



Actualité

Renouvellement du conseil d'administration

Le 19 juin 2012, l'Assemblée Générale a renouvelé le conseil d'administration qui se constitue aujourd'hui comme suit :

Françoise MONOD : présidente

Dominique OGER : vice-président

Bernard MONASSIER : trésorier

Antoine LABBE : secrétaire général

ainsi que : Emmeline d'AUDIFFRET PASQUIER, Jacques-Louis BINET, Léon CLIGMAN, Janine Dumont, Antoine JEANCOURT-GALIGNANI, Bernard LEMAITRE,

Caroline de TAVERNOST, Thierry WALRAFEN et Florence WOERTH.

La lettre de l'association Jean Bernard

Décembre 2012

Une avancée majeure dans la compréhension de la maladie de Fanconi

Pr François Sigaux, Directeur de l'Institut Universitaire d'Hématologie (IUH) de l'Hôpital Saint-Louis.

La maladie de Fanconi est une maladie génétique qui entraîne une insuffisance de production des cellules sanguines (insuffisance hématopoïétique) et prédispose aux leucémies aiguës. L'Hôpital Saint-Louis à Paris est le centre national de référence pour le diagnostic et la prise en charge de ces patients. C'est dans cet hôpital qu'a été pratiquée la première greffe de sang de cordon ombilical par le Pr. Eliane Gluckmann en 1989 constituant une avancée médicale majeure. Malgré de très nombreux travaux réalisés dans le monde entier, les causes cellulaires de l'insuffisance hématopoïétique dans cette affection restaient inconnues. Un pas décisif vient d'être franchi par l'équipe du Pr. Soulier à l'Institut Universitaire d'Hématologie (IUH) (Ceccaldi et al., Cell Stem Cell, 11, 36, 2012). L'équipe de recherche, avec l'aide des familles atteintes par la maladie, a pu réunir une collection importante de cellules provenant de patients à tous les stades de l'affec-

tion. Dans un tour de force technologique, les chercheurs ont pu analyser en détail les fonctions biologiques des cellules hématopoïétiques et montrer que ces cellules, du fait de l'anomalie génétique, sont incapables de gérer correctement les altérations de l'ADN et le stress cellulaire qui surviennent inéluctablement chez tous les individus. Ils montrent que ces cellules arrêtent leur division par un mécanisme qui intervient la molécule p53, une protéine altérée dans plus de 50% des cancers humains. Par des techniques génétiques élégantes, ils reconstituent les altérations biologiques de ces cellules en inactivant le gène responsable de la maladie dans des cellules normales de sang de cordon et en les réinjectant dans des souris immunodéficientes. Ce modèle leur permet aussi de montrer le rôle de la protéine p53 lors d'une double invalidation. Utilisant la plateforme de génomique financée par l'Association Jean Bernard, ils identifient les gènes majeurs

impliqués dans les réponses cellulaires. Au-delà de la compréhension de la maladie, ces résultats ont des conséquences cliniques pour la prise en charge des patients. Ils suggèrent d'éviter les agents qui altèrent l'ADN et d'employer des traitements qui inhibent les réactions inflammatoires et le stress cellulaire. Ils mettent en garde en soulignant les risques des inhibiteurs de la molécule p53 qui pourraient améliorer l'insuffisance hématopoïétique mais aussi favoriser l'instabilité génétique et l'apparition de leucémies aiguës. Concernant les projets de protocoles de thérapie géniques, ils proposent de les effectuer en utilisant des cellules prélevées le plus précocement possible au cours de la vie. Enfin ces travaux pourraient avoir une portée plus générale et expliquer aussi l'apparition d'insuffisance hématopoïétique dans d'autres syndromes génétiques comme l'anémie de Blackfan Diamond.

Institut des Vaisseaux et du Sang.

Pr Bernard Lévy, Directeur scientifique de l'Institut des Vaisseaux et du Sang (IVS) de l'Hôpital Lariboisière.

Trois projets sont en cours à l'Institut des Vaisseaux et du Sang.

1- Pro-angiogenèse : des avancées importantes dans la lutte contre les complications vasculaires du diabète

L'amélioration de l'angiogenèse par thérapie cellulaire chez le patient diabétique est une question que nous essayons de résoudre depuis plusieurs années et qui va, très bientôt, passer au stade des essais cliniques sur le patient. L'angiogenèse est la capacité de l'organisme à fabriquer de nouveaux vaisseaux.

Le patient diabétique est particulièrement affecté par un défaut d'angiogenèse dans différents territoires. Les complications ischémiques (c'est à dire en relation avec une insuffisance de perfusion sanguine) du diabète les plus fréquentes sont : l'insuffisance coronaire (angine de poitrine), l'insuffisance rénale et l'artériopathie des membres inférieurs. On observe, dans cette dernière complication, 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.

L'IVS développe des stratégies d'angiogenèse thérapeutique pour favoriser la revascularisation des tissus mal irrigués.

Nous avons notamment développé une stratégie très originale et ambitieuse dans ce domaine: 40 ml de sang sont prélevés à des patients diabétiques ; nous isolons à partir de ce volume de sang un certain type de globules blancs (cellules mononucléées) et les stimulons, in vitro, par des agents spécifiques, que nous avons brevetés. Les cellules sanguines de patient diabétique ainsi stimulées, sont d'ores et déjà capables d'induire une angiogenèse significative chez la souris diabétique. Nous espérons être bientôt 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. Nos résultats seront publiés en Octobre 2012 dans « Diabetes », le plus grand journal scientifique et médical américain consacré à cette maladie.

Nous travaillons avec les experts de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament pour définir avec eux les conditions à remplir pour effectuer un premier essai clinique. L'objectif est d'initier, en 2013, ce passage du laboratoire vers le patient.

Nous avons d'ores et déjà établi une collaboration académique avec l'Etablissement Français du Sang pour vérifier la faisabilité de notre stratégie sur le patient. Dans un premier temps, 6 volontaires sains donneront leurs cellules sanguines dans des conditions cliniques sécurisées, bien plus strictes que celles réalisées dans les laboratoires de recherche ; nous vérifierons que notre technique de stimulation de ces cellules est efficace dans des conditions proches d'une future utilisation technique. Cette étape « préclinique » débutera en décembre 2012 et devrait durer six mois plus tard.

2- Maladie d'Alzheimer et atteintes vasculaires

Nous avons lancé, en mai 2012 un nouveau projet portant sur la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer est responsable de 50 à 75% des cas de démence et représente la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé. L'augmentation de l'espérance de vie de la population augmente proportionnellement le nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans nos sociétés occidentales. Le nombre total de démences du sujet âgé est de 35.6 millions en 2010 et devrait doubler tous les 20 ans pour atteindre un chiffre de 115 millions en 2050. (http://www.alz.org/national/documents/report_full_2009_worldalzheimerreport.pdf).

En fonction des différentes zones géographiques, la fréquence estimée des démences pour la population âgée de plus de 60 ans est comprise entre 5% et 8.5%. En Europe, la fréquence de cette affection est des plus élevées : 7% soit 7.0 millions de patients de plus de 60 ans. Le coût financier annuel de cette maladie est énorme : 315 mil-

liards de dollars aux USA ; soit bien plus que les dépenses occasionnées par les cancers et les maladies cardiovasculaires. Bien évidemment, le coût social, familial et affectif des démences du sujet âgé est inestimable. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par des dépôts très caractéristiques dans le cerveau (cortex). La nature de ces dépôts protéiques reste au centre des recherches mais il faut bien admettre que nous ne comprenons pas encore les mécanismes de la maladie et qu'aucun traitement satisfaisant n'existe à ce jour. Notre hypothèse est une hypothèse vasculaire : nous savons en effet que l'hypertension artérielle, le diabète, l'athérosclérose favorisent, aggravent et accélèrent la maladie d'Alzheimer. Nous essayons de démontrer que les atteintes vasculaires sont des facteurs causaux importants pour la survenue de cette maladie et surtout, qu'un traitement des anomalies vasculaires influence favorablement l'évolution des désordres neurologiques. Nous utilisons un modèle de souris qui développe spontanément des troubles très évocateurs de la maladie d'Alzheimer. Nous provoquons une hypertension artérielle chez ces souris et espérons démontrer que la maladie s'aggrave et que son évolution s'accélère. Pour mener à bien ce projet, nous nous sommes associés à l'équipe CNRS de neurobiologie de l'université Paris Descartes, l'équipe Inserm de neuroscience de l'université Paris Diderot et le service d'anatomo-pathologie de l'Hôpital Lariboisière. Nous avons obtenu un soutien financier de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR) pour les 3 ans qui viennent. Nos premiers résultats sont très encourageants ; je ne manquerai pas de vous tenir informés de nos progrès.

3- Ouverture de la Bio-banque de l'IVS

Nous avons mis en place une bio-banque dans nos locaux. Il s'agit d'une enceinte sécurisée contenant 200 000 tubes échantillons et maintenue à -80°C. Nous utilisons cette structure pour nos propres travaux et mettons à la disposition de la communauté de recherche médicale de la région.