de prélèvement constituée de coordinateurs de tissus et d'un chirurgien orthopédiste. C'est une lourde charge mais la permanence de cette équipe permet de répondre présent chaque fois qu'un prélèvement est réalisable en Belgique. C'est donc bien une équipe entraînée qui fait le prélèvement de tissus. Il n'y a pas actuellement de difficulté majeure pour l'obtention de tissus de l'appareil locomoteur. Pour favoriser le don de tête fémorale, notre banque peut aussi traiter et sécuriser en sous-traitance pour d'autres banques belges, les têtes fémorales qui sont retenues en quarantaine malgré un premier bilan favorable.

M^{me} D. Bron. – Quelle est la place des greffes osseuses dans les nécroses aseptiques de la tête fémorale ?

M. Ch. Delloye. – Elle est actuellement minimale. En effet, dès que le stade de fracture de l'os sous-chondral est atteint, le point de non-retour dans la nécrose de la tête fémorale est franchi et seule une prothèse totale de hanche pourra permettre aux patients (qui sont jeunes et actifs) de redevenir asymptomatiques. Quant à la place de la greffe osseuse dans la nécrose, elle paraît singulièrement limitée. En 1999, nous avons fait état d'une courte série de dix hanches nécrotiques traitées par implantation d'une allogreffe de fibula. L'objectif de cette allogreffe était de venir étayer l'os sous-chondral fragilisé pour éviter l'effondrement de la tête. La preuve d'efficacité de la greffe était l'absence de prothèse de hanche à cinq ans. Avec seulement trois hanches sans prothèse après cinq ans d'évolution, les résultats ont été considérés comme mauvais. Cette méthode a été abandonnée car jugée non fiable. S'il n'y a pas de place pour les allogreffes osseuses dans la nécrose de hanche, en revanche une thérapie cellulaire peut être considérée dans les stades non fracturaires. Mais quel type de cellule faut-il injecter et à quel stade de différenciation, quel support cellulaire faut-il ajouter, quelle est la quantité à injecter en fonction du volume de la nécrose ? Enfin, où faut-il injecter la suspension cellulaire : en bordure de champ ou au centre de la nécrose ? Il y a encore trop d'inconnues à l'heure actuelle dans la maîtrise de la thérapie cellulaire que pour l'envisager de façon systématique.

M. M. Lamy. – Merci aussi pour votre très bel exposé. Observez-vous parfois des phénomènes de lyse des allogreffes ? Question corollaire : existe-t-il des rejets de ce matériel osseux dévitalisé ?

M. Ch. Delloye. – Une résorption limitée et discrète de la surface de l'allogreffe osseuse est pratiquement toujours observée et elle traduit l'activation des ostéoclastes de l'hôte. Mais ces phénomènes restent limités et n'entraînent pas de fracture sauf dans de très rares cas. Il y a donc bien une sensibilisation de l'hôte aux antigènes HLA, portée par les cellules dévitalisées de la greffe massive. Pour rappel, cette greffe anatomique est prélevée stérilement en salle d'opération et n'est pas stérilisée ultérieurement par rayonnement ionisant. Ce sont les cellules dévitalisées de la greffe qui provoquent

cette réaction immunitaire avec apparition d'anticorps anti-HLA spécifiques à la greffe. Cette réaction n'est absolument pas corrélée avec le devenir clinique de la greffe. Dans ma pratique, j'ai très rarement, pour ne pas dire jamais, rencontré un rejet d'une allogreffe sous la forme d'une lyse complète de la greffe. En revanche, les complications d'une allogreffe sont fréquentes et certaines plus torpides sont le fait d'une infection à bas bruit qui provoque lyse massive et suintement. Expliquer une infection d'une allogreffe, complication qui reste heureusement limitée dans notre pratique, par un rejet immunitaire est bien sûr tentant.

*
* *

Communications du Bureau et correspondance

Aux communications du Bureau, le Secrétaire perpétuel signale la disparition du Pr Marcel Guntz (France), décédé en février 2011, à l'âge de 87 ans. Professeur aux Universités d'Alger et Angers ; spécialité : anatomiste et chirurgien, il avait été élu correspondant étranger le 19 mai 1979, et promu membre honoraire étranger le 28 juin 1986. Homme de conviction et de devoir, c'était un chirurgien hospitalo-universitaire de qualité, un humaniste éclairé, le symbole du citoyen français.

La disparition du Pr Paul Sadoul (France), décédé le 7 septembre 2011, à l'âge de 93 ans à Nancy. Professeur à l'Université de Nancy ; spécialiste en physiopathologie respiratoire, il avait été élu correspondant étranger le 29 novembre 1986, promu membre honoraire étranger le 15 mai 1993. Paul Sadoul a été un des fondateurs de la Fondation Dautrebande et du prix éponyme qui est attaché à notre Académie.

Une minute de silence est observée en leur mémoire.

*
* *

Comité Secret

Elections du second semestre 2011 :

Ont été élus :

Au titre de **membre étrangers** :

à la première Section :

M. C. Patrono (Pharmacologie ; Université catholique de Rome – Italie) ;

à la deuxième Section :

M. B. Coiffier (Hématologie ; Université Claude Bernard – France) ;

M. W. Guggino (Pédiatrie ; John Hopkins University School of Medicine – U.S.A.).

M. B. Gulyás (M.D. Ph. D. Neurobiologie ; Département de Neurosciences clinique – Stockholm, Suède) ;

M. J. Rossier (Neuropharmacologie ; Laboratoire de Neurobiologie – Ecole supérieure de Physique et de Chimie industrielles – Paris) ;

à la troisième Section :

Au titre de **membre honoraire étranger** :

M. U. Salvolini (Docteur en Médecine ; Faculté de l'Université « La Sapienza » – Rome) ;

à la troisième Section :

M. J.-Chr. Ruffin (Neuropsychiatrie ; Faculté de Médecine La Pitié Salpêtrière – France) ;

M. P. McMaster (Chirurgie hépatobiliaire et de transplantation ; Université de Birmingham – G.B.) ;

à la quatrième Section :

M. M. Vidal (Docteur en génétique ; Harvard Medical School – U.S.A.) ;

à la cinquième Section :

M. J.-L. Veuthay (Docteur en chimie ; Université de Genève – Suisse) ;

à la sixième Section :

M. A. Aguilar Setien (Virologue, immunologue ; Faculté de l'Universidad National Autonoma de Mexico) ;

M. W. Bayly (Ph. D. Médecine vétérinaire ; Université de Washington – U.S.A.).

M. Th. Mettenleiter (Virologie Ph. D. en génétique ; Tuebingen, Allemagne) ;

*

* *

Avis des deux Académies de Médecine concernant l'Autoprescription par les médecins

Le P J.-L. Balligand présente ensuite l'avis élaboré par les deux Académies de Médecine concernant l'autoprescription par les médecins.

Le 4 janvier 2011, Monsieur Michel Van Hoegaerden, Directeur général des Soins de Santé primaires et Gestion de Crise, a demandé aux Académies royales de Médecine de Belgique francophone et néerlandophone de donner leur vision sur les initiatives possibles pour limiter l'auto-prescription effrénée et/ou habituelle de médicaments potentiellement dangereux.

La lettre s'exprime en ces termes :

« Monsieur le Président,

La commission médicale d'Anvers, compétente pour le contrôle de la capacité physique et/ou psychique des médecins, m'a informé du fait que beaucoup de médecins (généralistes) se prescrivent à eux-mêmes des médicaments qui sont (potentiellement) susceptibles de créer une accoutumance.

Bien que ce soit possible d'un point de vue légal, cela est inquiétant puisqu'à terme ces dossiers seront éventuellement soumis à la commission concernant une problématique de dépendance, et ce dans le cadre d'une enquête sur la capacité physique et/ou psychique du médecin concerné de pratiquer la médecine sans risque pour la santé publique.

Mon administration étudie pour l'instant la possibilité de prendre des initiatives pour limiter l'auto-prescription effrénée et/ou habituelle de médicaments potentiellement dangereux.

J'aimerais connaître la vision de l'Académie royale sur cette problématique.

Je vous prie d'agréer, cher Président, l'acceptation de mes salutations distinguées.

Michel Van Hoegaerden
Directeur général »

Puisque les deux Académies ont chacune institué une commission pour préparer un avis, il était souhaitable que les deux Académies agissent ensemble dans cette matière.

Les membres des deux commissions se sont réunis le mercredi 29 juin 2011. Étaient présents du côté francophone : Messieurs Dresse, Giet, Vanderhaeghen (excusés : Messieurs Balligand et Nève) ; du côté néerlandophone : Messieurs Bogaert, Cosyns,

Sabbe (excusés : Messieurs Aertgeerts et Herman). La commission s'est réunie une deuxième fois le mercredi 20 juillet 2011. Étaient présents du côté francophone : Messieurs Dresse, Giet (excusés : Messieurs Vanderhaeghen, Balligand et Neve) ; du côté néerlandophone : Messieurs Bogaert, Cosyns, Sabbe (excusés : Messieurs Aertgeerts et Herman).

Les documents suivants étaient disponibles : un nombre d'études ainsi qu'un résumé des principales conclusions résultant de ces études, rapportés par Monsieur Aertgeerts ; un premier document provenant des membres francophones ; un commentaire de Monsieur Herman ; un document remis par Monsieur Cosyns, rédigé en préparation d'un avis du Conseil national de l'Ordre des Médecins sur cette question.

Bref aperçu des données et des initiatives à l'étranger

On estime qu'au Royaume-Uni environ un praticien sur dix développe, à un moment donné de sa carrière, un trouble caractérisé par l'abus de substances et la dépendance (1,2). Une grande enquête, réalisée en 1997 auprès de médecins finlandais (dont 20 % étaient des médecins généralistes), a révélé qu'environ la moitié des médecins prennent fréquemment des médicaments, ce qui correspondait à un nombre deux fois plus élevé par rapport à l'année 1986 (3). L'automédication se fait surtout en cas de douleur, de troubles psychiques, intestinaux, ainsi que de troubles du sommeil. Une étude similaire, menée en Suisse, confirme ces chiffres : ici aussi il semble difficile pour un médecin de chercher dans certains cas de l'aide auprès de collègues (4). Des observations identiques ont été avancées dans un article concernant des jeunes médecins (ayant terminé leurs études depuis moins de neuf ans) en Norvège : une des recommandations de ces auteurs est de traiter cette question au cours de la formation médicale (5). La stigmatisation par le groupe professionnel semble être une des causes possibles de l'auto-prescription de médicaments en cas de troubles psychiques. Il ressort d'une grande étude que beaucoup de médecins, souffrant de dépression, éprouvent une réticence à chercher de l'aide, parce qu'ils craignent d'être stigmatisés par leur collègues (6). Ceci a été confirmé dans une étude norvégienne dans laquelle environ la moitié des psychiatres effectueraient une auto-prescription en cas de dépression légère à modérée (7).

Le *Physicians Health Program* (PHP) de l'*Ontario Medical Association*, établi en 1995, est un programme d'aide aux médecins, s'appuyant sur le principe de « médecins-aident-médecins ». Aussi bien les professionnels de la santé (directs) que les membres de leur famille ou leurs collègues (indirects) peuvent s'y inscrire. Non seulement les médecins, mais également les médecins en formation, les étudiants, les pharmaciens et les vétérinaires peuvent adhérer au programme. Les problèmes peuvent aller de troubles psychiques à la dépendance. Les médecins sont soumis à un programme de désintoxication et de réhabilitation et peuvent, après un sevrage réussi, participer à un programme d'accompagnement. Après cinq ans, on est déclaré guéri. Les résultats du traitement chez cent médecins, ayant participé au programme entre 2002 et 2008, révèlent que 85 % terminent le programme avec succès (8).

A l'exemple du Canada, le « *Steun- en verwijspunt ABS-artsen* », un point de contact pour médecins toxicomanes, a été inauguré aux Pays-Bas le 1^{er} mars 2011 (9). Ce point de contact fait partie de l'Université Radboud de Nimègue. Les médecins peuvent prendre contact par téléphone. Après une évaluation, le médecin toxicomane est adressé à une clinique privée de désintoxication, laquelle propose un traitement basé sur l'évidence clinique. Le médecin est ensuite suivi pendant deux à cinq ans dans un programme de monitoring. L'autorité de soins de santé aux Pays-Bas (*Inspectie voor de Gezondheidszorg – IGZ*), chargée de vérifier la qualité et la sécurité des soins prodigués par les médecins généralistes, a déjà été, depuis la création du point de contact, fortement impliquée dans le groupe des médecins ABS. On essaie d'instaurer une bonne relation avec l'Inspection. Il n'est pour le moment pas possible pour des collègues médecins de rapporter des cas indirects. Les modalités de ces rapports doivent encore être fixées en accord avec l'Inspection. Il faut en tout cas garantir l'anonymat de la personne concernée et de la personne qui a déclaré le cas.

La « *Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst* » (KNMG) et la « *Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie* » (KNMP) adoptent le point de vue qu'il n'est pas souhaitable que les médecins prescrivent pour eux-mêmes des médicaments. Lorsqu'un médecin se prescrit un médicament induisant une dépendance ou le fait pour un membre de sa famille, l'inspection des soins de santé (IGZ) s'attend à ce que les pharmaciens ne délivrent pas la préparation. Par ailleurs, si cela se produit plusieurs fois, les pharmaciens sont priés de le déclarer à l'Inspection des soins de santé. Outre les contrôles occasionnels sur les préparations d'opiacés dans les pharmacies d'officine, l'Inspection n'effectue elle-même aucune recherche active sur l'autoprescription. Étant donné que l'autoprescription aux Pays-Bas, comme en Belgique, n'est pas un acte légalement interdit, l'Inspection n'a pas de pouvoirs légaux dans ce domaine. En revanche, l'Inspection met au point un trajet d'accompagnement par un psychiatre ou un psychologue. Si nécessaire s'ajoute une interdiction temporaire d'exercer ou l'exercice sous supervision stricte afin de prévenir des dommages qui pourraient en résulter pour le patient. Si le médecin ne coopère pas suffisamment, une procédure (qui prend souvent beaucoup de temps) peut être instaurée par le Collège de Surveillance Médicale, ce qui peut entraîner la suspension du médecin (10).

Considérations

L'accent ne doit pas être mis sur les problèmes personnels de tels médecins, mais sur les conséquences possibles pour les soins, à savoir le danger potentiel de l'automédication pour les patients qui sont soignés par de tels médecins. Cette problématique ne se limite toutefois pas seulement aux médecins, mais concerne tous les professionnels de la santé.

Il s'agit tout d'abord de stupéfiants tels que la morphine et d'autres produits spécialement réglementés, mais également de médicaments telles que les benzodiazépines qui ne sont pas soumises à une réglementation spéciale. Ce problème ne peut pas être séparé du problème de l'abus d'alcool par les médecins. Les magazines « Les Spécialistes » /

« De Specialisten » et « Le Généraliste » / « De Huisarts » ont récemment publié une série d'articles sur la dépendance à l'alcool et à d'autres substances chez les médecins (11), en révélant entre autres les résultats de la première grande enquête belge sur les assuétudes chez les spécialistes, mise en place par le magazine « Les Spécialistes » / « De Specialisten », en collaboration avec le Pr G. Dom de l'Université d'Anvers. Parmi les 1.501 répondants, pas moins de 13,6 % s'auto-prescrivent parfois un médicament psycho-actif. Ceci semble plus souvent être le cas chez les hommes que chez les femmes, et plus souvent chez les médecins âgés (> 65 ans) que chez les jeunes médecins, et principalement chez les psychiatres (28,4 %) et les anesthésistes (14,7 %).

De combien de cas s'agit-il exactement ? Il ressort de la réponse à une question parlementaire, posée par Monsieur Destexhe le 7 décembre 2009, que quarante-six cas de dépendance aux stupéfiants, aux psychotropes et produits apparentés ont été rapportés aux commissions médicales provinciales au cours de ces cinq dernières années. Pour la Commission Médicale Provinciale de Liège qui concerne 5.600 médecins et 3.200 pharmaciens, sept cas problématiques ont été traités en onze ans. Pour le Président de cette commission, les dispositions légales prévues avec les différentes instances d'intervention semblent être adéquates. Ces chiffres constituent toutefois une sous-estimation des problèmes réels.

L'Inspecteur de la Pharmacie de Liège communique sur les procédures suivies lors de la détection d'un cas problématique, ce qui suit : « Lorsqu'il s'agit de stupéfiants et/ou de psychotropes, le problème est signalé à la commission médicale provinciale qui convoque systématiquement le médecin concerné. Les mesures peuvent aller jusqu'au retrait du visa. Pour les autres produits, en particulier les benzodiazépines, le cas est signalé à l'Ordre des Médecins. » Cet inspecteur signale que les problèmes sont rares mais difficiles à résoudre. La solution dépend de la volonté du médecin de surmonter son assuétude.

La question se pose de savoir quel est le rôle précis de l'Ordre des Médecins, des commissions médicales provinciales et des inspecteurs des pharmacies. Existe-t-il des procédures formelles à suivre lors de la déclaration de cas ? Quels sont les résultats de ces procédures ? Comment se déroulent le suivi (contrôle), le renvoi vers des intervenant(e)s et d'autres mesures ?

Propositions

- Il faudrait vérifier quelles sont les procédures exactes des inspecteurs des pharmacies, des conseils provinciaux de l'Ordre des Médecins et des commissions médicales provinciales. Ces procédures sont-elles suivies ?
- La préoccupation principale est la détection précoce d'une problématique en voie de développement. Dans ce contexte, l'inspecteur des pharmacies a un rôle important et l'idéal serait qu'une procédure pouvant déceler une telle problématique existe. Formuler de nouvelles mesures (par exemple en limitant les possibilités de prescription) pour aborder ce problème, qui rentre dans le cadre de la problématique

générale de la prescription rationnelle de médicaments, n'a probablement pas de sens. Il y a un besoin urgent de procédures écrites et uniformes pour toutes les provinces, qui sont connues par toutes les parties concernées. À cet effet, il pourrait être nécessaire de mettre en cohérence les différentes procédures existantes.

- En ce qui concerne la détection, il faudrait, à l'exemple du Canada et des Pays-Bas, instaurer une cellule traitant des problèmes rencontrés lors de la pratique de toutes les professions de soins (tels qu'un burn-out ou l'abus d'alcool ou de drogues), permettant aux patients et autres professionnels de la santé de transmettre des informations confidentielles. L'accès aux informations, à l'aide et aux recommandations, doit être simplifié.
- Les procédures pour le suivi et le renvoi vers des intermédiaires doivent être explicitées. Il doit être possible de garantir un suivi aux professionnels de la santé, qui rencontrent ce problème, par exemple au moyen de contrôles effectués par l'inspecteur des pharmacies.
- Les modalités pour l'envoi des personnes concernées vers des intervenant(e)s doivent être fixées, par exemple en utilisant une liste d'intervenant(e)s, parmi lesquels la personne concernée peut faire un choix.
- Il faudrait attirer l'attention sur ce problème au moment de la formation (par exemple lors de la formation professionnelle), en l'intégrant dans le thème plus large de la santé des professionnels de la santé et des soins qu'ils se prodiguent à eux-mêmes.

Littérature

1. WALLACE J.E., LEMAIRE J.B., GHALI W.A. Physician wellness : a missing quality indicator. *Lancet*. 2009 ; 374 : 1714-1721.
2. BALDISSERI M.R. Impaired healthcare professional. *Crit. Care Med*. 2007 ; 35 (2 Suppl) : S106-116.
3. TÖYRY S., RÄSÄNEN K., SEURI M., AÄRIMAA M., JUNTUNEN J., KUJALA S., HUSMAN K. Increased personal medication use among Finnish physicians from 1986 to 1997. *Br. J. Gen. Pract.* 2004 ; 54(498) : 44-6.
4. SCHWENKLENKS M. Self-treatment and self-medication of Swiss primary care physicians : a cause for concern ? *Swiss Med. Wkly*. 2007 ; 137 (7-8) : 105-6.
5. HEM E., STOKKE G., TYSSER R., GRØNVOLD N.T., VAGLUM P., EKEBERG Ø. Self-prescribing among young Norwegian doctors : a nine-year follow-up study of a nationwide sample. *BMC Med*. 2008 ; 21(3) : 16.
6. ADAMS E.F., LEE A.J., PRITCHARD C.W., WHITE R.J. What stops us from healing the healers : a survey of help-seeking behaviour, stigmatisation and depression within the medical profession. *Int. J. Soc. Psychiatry*. 2010 ; 56(4) : 359-70.
7. BALON R. Psychiatrist attitudes toward self-treatment of their own depression. *Psychother Psychosom*. 2007 ; 76(5) : 306-10.
8. BREWSTER J.M., KAUFMANN M., HUTCHINSON S., MACWILLIAM C. Characteristics and outcomes of doctors in a substance dependence monitoring programme in Canada : prospective descriptive study. *BMJ*. 2008 ; 337 : a 2098. doi : 10.1136/bmj.a2098
9. Crommentuyn R.J.H. Hulpprogramma nuttig voor verslaafde arts. *Medisch contact*. 2011 ; 08 : 464-467. <http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/92029/Hulpprogramma-nuttig-voor-verslaafde-arts.htm>
10. DE WIT M. Senior Inspecteur, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Communication personnelle.
11. Dossier sur les problèmes d'assuétude par Verrijken, G. dans *Les Spécialistes*. 28 juin 2011 ; 61 : 1-7, 12 juillet 2011 ; 62 : 1. Textes adaptés par Mathy J. dans *Le Généraliste*, 30 juin 2011 ; 1017 : 1, 4-9, 14 juillet 2011 ; 1018 : 1.

Après un bref échange de vue, ledit rapport est adopté, moyennant une abstention, à l'unanimité des membres présents.

*
* *

Le Secrétaire perpétuel signale à l'assemblée que c'est sa dernière séance plénière qu'il a codirigée après sept années de mandat comme Secrétaire perpétuel. Il remercie les membres présents pour leur collaboration confraternelle et amicale pendant cette période écoulée et il résume en quelques mots sa philosophie qui l'a guidé pendant son mandat. A l'issue de son discours, il remet symboliquement sa fonction au Secrétaire perpétuel élu, le Pr A. Ferrant qui lui succédera le 1^{er} octobre 2011.

Le Pr A. Ferrant signale qu'un hommage festif sera organisé lors de la séance du 28 avril 2012, en l'honneur du Secrétaire perpétuel, le Pr J. Frühling.

Le Président remercie le Pr J. Frühling pour tout son dévouement.

*
* *

TABLE DES MATIÈRES

Séance publique du 3 septembre 2011

Lectures

Analyse de l'inflammation bronchique dans l'asthme : de l'intérêt académique à l'intérêt clinique, par R. Louis, (U.Lg.), invité,.....	273
Discussion.....	279
Physiopathologie de l'asthme : données concernant la régulation des réponses The2 et IgE dans le poumon, par Ch. Pilette (U.C.L.), invité,.....	280
Discussion.....	288

*

* *

Communications du Bureau.....	289
-------------------------------	-----

Avis des deux Académies de Médecine concernant six propositions de loi au sujet de la transplantation d'organes, transmises par les Commissions compétentes du Sénat, présenté par le Pr J.-B. Otte, second vice-président,.....	290
--	-----

*

* *

Séance publique et solennelle du 3 septembre 2011 Remise des prix attribués au cours des années 2008-2010

M. C. Saegerman, Lauréat du Prix du Concours ordinaire de la 6 ^e Section (2009-2010), présentation par G. Meulemans, membre titulaire	297
M. R. Van Tiggelen, Lauréat du Prix du Docteur Frans Jonckheere sur l'histoire de la Médecine (2008-2010), présentation par B. Lengelé, membre ordinaire	299
M. B. R. Lauwerys, Lauréat du Prix Suzanne et Liliane Chermanne (2008-2010), présentation par J.-M. Boeynaems, membre titulaire.....	301

*

* *

Séance publique du 24 septembre 2011

Lectures

Effets des champs électriques et électromagnétiques sur la différenciation cellulaire et leur intérêt en chirurgie orthopédique et traumatologique, par M. Hinsenkamp (U.L.B.), invité..... 307

Discussion 316

Y a-t-il encore une place en 2011 pour les allogreffes osseuses en chirurgie orthopédique ? , par Ch. Delloye (U.C.L.), membre ordinaire 317

Discussion 327

*
* *

Communications du Bureau 328

*
* *

Comité secret : Proclamation du vote..... 329

*
* *

Autoprescription par les médecins. Présentation de l'avis élaboré par les deux Académies de Médecine. Rapporteur : Pr J.-L. Balligand 330

*
* *

