



## Actualité

### Renouvellement du conseil d'administration

Le 10 septembre 2009, l'Assemblée Générale a renouvelé le conseil d'administration qui se constitue aujourd'hui comme suit :

Françoise MONOD : présidente

Richard LALANDE et Dominique OGER : vice-présidents

Antoine LABBE : secrétaire général

Michel BAILLY : trésorier

ainsi que : Jacques-Louis BINET, Léon CLIGMAN, Janine Dumont,

Antoine JEANCOURT-GALIGNANI, Caroline de TAVERNOST,

Thierry WALRAFEN et Florence WOERTH.

## La lettre de l'association Jean Bernard

Décembre 2009

## La génomique décrypte les anomalies à l'origine des tumeurs hépatiques inflammatoires.

Pr François Sigaux, Institut Universitaire d'Hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris

**L'Association Jean Bernard a joué un rôle important dans le développement de la plateforme de génomique de l'Institut Universitaire d'hématologie (IUH).**

Les techniques de génomique permettent l'analyse des anomalies de structure et d'expression de l'ensemble des gènes en une seule expérience. Elles permettent d'obtenir des portraits moléculaires caractéristiques de chaque type de tumeur et fournissent des cibles pour l'obtention de nouveaux médicaments. Cette stratégie de recherche a été utilisée par un groupe de l'IUH dirigé par le professeur J. Zucman-Rossi pour analyser un type rare de tumeurs hépatiques évoluant parfois vers des cancers agressifs et caractérisés par des stigmates moléculaires de l'inflammation.

Les liens entre l'inflammation et l'apparition des tumeurs ont été notés depuis longtemps.

Dans certains types de tumeurs, l'inflammation est entretenue par des cellules distinctes des cellules tumorales qui entourent ou infiltrent la tumeur et, peuvent, soit favoriser, soit au contraire gêner le développement tumoral notamment par le biais des cellules immunitaires.

Dans de rares cas ce sont les cellules tumorales elles-mêmes qui utilisent les voies de signalisation de l'inflammation pour favoriser leur propre croissance. Ce sont des tumeurs de ce type, appelées adénomes inflammatoires du foie, qui ont fait l'objet d'une analyse de génomique (Rebouissou et al, Nature, 2009, 457 :200-2004).

Dans ce travail, le groupe de recherche a identifié des altérations acquises d'un gène codant un activateur de voies de signalisation impliquées dans l'inflammation. Ils identifient également les autres anomalies génétiques qui caractérisent les tumeurs agressives survenant chez certains patients porteurs de ce type d'adénome.

Ce travail démontre la puissance des techniques de génomique pour élucider les mécanismes de la cancérisation. Il ouvre également la voie à des traitements ciblés sur les protéines de l'inflammation, permettant d'envisager une médecine personnalisée des patients atteints de certains cancers.

## L'angiogenèse thérapeutique.

Pr Bernard Lévy, Institut des Vaisseaux et du Sang, Hôpital Lariboisière.

**L'angiogenèse est la capacité de l'organisme à fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins pour perfuser des tissus dont les besoins et les apports métaboliques sont en déséquilibre.**

Le concept d'angiogenèse connaît, depuis une dizaine d'années, un succès considérable en raison du développement de stratégies thérapeutiques anti-angiogéniques qui consistent à bloquer la croissance de vaisseaux tumoraux et, par là même, à limiter l'évolution tumorale. Des médicaments anti-angiogéniques sont utilisés en clinique depuis 5 ans et améliorent notablement le pronostic de certains cancers et le devenir des malades qui en sont atteints.

Cependant, dans les conditions normales ou physiologiques, l'angiogenèse n'est pas un phénomène dangereux ni délétère mais au contraire un phénomène indispensable à la vie. En effet, il existe en permanence des territoires tissulaires qui manquent d'oxygène, soit en raison d'un besoin métabolique important, soit en raison de la thrombose ou de l'athérosclérose de vaisseaux qui irriguent ce tissu. L'angiogenèse est alors un mécanisme de réparation permanent du réseau vasculaire ; elle joue un rôle bénéfique essentiel au maintien de l'homéostasie et finalement, de la santé de l'individu.

On connaît bien les complications ischémiques les plus fréquentes : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie des membres inférieurs et certaines formes d'insuffisance rénale. Ces maladies,

d'origine cardio-vasculaire, sont la cause de près de 40% de la mortalité totale, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. L'augmentation actuelle de l'incidence du diabète et de l'obésité (on emploie même à ce sujet le mot d'épidémie) ne fera qu'aggraver les chiffres de mortalité et de morbidité cardiovasculaire. Le patient diabétique est particulièrement affecté par un défaut d'angiogenèse dans différents territoires. Les complications ischémiques du diabète les plus fréquentes comprennent les insuffisances coronaires et les artériopathies des membres inférieurs. On observe une forte incidence d'ulcères, de plaies cutanées très difficiles à cicatrifier et, parfois, de gangrène nécessitant une amputation d'orteils, du pied, voire de la jambe du patient diabétique de longue date.

En parallèle et en miroir à ses travaux sur l'anti-angiogenèse dans le traitement des cancers, l'IVS développe des stratégies d'angiogenèse thérapeutique. Il s'agit, en d'autres termes, de favoriser la croissance de néo-vaisseaux dans des zones recevant une irrigation insuffisante et privées d'oxygène.

Si nous arrivions à nos fins, nous serions capables de favoriser le développement d'une circulation collatérale qui viendrait suppléer une artère bouchée ou en cours d'occlusion.

On peut rêver de retarder, voire d'empêcher un infarctus, un accident vasculaire cérébral ou les conséquences ultimes d'une artériopathie

des membres inférieurs. L'IVS est engagé dans un programme de recherche qui va dans ce sens.

Nous avons montré que des cellules souches présentes dans le sang de cordon ombilical, sont capables de générer une angiogenèse efficace dans la patte de souris ischémiques (Foubert P et coll, J Clin Invest 2007). Nous développons actuellement une stratégie plus ambitieuse ; nous prélevons 40 ml de sang de patients diabétiques, isolons à partir de ce volume de sang un certain type de globules blancs (cellules mononucléées) et les stimulons, in vitro, par un agent angiogénique : l'éphrine B2. Les cellules sanguines de patient diabétique ainsi stimulées, sont d'ores et déjà capables d'induire une angiogenèse significative dans la patte ischémique de la souris. Nous espérons, dans un délai de un à deux ans, être en mesure d'injecter ces cellules sanguines « boostées » au malade même chez qui elles ont été prélevées.

Si les conditions d'efficacité et de sécurité que nous sommes en train de vérifier sont réunies, l'autotransfusion de cellules sanguines stimulées in vitro pourrait améliorer la perfusion du patient diabétique et retarder, voire empêcher certaines complications ischémiques. C'est en tout cas notre objectif ; je ne manquerai pas de vous tenir informé de l'avancement de nos travaux.